

Canagliflozina

Indicació avaluada: Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en adults ≥ 18 anys, per millorar el control glucèmic: en monoteràpia quan la dieta i l'exercici per si sols no aconsegueixen un control suficient de la glucèmia en pacients en qui l'ús de metformina es considera inadequat per presentar intolerància o contraindicacions, i com a tractament complementari administrat amb altres medicaments hipoglucèmians com la insulina, quan aquests, junt amb dieta i exercici, no aconsegueixin un control glucèmic adequat.

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

Punts clau

- Canagliflozina és el segon principi actiu d'una nova família d'antidiabètics orals que actuen incrementant l'eliminació renal de glucosa per inhibició selectiva i reversible del cotransportador sodi-glucosa 2 (SGLT2).
- La dosi de 300 mg requereix validació sanitària per restringir la indicació al tractament d'aquells pacients diabètics que amb la dosi de 100 mg no aconsegueixen el control glucèmic adequat.
- L'eficàcia de canagliflozina depèn de la conservació de la funció renal, per la qual cosa no es recomana iniciar el tractament en pacients amb un aclariment de creatinina (ClCr) < 60 ml/min. Una vegada instaurat el tractament, s'ha d'interrompre quan el ClCr sigui < 45 ml/min.
- Canagliflozina aconsegueix reduccions de l'HbA1c entorn del 0,7 - 1,0%. No es disposa de dades d'eficàcia en termes de reducció de la morbimortalitat cardiovascular.
- En teràpia doble amb metformina, canagliflozina 100 mg no és superior a sulfonilurees. En teràpia triple, canagliflozina 100 mg no s'ha estudiat i canagliflozina 300 mg no ha aconseguit diferències clínicament rellevants. No hi ha estudis comparatius davant de la resta d'alternatives disponibles.
- En general, canagliflozina presenta bona tolerància. Els principals efectes adversos són les infeccions genitals, els símptomes relacionats amb la depleció de volum i l'augment de colesterol LDL. Es desconeix el seu perfil de seguretat a llarg termini.
- Canagliflozina compta amb un pla de seguiment postcomercialització on es monitoren entre altres, les infeccions genitals, deshidratació, esdeveniments cardiovasculars, fractures òssies i insuficiència renal.

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

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN PHF-APC*

N.11/2015

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Invokana®, comprimits 100 i 300 mg envernissats amb pel·lícula (30 comprimits); Janssen-Cilag International NV.

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Lactosa

CODI ATC

A10BX11

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Maig 2014

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica. Validació sanitària **Invokana®** 300 mg comprimits

DATA D'AVALUACIÓ

Maig 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

La diabetis mellitus (DM) tipus 2 és una malaltia crònica de gran impacte sanitari i social. Un dels objectius fonamentals del tractament de la DM2 és la prevenció de les complicacions micro i macrovasculars ja que la seva morbiditat està relacionada fonamentalment amb la malaltia cardiovascular. El seu maneig és complex i requereix un enfocament individualitzat¹.

Quan les mesures no farmacològiques són insuficients, les guies de pràctica clínica recomanen utilitzar com a primera opció metformina (MET) en monoteràpia. En cas d'intolerància o contraindicació a MET, les sulfonilurees (SU) constitueixen l'alternativa d'elecció¹⁻⁴. Si la monoteràpia resulta insuficient, les guies proposen teràpia doble associant-ne a MET una SU atès que és la combinació amb major experiència d'ús i una millor relació cost-efectivitat¹.

Les glitazones (pioglitazona), glinides i inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) es poden considerar

medicaments en tractament combinat, segons les característiques individuals de cada pacient¹⁻⁴.

Canagliflozina (CANA) constitueix una opció més en tractament combinat doble i triple en el maneig de la DM tipus 2. La seva utilització és limitada a pacients amb una funció renal conservada, a causa del seu mecanisme d'acció. A més, el seu perfil de seguretat encara no està ben definit, especialment en pacients amb malaltia cardiovascular.

Partint de les dades d'eficàcia i seguretat disponibles, canagliflozina no suposa un avenç terapèutic respecte a altres antidiabètics amb més experiència d'ús. CANA no disposa d'assajos clínics que ofereixin dades de morbi-mortalitat i existeixen incerteses associades al seu perfil de seguretat a llarg termini.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁵

CANA està indicat en adults de 18 anys d'edat o més grans amb DM tipus 2 per millorar el control glucèmic:

- En monoteràpia, quan la dieta i l'exercici per si sols no aconseguen un control suficient de la glucèmia en pacients en qui l'ús de metformina es considera inadequat per presentar intolerància o contraindicacions.
- Com a tractament complementari administrat amb altres medicaments hipoglucèmics com la insulina, quan aquests, junt amb dieta i exercici, no aconseguen un control glucèmic adequat.

Mecanisme d'acció⁵

CANA inhibeix de forma selectiva i reversible el cotransportador sodi-glucosa 2 (SGLT2), que s'expressa de manera selectiva als túbuls renals proximals; també té activitat inhibidòria transitòria de baixa potència del SGLT1 intestinal.

De manera independent a la secreció i acció de la insulina, redueix la reabsorció renal de glucosa, pel que augmenta la seva excreció i disminueix la glucèmia basal i postprandial.

A causa del seu mecanisme d'acció, CANA augmenta la diüresi i com a conseqüència produeix una depleció de volum que pot donar lloc a un lleuger descens de la pressió arterial.

Dades farmacocinètiques⁵

CANA s'absorbeix ràpidament després de la seva administració oral (C_{màx} a les 1-2 hores). La biodisponibilitat oral absoluta és del 65% aproximadament. La seva absorció no es veu afectada per l'administració conjunta amb àpats.

La unió a proteïnes plasmàtiques de CANA és elevada (99%), sobretot unió a albúmina. 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.

Posologia i forma d'administració⁵

La dosi recomanada d'inici de CANA són 100 mg una vegada al dia. En pacients amb bona tolerància i que necessitin un control glucèmic més estricte, la dosi es pot incrementar a 300 mg una vegada al dia (sempre que l'aclariment de creatinina (ClCr) sigui ≥ 60 ml/min).

CANA s'ha de prendre per via oral una vegada al dia, preferiblement abans del primer àpat del dia. Els comprimits s'han d'empassar sencers.

Dades d'eficàcia

L'eficàcia de CANA en pacients adults amb DM2 s'ha avaluat en 9 assajos clínics fase III, aleatoritzats, amb disseny de grups paral·lels i cegament doble, tant davant de placebo (7 estudis) com davant de comparador actiu (2 estudis)⁶.

El programa clínic ha estudiat, per tant, l'eficàcia de CANA en diferents esglavons terapèutics: en monoteràpia (CANTATA-M⁷) en pacients no controlats adequadament amb dieta i exercici; en tractament combinat doble amb MET (CANTATA-SU⁸, CANTATA-D⁹) i en tractament combinat triple amb MET i SU o MET i pioglitazona (CANTATA-D2¹⁰, CANTATA-MSU¹¹ i CANTATA-MP¹²). Veure taula 1.

L'informe de l'Agència Europea del Medicament (EMA) recull també un estudi de seguretat cardiovascular, que actualment es troba en curs (CANVAS: Canagliflozin Cardiovascular Assessment study; DIA3008¹³), així com dos subestudis del mateix: un en el qual es va estudiar l'eficàcia de CANA combinada amb insulina i un altre que va estudiar l'eficàcia de CANA en tractament combinat amb una SU, ambdós en pacients d'alt risc cardiovascular.

A més, es disposa de 2 estudis en grups especials de població: pacients amb insuficiència renal moderada (DIA3004¹⁴) i pacients d'edat avançada (DIA3010¹⁵).

Taula 1. Característiques dels assajos clínics inclosos:

Estudis	Disseny	Població	Durada	Grup Intervenció	Grup control
Monoteràpia					
CANTATA-M⁷ (DIA3005)	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	584 pacients amb DM2 no controlats adequadament	26 + 26 setmanes	CANA 100 o 300 mg	PBO
Tractament combinat doble					
CANTATA-SU⁸ (DIA3009)	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble, de no Inferioritat*	1452 pacients amb DM2 en tractament previ amb MET	52 + 52 setmanes	CANA 100 o 300 mg + MET	GLIM + MET
CANTATA-D⁹ (DIA3006)	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	1284 pacients amb DM2 en tractament previ amb MET	26 + 26 setmanes	CANA 100 o 300 mg + MET	PBO o SIT + MET
Tractament combinat triple					
CANTATA-D2¹⁰ (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 mg + MET + SU	SIT + MET + SU
CANTATA-MSU¹¹ (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 mg + MET + SU	PBO + MET + SU
CANTATA-MP¹² (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 mg + MET + PIO	PBO + MET + PIO
Tractament combinat amb insulina					
DIA3008¹³ (subestudi CANVAS)	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	1718 pacients en tractament amb insulina (≥ 30 uts/dia)	18 setmanes	CANA 100 o 300 mg \pm MET o un altre ADO	PBO
Poblacions especials					
DIA3004¹⁴	ACA, fase III grups paral·lels, cegament doble	269 pacients sense control glucèmic adequat i amb IR moderada (eGFR ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73m ²)	26 + 26 setmanes	CANA 100 o 300 mg	PBO
DIA3010¹⁵	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 mg	PBO

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **ADO:** antidiabètic oral; **CANA:** canagliflozina; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **eGFR:** taxa de filtració glomerular estimada; **GLIM:** glimepirida; **INS:** insulina; **MET:** metformina; **PBO:** placebo; **PIO:** pioglitazona; **SIT:** sitagliptina; **SU:** sulfonilurea; **uts:** unitats. *marge de no inferioritat preespecificat: 0,3%.

La variable principal d'eficàcia en tots els estudis va ser la reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c, des de l'inici del tractament fins a la setmana 18, 26 o 52, depenent de l'estudi considerat⁶.

Com variables secundàries d'eficàcia es van incloure, entre altres, la variació en el pes corporal, percentatge de pacients que van assolir una HbA1c $< 7,0\%$, diferents paràmetres de la glucosa plasmàtica (glucèmia en

dejú, glucèmia postprandial), pressió arterial sistòlica i paràmetres lipídics⁶.

El total de pacients inclosos en els estudis va ser 10.285, amb diagnòstic de DM tipus 2 no controlada, la majoria de raça blanca (72%) i homes (58%). L'edat mitjana va ser de 59,5 anys (21 - 96), incloent 3082 pacients ≥ 65 anys d'edat i 510 ≥ 75 anys d'edat.

Eficàcia de Canagliflozina davant de comparador actiu

Es disposa de dos estudis de no inferioritat de 52 setmanes de durada, un en tractament combinat doble i un altre en tractament combinat triple, en els quals es va avaluar l'eficàcia de CANA davant de glibemipirida i sitagliptina respectivament. Addicionalment, en aquests estudis es va establir realitzar un test de superioritat si s'aconseguia mostrar la no inferioritat.

1. Tractament combinat doble amb metformina (MET).

L'eficàcia i seguretat de CANA davant de glibemipirida, ambdues en combinació amb MET, s'ha avaluat en l'estudi

CANTATA-SU⁸. Es van incloure pacients inadequadament controlats amb MET que presentaven una HbA1c basal mitjana de 7,8%, un IMC de 31 kg/m² i amb una edat mitjana de 56 anys. Es van excloure pacients amb malaltia cardiovascular, hipertensió no controlada i una taxa de filtració glomerular estimada (TFGe) < 55 ml/min/1,73 m².

En l'estudi, es va utilitzar un esquema d'ajust de dosi per a glibemipirida (començant amb dosis inicials d'1 mg fins una dosi màxima de 6 o 8 mg). El 82% dels pacients van rebre una dosi diària de 4 mg o superior.

Després de 52 setmanes de tractament, les reduccions mitges en l'HbA1c assolides per ambdues dosis de CANA i glibemipirida, així com les diferències entre els grups de tractament, es mostren a la taula 2.

Taula 2. Resultats d'eficàcia (reducció mitjana del % d'HbA1c) de CANA en tractament combinat doble vs. comparador actiu.

EFICÀCIA DE CANA EN TRACTAMENT COMBINAT DOBLE DAVANT DE GLIPEPİRIDA						
Estudi	Tractament de base	CANA		Glibemipirida		Diferència entre tractaments (%) (IC 95%)
		N	Reducció mitjana (%)	N	Reducció mitjana (%)	
CANTATA-SU ⁸	Metformina	483 ^a	-0,82 ^a	482	-0,81	-0,01 (-0,11 a 0,09) -0,12 (-0,22 a -0,02)
		485 ^b	-0,93 ^b			

CANA: canagliflozina; a: CANA 100 mg; b: CANA 300 mg. Resultats de l'anàlisi per ITTm.

Ambdues dosis de CANA van aconseguir demostrar ser similars a glibemipirida en termes de reducció de l'HbA1c ja que es va assolir el criteri de no inferioritat prefixat. Únicament CANA 300 mg va ser superior a glibemipirida en la reducció de l'HbA1c.

Pel que fa a les variables secundàries, es van aconseguir reduccions en el pes corporal en els grups de pacients tractats amb ambdues dosis de CANA després de 52 setmanes de tractament (-3,7 kg i -4,0 kg per a CANA 100 i 300 mg respectivament), davant de l'augment observat en el grup de glibemipirida (+ 0,7 kg). El percentatge de pacients que van assolir valors d'HbA1c < 7% en la setmana 52 van ser similars en tots els grups de tractament: 54%, 60% i 56% (CANA 100 mg, 300 mg i glibemipirida respectivament).

2. Tractament combinat triple amb metformina (MET) i sulfonilurea (SU).

L'assaig clínic CANTATA-D2¹⁰ va avaluar l'eficàcia i seguretat únicament de la dosi de 300 mg de CANA davant de sitagliptina 100 mg, ambdues en combinació amb MET i SU, en pacients no controlats adequadament amb aquesta combinació.

Es van incloure pacients amb una HbA1c basal mitjana de 8,1%, un IMC de 31,6 kg/m² i una mitjana d'edat de 56 anys. Es van excloure pacients amb malaltia cardiovascular i hipertensió no controlada i amb una TFGe < 55 ml/min/1,73m².

Després de 52 setmanes de tractament, la reducció en l'HbA1c assolida per CANA i sitagliptina, així com les diferències entre els grups de tractament es mostren a la taula 3.

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

EFICÀCIA DE CANA EN TRACTAMENT COMBINAT TRIPLE DAVANT DE SITAGLIPTINA						
Estudi	Tractament de base	CANA		Sitagliptina		Diferència entre tractaments (%) (IC 95%)
		N	Reducció mitjana (%)	N	Reducció mitjana (%)	
CANTATA-D2 ¹⁰	Metformina + Sulfonilurea	378 ^b	-1,03 ^b	378	-0,66	-0,37 (-0,50 a 0,25)

CANA: canagliflozina; b: CANA 300 mg. Resultats de l'anàlisi per ITTm.

En aquest estudi es va complir el criteri de no inferioritat de CANA davant de sitagliptina i, ja que el valor superior de l'interval va ser inferior a 0 (-0,25%), es va poder demostrar també en termes de reducció de l'HbA1c, la superioritat de CANA 300 mg davant de sitagliptina.

En relació amb les variables secundàries d'eficàcia, la reducció mitjana del pes corporal aconseguida per CANA 300 mg des de l'inici del tractament fins a la setmana 52 va ser significativament superior que l'assolida en el grup de sitagliptina: diferència entre tractaments -2,4 kg ($p < 0,001$). El percentatge de pacients que van assolir valors d'HbA1c $< 7\%$ en la setmana 52 va ser superior en el grup de CANA davant de sitagliptina: 47,6% vs. 35,3% respectivament.

Eficàcia de canagliflozina davant de placebo en monoteràpia i tractament combinat.

CANA en monoteràpia va mostrar una eficàcia en la reducció de l'HbA1c superior a placebo a les 26 setmanes

de tractament, sent aquesta reducció estadística i clínicament significativa. Les diferències aconseguides, ajustades per placebo, van ser de -1,16% i -0,91% per a CANA 300 i 100 mg respectivament⁷. Veure taula 4

En tractament combinat doble i triple CANA va mostrar una eficàcia en la reducció de l'HbA1c estadísticament superior a placebo, situant-se aquesta reducció entre -0,62% i -0,71% per a la dosi de 100 mg i entre -0,77% i -0,92% per a CANA 300 mg^{9,11,12}. Veure taula 4.

El tractament combinat de CANA amb insulina (amb o sense altres agents hipoglucemiants), es va avaluar en un subestudi del CANVAS, de 18 setmanes de durada. Els pacients van ser aleatoritzats per rebre tractament amb CANA 100 mg, CANA 300 mg o placebo una vegada al dia. Les reduccions en els valors plasmàtics d'HbA1c aconseguits després de les 18 setmanes de tractaments, ajustades per placebo, van ser: -0,65% per a CANA 100 mg i -0,73% per a CANA 300 mg ($p < 0,001$).

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

EFICÀCIA DE CANA EN MONOTERÀPIA, 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-M ⁷	Dieta + exercici	195 ^a	-0,77 ^a	192	-0,14	-0,91 (-1,1 a -0,7) $< 0,001$ -1,16 (-1,3 a -1,0) $< 0,001$
		197 ^b	-1,03 ^b			
CANTATA-M ⁹	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-M ¹¹	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-M ¹²	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.

El tractament amb CANA també es va associar a una reducció en el pes corporal (mesurada com a variable d'eficàcia secundària) en els estudis davant de placebo. En una anàlisi conjunta de tots els estudis controlats amb placebo, la reducció mitjana aconseguida va ser de -1,84 kg i -2,43 kg per a CANA 100 i 300 mg respectivament, i ajustats per placebo.

Eficàcia de CANA en poblacions especials

Pacients amb insuficiència renal

Es disposa d'un estudi aleatoritzat (DIA3004)¹⁴, amb cegament doble i controlat amb placebo, en el qual es va avaluar el tractament combinat de CANA (100 i 300 mg) en pacients amb DM tipus 2 i mal control glucèmic, amb una TFGe ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73m². El 98% dels pacients estaven en tractament amb almenys un fàrmac hipoglucemiànt (oral, anàlegs del GLP-1 o insulina) a l'inici de l'estudi.

CANA 100 i 300 mg van aconseguir una reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c, davant de placebo, estadísticament significativa encara que de rellevància clínica discutible (-0,30% [$p < 0,05$] i -0,40% [$p < 0,001$]).

Pacients d'edat avançada

L'estudi DIA3010¹⁵, amb cegament doble i controlat amb placebo de 26 setmanes de durada, es va dur a terme amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia i seguretat de CANA en pacients d'entre 55 - 80 anys d'edat (edat mitja: 63), amb mal control glucèmic malgrat el tractament amb antidiabètics (AD). La distribució d'edats en aquest estudi no difereix respecte a la resta d'estudis fase III, de manera que $< 3\%$ tenien 65 - 75 anys, $< 1\%$ entre 75 - 85 i cap pacient es trobava per sobre dels 85 anys.

El descens d'HbA1c assolida, ajustat per placebo, va ser de -0,70% i -0,57% per a CANA 300 mg i 100 mg, respectivament ($p < 0,001$).

Dades de seguretat

Reaccions adverses^{5,6}

La incidència de RA va ser similar en els diferents grups de tractament quan es va comparar CANA amb glimepirida (64% vs. 69%, respectivament)⁸ i amb sitagliptina (76,7% vs. 77,5% respectivament)¹⁰.

En general, la incidència de RA greus es va distribuir de forma equilibrada entre els diferents grups de tractament. La incidència de RA que van motivar l'abandonament, va ser major en el grup tractat amb la dosi alta de CANA (3,7%, 4,2% i 5,6% per als no-CANA, CANA 100 mg i CANA 300 mg, respectivament). Aquest desequilibri va ser degut majoritàriament a les infeccions genitals i pol·laciúria.

Les RA notificades amb més freqüència en els estudis clínics van ser: hipoglucèmia en aquells pacients tractats amb CANA en combinació amb insulina o una SU, candidiasi vulvovaginal, infeccions del tracte urinari i poliúria o pol·laciúria⁵.

Les RA d'especial interès inclouen:

Hipoglucèmia: la incidència d'hipoglucèmia (glucèmia capil·lar ≤ 70 mg/dl) o episodis simptomàtics greus (que van requerir assistència sanitària o van originar inconsciència), va ser major en els pacients tractats amb CANA en combinació amb altres agents hipoglucemians com insulina o SU. Entre un 5% i un 6% de pacients tractats amb CANA van experimentar algun episodi d'hipoglucèmia en comparació amb el 34% en el grup de glimepirida. En teràpia triple davant de sitagliptina, el % de pacients que van documentar almenys un episodi d'hipoglucèmia va ser similar (43,2% vs. 40,7% per a CANA i sitagliptina respectivament). L'ús de CANA no es va associar a un augment en la incidència d'hipoglucèmies greus, fins i tot quan es va combinar amb insulina o SU.

Infeccions genitourinàries: s'ha observat 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 genitals femenines de CANA davant de placebo va ser de 10,4%, 11,4% i 3,2% (per a CANA 100, 300 mg i placebo, respectivament). Davant de glimepirida va ser d'11%, 14%, i 2%, i davant de sitagliptina va ser de 15,3% vs. 4,3% (per a CANA 300 mg i sitagliptina). En canvi, en la incidència d'infeccions del tracte urinari, amb prou feines es van detectar diferències entre els diferents grups de tractament (5,9%, 4,3% i 4% en CANA 100, 300 mg i placebo).

Depleció de volum: a causa del seu mecanisme d'acció,

la pèrdua d'aigua i sodi pot conduir a depleció de volum i RA relacionades com hipotensió i síncope, poliúria i pol·laciúria. La RA notificada amb més freqüència en els pacients tractats amb CANA va ser la hipotensió (descens mig de la pressió arterial sistòlica i diastòlica: 7 i 3 mm Hg respectivament). La poliúria i pol·laciúria van ser més comunes en el grup de CANA davant de glimepirida, encara que es van considerar de caràcter moderat i van originar pocs abandonaments del tractament. Davant de sitagliptina, la incidència de RA relacionades amb la diüresi osmòtica va ser baixa ($< 2\%$) en els pacients tractats amb CANA.

Alteració de la funció renal: es van observar descensos reversibles del filtrat glomerular en pacients tractats amb CANA, causats per un augment de la creatinina sèrica. Aquest fet recolza que la causa pot ser l'hemoconcentració deguda a la depleció de volum associada al tractament.

Fractures òssies: s'ha observat un lleu increment de fractures òssies en els pacients tractats amb CANA. L'aparició precoç, la localització (extremitats superiors) i les circumstàncies d'aquestes fractures (la majoria associades a caigudes), suggereixen que el descens de la pressió arterial originada com a conseqüència del tractament amb CANA podria ser la causa de l'augment en la incidència de fractures. No s'han observat canvis consistents en la DMO associats al tractament amb CANA davant de placebo.

Seguretat cardiovascular: està sent avaluada en l'estudi CANVAS (actualment en marxa). 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 resultats estableixen que no existeix un risc incrementat per a CANA davant de comparador (placebo o comparador actiu) en termes d'esdeveniments adversos cardiovasculars. El valor d'HR per a CANA comparat amb el control va ser 0,98 (IC 95%: 0,70 a 1,37)⁹.

Nivells colesterol LDL i HDL: s'han observat increments en els nivells de colesterol LDL i HDL encara que la rellevància clínica d'aquests efectes encara no s'ha establert.

Cetoacidosi diabètica¹⁶: s'han notificat casos greus de cetoacidosi 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 cetoacidosi diabètica fins i tot quan els nivells de glucèmia no suggereixin el diagnòstic.

Contraindicacions⁵

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

Precaucions^{5,6}

- CANA no s'ha d'utilitzar en pacients amb DM tipus 1, ni per al tractament de la cetoacidosi diabètica.
- Depleció de volum i RA relacionades. CANA augmenta la diuresi osmòtica, per la qual cosa pot reduir el volum intravascular i disminuir la pressió arterial, observant-se RA relacionades (mareig postural, hipotensió ortostàtica o hipotensió) sobretot amb la dosi de 300 mg i més freqüentment en els tres primers mesos de tractament. S'ha de tenir precaució en pacients de risc, com aquells amb malaltia cardiovascular coneguda, pacients amb TFGe < 60 ml/min/1,73 m², pacients amb teràpia antihipertensiva amb antecedents d'hipotensió, en tractament amb diürètics o pacients d'edat avançada (≥ 65 anys d'edat).
- S'ha de tenir precaució en pacients amb l'hematòcrit elevat, ja que s'ha observat un augment del mateix amb CANA.
- Infeccions micòtiques genitals. S'han notificat casos de candidiasi vulvovaginal en dones i de balanitis o balanopostitis en homes. Es recomana precaució en pacients amb antecedents d'infeccions micòtiques genitals.
- Insuficiència cardíaca. L'experiència en la classe III de la New York Heart Association (NYHA) és limitada i no hi ha experiència en estudis clínics amb canagliflozina en la classe IV de la NYHA.

Interaccions amb aliments i medicaments^{5,6}

- CANA pot potenciar l'efecte dels diürètics i augmentar d'aquesta manera el risc de deshidratació i hipotensió. Per això, no es recomana l'ús de CANA en pacients en tractament amb diürètics de la nansa.
- En cas de tractament combinat de CANA amb insulina o sulfonilurees, pot ser necessari utilitzar dosis menors d'aquests fàrmacs per minimitzar el risc d'hipoglucèmia.
- L'administració conjunta de CANA amb fàrmacs inductors enzimàtics (rifampicina, barbitúrics, fenitoïna, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) pot disminuir l'exposició a CANA i per tant la seva eficàcia (vigilar els nivells de glucèmia en aquests casos per avaluar la resposta a CANA i ajustar dosi).
- Colestiramina pot reduir potencialment l'exposició a CANA, a causa de possibles interferències en la seva absorció. Per evitar aquesta interacció, es recomana

administrar CANA una hora abans o 4 - 6 hores després de l'administració de fàrmacs segrestadors de l'àcid biliar.

- La combinació de CANA amb digoxina va produir un augment en l'AUC i en la C_{màx} de la digoxina, probablement a causa d'inhibició de la P-gp. S'ha de vigilar adequadament als pacients que prenguin digoxina o altres glucòsids cardíacs.
- A causa de la inhibició de la proteïna de resistència del càncer de mama (BCRP) per CANA a nivell intestinal, pot ocórrer un augment en l'exposició de fàrmacs transportats per la BCRP (per exemple rosuvastatina i alguns agents anticancerosos).

Utilització en grups especials^{5,6}

Pacients d'edat avançada: S'han de tenir en compte la funció renal (l'eficàcia de CANA depèn d'ella), 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.

Pacients pediàtrics: No hi ha informació disponible en aquest grup de pacients, per la qual cosa no es recomana el seu ús en pacients menors de 18 anys d'edat.

Insuficiència renal: CANA no ha de ser utilitzat en pacients amb malaltia renal terminal (MRT) ni en pacients dialitzats, ja que en aquestes poblacions no s'espera que sigui eficaç. L'administració de CANA no s'ha d'iniciar en pacients amb un CICr < 60 ml/min. En pacients que tolerin bé CANA i amb CICr constantment per sota de 60 ml/min, la dosi ha d'ajustar-se o mantenir-se en 100 mg una vegada al dia. L'administració de CANA s'ha d'interrompre quan el CICr es mantingui constantment per sota de 45 ml/min. En pacients amb un CICr de 60 a < 90 ml/min no és necessari un ajust de dosi. En pacients amb IR s'han observat amb major freqüència reduccions reversibles del filtrat glomerular i un increment en els nivells plasmàtics de fosfat, sodi i potassi. La incidència de RA associades a la deshidratació i hipotensió també s'ha vist incrementada en aquesta població.

Insuficiència hepàtica: No és necessari l'ajust de dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu a moderada. No s'ha estudiat en pacients amb insuficiència hepàtica greu.

Embaràs i lactància: No es recomana l'ús de canagliflozina en aquest grup de pacients ja que no hi ha informació. Es desconeix si CANA i/o els seus metabòlits s'excreten en la llet materna.

Pla de gestió de riscos⁶

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 CANA, el pla gestió de riscos inclou 5 riscos importants identificats (candidiasi vulvovaginal, balanitis o balanopostitis, infeccions del tracte urinari, hipoglucèmia en combinació amb insulina o altres secretagogs, depleció de volum) i 6 riscos importants potencials

(fallida o dany renal, increment de l'hematòcrit i les seves conseqüències clíniques, fractures òssies, fotosensibilitat, hipoglucèmia en absència d'insulina o secretagogs, ús fora d'indicació per a pèrdua de pes). S'estableix que existeix una falta d'informació o dades limitades en seguretat cardiovascular a llarg termini, en fallida cardíaca congestiva (classe IV de la NYHA), població pediàtrica i d'edat avançada (≥ 85 anys), en dones embarassades i en període de lactància, dany hepàtic greu i pacients amb afectació renal greu ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$). En cada un d'aquests casos es recomana dur a terme activitats de farmacovigilància rutinària.

Costos

Cost incremental

A la taula 6 es presenten el cost del tractament anual amb canagliflozina davant del cost del tractament anual amb SU, PIO, repaglinida i gliptines, així com el cost incremental davant d'aquestes alternatives.

Taula 6. Comparativa de cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2015.

	Canagliflozina	Sulfonilurees	Pioglitazona	Repaglinida	Sitagliptina
Presentació*	Invokana® 100 mg i 300 mg	Glibenclàmida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisentida.**	Pioglitazona EFG 15 mg Pioglitazona EFG 30 mg	Repaglinida EFG 0,5mg Repaglinida EFG 1 mg Repaglinida EFG 2 mg	Januvia® 100 mg
Preu envàs (PVP)*	55,26 84,30	--	39,37 60,2	3,12 5,6 11,19	111,9
Preu unitari	1,84 2,81	0,02 - 0,39	0,70 1,08	0,03 0,06 0,12	1,99
Posologia	100 o 300 mg/dia	--	15 - 30 mg/dia	0,5 - 16 mg/dia	100 mg/dia
Cost dia	1,84 2,81	0,02 - 0,39	0,70 - 1,08	0,03 - 0,96	1,99
Cost tractament anual	671,60 1025,65	7,3 - 142,35	255,50 - 392,38	10,95 - 350,40	729,35
Cost incremental anual davant dels comparadors de referència[†]	--	+596,775 € (664,3 - 529,25)	+347,66 € (416,10 - 279,22)	+490,92 € (660,65 - 321,20)	-57,75 €

*Invokana®: 30 comp; Pioglitazona EFG 15 mg i 30 mg: 56 comp; Repaglinida EFG 0,5 i 1 mg: 90 comp; Januvia® 25 mg i 50 mg: 28 comp; Januvia® 100 mg: 56 comp.

** s'han considerat les diferents presentacions disponibles de totes les sulfonilurees comercialitzades, dosi d'inici i dosi màxima i s'ha establert un rang de preus.

† El cost incremental a la taula s'ha calculat per a la dosi d'inici recomanada (100 mg/dia).

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

† PVP IVA consultat en el Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), Maig 2015.

El cost incremental anual corresponent a la dosi de 300 mg és de +950,82 €, +701,71 €, +844,97 € i +296,3 € davant de sulfonilurees, glitazones, glinides i gliptines respectivament.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

S'han identificat 4 informes d'avaluació realitzats per altres agències avaluadores. Les seves recomanacions estan recollides a la taula 7.

Taula 7. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre canagliflozina en la indicació avaluada.

Institució	Àmbit	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Regne Unit	Accepta la utilització de CANA en les següents situacions ¹⁷ : <ul style="list-style-type: none">• En combinació amb MET, només si les SU estan contraindicades o no es toleren o bé si es tracta de pacients amb alt risc de patir hipoglucèmies o les seves conseqüències.• En teràpia triple en combinació amb MET + SU o MET + tiazolidinediona.• En combinació amb insulina amb o sense altres AD.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia (UK)	L'ús de canagliflozina està restringit a les situacions següents: <ul style="list-style-type: none">• En tractament combinat doble junt amb MET.• En tractament combinat triple junt amb MET+ tractament habitual.• En tractament combinat amb insulina + tractament habitual. El SMC no pot recomanar l'ús de CANA en monoteràpia, encara que estigui autoritzat, ja que el laboratori únicament ha sol·licitat l'avaluació de CANA en tractament combinat amb altres medicaments hipoglucemics ¹⁸ .
NPS Radar (National Prescribing Service)	Austràlia	Els inhibidors selectius de SGLT-2 són una alternativa en pacients amb DM tipus 2, en la millora del control glucèmic, com a tractament combinat amb MET o SU, quan aquest control no és adequat amb la combinació MET + SU ¹⁹ .
German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)	Alemanya	En la seva avaluació determina que no existeix benefici afegit per a CANA en monoteràpia (no es disposa d'estudis vs. comparador actiu), CANA en combinació amb MET, CANA en combinació amb SU, CANA en combinació amb MET + SU ni CANA en combinació amb insulina (amb o sense altres AD), atès que no s'han presentat estudis adequats per a cap de les possibles indicacions terapèutiques ²⁰ .

AD: antidiabètic; CANA: canagliflozina; MET: metformina; SU: sulfonilurea.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa s'ha realitzat entre canagliflozina i els seus comparadors de referència. El comparador de referència en monoteràpia i teràpia doble són les SU, considerant-se com alternatives pioglitazona, inhibidors de la DPP4, glinides i anàlegs de GLP-1.

1. Eficàcia comparada

Canagliflozina en monoteràpia no s'ha avaluat davant de sulfonilurees, gliptines ni pioglitazona i no ha demostrat oferir beneficis addicionals a les alternatives ja existents.

En combinació amb metformina, la dosi menor de canagliflozina (100 mg) ha demostrat ser similar a glibemipirida i la dosi major (300 mg) s'ha mostrat lleugerament superior a glibemipirida. En teràpia triple, únicament s'ha estudiat la dosi de 300 mg davant de comparador actiu, i aquesta ha demostrat la seva superioritat davant de sitagliptina, quan es va combinar amb metformina i sulfonilurea. Es desconeix l'efecte de

canagliflozina sobre la morbiditat associada a la DM tipus 2.

La seva eficàcia depèn de la funció renal i per tant pot disminuir, especialment en pacients amb $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$. En alguns casos els pacients amb patologia cardiovascular 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.

Conclusió: similar

2. Seguretat comparada

La incidència de RA va ser similar en els diferents grups de tractament quan es va comparar amb glibemipirida (64% vs. 69%) i amb sitagliptina (76,7% vs. 77,5%). En combinació amb metformina, la incidència d'hipoglucèmies en pacients tractats

amb canagliflozina va ser baixa i menor comparada amb glimepirida (5% vs. 34%). En teràpia triple, amb metformina i sulfonilurea, la incidència d'hipoglucèmies va ser similar davant de sitagliptina (43% vs. 41%). S'ha observat un increment en la incidència d'infeccions genitals especialment en dones amb ambdues dosis de canagliflozina i majoritàriament d'origen micòtic. La diüresi osmòtica associada al seu mecanisme d'acció, pot induir alteracions com hipotensió, el que podria estar lligat també a l'increment observat en la incidència de fractures òssies.

No es disposa d'informació sobre el seu perfil de seguretat a llarg termini, especialment en relació amb: infeccions genitals, hipoglucèmia quan s'usa en combinació amb insulina o altres secretagogs d'insulina, dany renal, depleció de volum i risc cardiovascular.

Conclusió: inferior

3. Pauta comparada

Canagliflozina s'administra una vegada al dia via oral, igual que pioglitazona i algunes sulfonilurees. Metformina, gliptines i glinides s'administren diverses vegades al dia, també via oral. Els anàlegs del GLP-1 s'administren una o dues vegades al dia, o bé en pautes setmanals, per via subcutània.

Conclusió: similar

4. Cost comparat

El cost d'ambdues dosis de canagliflozina és superior al de sulfonilurees, pioglitazona i glinides. Davant de gliptines, el cost de canagliflozina 100 mg és inferior i el de la dosi de 300 mg superior.

Conclusió: cost superior davant de sulfonilurees, pioglitazona i glinides; cost inferior davant de gliptines (només canagliflozina 100 mg).

Conclusió i dictamen

QUALIFICACIÓ

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.

Partint de les dades d'eficàcia i seguretat disponibles, canagliflozina no suposa un avenç terapèutic respecte a altres antidiabètics amb més experiència d'ús. CANA no disposa d'assajos clínics que ofereixin dades de morbi-mortalitat i existeixen incerteses associades al seu perfil de seguretat a llarg termini.

Annex I. Taules d'evidència

INFORME CANAGLIFLOZINA: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Poplació estudiada (criteris d'inclusió / exclusió)	Pauta de tractament	Variabls de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / intervals de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Cefalu W T et al.</p> <p>Lancet 2013; 382: 941-50. (DIA 3009/ CANTATA-SEU)</p> <p>Ref. 8</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 % d'HbA_{1c} a les 52 setmanes: 0,3%. 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 HbA_{1c} de 7,0% - 9,5% que estiguessin en tractament amb dosi estable de MET (≥ 2.000 o 1.500 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; 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 superiors 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 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 % HbA_{1c} (setmana 52) respecte a la basal.</p> <p>Diferència entre grups en el canvi en %HbA_{1c} (setmana 52)</p> <p>Variabls secundàries:</p> <p>Canvi en el pes a les 52 setmanes, respecte al basal.</p> <p>Diferència entre grups.</p> <p>% pacients amb episodis d'hipoglucèmies documentats</p> <p>% de pacients que assoleixen valors de HbA_{1c} inferiors a 7% o 6,5%</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 GLI + 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% < 6,5%: CANA 100 + MET: 26% CANA 300 + MET: 31% GLIM + MET: 31%</p>	<p>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.</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>Veure taula de seguretat comparada.</p>	<p>Total: 5 punts</p> <p>Aleatorització: 1 Cegament doble: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cegament apropiat: 1</p>

CANA: canagliflozina; **EA:** efectes adversos; **FPG:** glucosa plasmàtica en dejú (*fasting plasma glucose*); **GLIM:** glimepirida; **HbA_{1c}:** hemoglobina glicosilada; **LDL:** low density lipoprotein; **MET:** metformina; **PA sistòlica:** pressió arterial sistòlica; **PBO:** placebo.

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

Annex I. Taules d'evidència (Continuació ref.8)

INFORME CANAGLIFLOZINA: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió / exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / intervals de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
				Canvis en glucosa plasmàtica en dejú	CANA 100 + MET: -1,35 mmol/L CANA 300 + MET: -1,52 mmol/L GLIM + MET: -1,02 mmol/L CANA 100 + MET vs. GLIM + MET: -0,33 mmol/L (-0,6 a -0,1) CANA 300 + MET vs. GLIM + MET: -0,51 mmol/L (-0,7 a -0,3)		
				Pressió arterial sistòlica i diastòlica	PA sistòlica: CANA 100 + MET: -3,3 mm Hg CANA 300 + MET: -4,6 mm Hg GLIM + MET: 0,2 mm Hg CANA 100 + MET vs. GLIM + MET: -3,5 mm Hg (-4,9 a -2,1) CANA 300 + MET vs. GLIM + MET: -4,8 mm Hg (-6,2 a -3,4)		
				Canvis en lípids plasmàtics	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)		
				Seguretat: % d'EA	CANA 100 + MET: 64% CANA 300 + MET: 69% GLIM + MET: 69%		
				% relacionats amb el tractament	CANA 100 + MET: 24% CANA 300 + MET: 30% GLIM + MET: 23%		
				Abandonaments per EA	CANA 100 + MET: 5% CANA 300 + MET: 7% GLIM + MET: 6%		
				EA greus.	CANA 100 + MET: 5% CANA 300 + MET: 5% GLIM + MET: 8%		

CANA: canagliflozina; **EA:** efectes adversos; **FPG:** glucosa plasmàtica en dejú (*fasting plasma glucose*); **GLIM:** glimepirida; **HbA_{1c}:** hemoglobina glicosilada; **LDL:** low density lipoprotein; **MET:** metformina; **PA sistòlica:** pressió arterial sistòlica; **PBO:** placebo.

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

Annex I. Taules d'evidència

INFORME CANAGLIFLOZINA: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió / exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / intervals de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Scherthaner et al.</p> <p>Diabetis Care 36:2508-2515, 2013. (DIA 3015/ CANTATA-D2)</p> <p>Ref. 10</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</p> <p>Objectiu: comparar l'eficàcia i seguretat de CANA 300 mg vs. SIT 100 mg en pacients amb tractament estable amb la combinació MET + SU</p> <p>Marge de no inferioritat preestablert: límit superior de l'interval de confiança per a la diferència en el canvi de % HbA_{1c} a les 52 setmanes: 0,3%. Si s'assolia la no inferioritat, també es va avaluar superioritat de CANA vs. SIT</p>	<p>Criteris d'inclusió: Pacients, homes i dones, de 18 anys d'edat o més grans, amb diabetis mellitus tipus 2 en tractament estable amb MET + SU o un altre agent hipoglucemiament.</p> <p>Criteris d'exclusió: Mesures d'FPG o glucosa plasmàtica en dejú automonitorada 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 del SGLT-2; 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 m² o una creatinina sèrica de \geq 124 μmol/L en homes i \geq 115 μmol/L en dones.</p>	<p>CANA 300 mg + MET + SU; n = 378</p> <p>SIT 100 mg + MET + SU; n = 377</p> <p>Després del període de cegament simple de 2 setmanes de durada en què els pacients van rebre placebo, aquests van ser randomitzats per rebre CANA 300 mg o SIT 100 mg (1:1)</p>	<p>Variable principal: Canvi mig en % HbA_{1c} (setmana 52) respecte a la basal.</p> <p>Diferència entre grups en el canvi en %HbA_{1c} (setmana 52)</p> <p>Variables secundàries: Canvis en glucosa plasmàtica en dejú.</p> <p>Canvis en la pressió arterial sistòlica.</p> <p>Canvi en el pes corporal (%) a les 52 setmanes</p> <p>Canvis colesterol LDL</p> <p>Altres mesures secundàries d'eficàcia inclouen: % de pacients que van assolir HbA_{1c} $<$ 7% i $<$ 6,5%, canvis en la pressió arterial diastòlica i altres lípids plasmàtics</p>	<p>CANA 300 + MET + SU: -1,03% SIT + MET + SU: -0,66%</p> <p>CANA 300 vs. SIT: -0,37%; IC 95%: (-0,50 a -0,25); p $<$ 0,001</p> <p>CANA 300 + MET + SU: -1,7 mmol/L SIT 100 + MET + SU: -0,3 mmol/L</p> <p>CANA vs. SIT: -1,3 mmol/L: p $<$ 0,0001</p> <p>CANA 300 + MET + SU: -5,1 mm Hg SIT 100 + MET + SU: + 0,9 mm Hg</p> <p>CANA vs. SIT: -5,9 mm Hg; (IC 95%: -7,6 a -4,2); p $<$ 0,001</p> <p>CANA 300 + MET + SU: -2,5% (-2,3 kg) SIT + MET + SU: 0,3% (0,1 kg)</p> <p>CANA 300 vs. SIT: -2,8% (-2,4 kg); p $<$ 0,0001</p> <p>CANA 300 + MET + SU: +11,7% SIT 100 + MET + SU: +5,2%</p> <p>CANA vs. SIT: +6,4% (IC 95%: 1,7 a 11,2)</p>	<p>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.</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>Veure taula de seguretat comparada.</p>	<p>Total: 5 punts</p> <p>Aleatorització: 1 Cegament doble: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cegament apropiat: 1</p>

CANA: canagliflozina; **EA:** efectes adversos; **FPG:** glucosa plasmàtica en dejú (*fasting plasma glucose*); **HbA_{1c}:** Hemoglobina glicosilada; **LDL:** low density lipoprotein; **MET:** metformina; **PA sistòlica:** pressió arterial sistòlica; **PBO:** placebo; **SIT:** sitagliptina; **SU:** sulfonilurea.

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

Annex I. Taules d'evidència (Continuació ref.10)

INFORME CANAGLIFLOZINA: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió / exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / intervals de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
				Seguretat: % de pacients amb almenys un episodi d'hipoglucèmia % relacionats amb el tractament Abandonaments per EA EA greus.	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%		

CANA: canagliflozina; **EA:** efectes adversos; **FPG:** glucosa plasmàtica en dejú (*fasting plasma glucose*); **HbA_{1c}:** Hemoglobina glicosilada; **LDL:** low density lipoprotein; **MET:** metformina; **PA sistòlica:** pressió arterial sistòlica; **PBO:** placebo; **SIT:** sitagliptina; **SU:** sulfonilurea.

(*)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%	69%	77,5%
		Schernthaler et al. CANA 300 mg: 76,7%		
	EA greus	Cefalu et al. CANA 100 mg: 5% CANA 300 mg: 5%	8%	5,6%
		Schernthaler et al. CANA 300 mg: 6,4%		
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	Cefalu et al. CANA 100 mg: 5% CANA 300 mg: 7%	6%	2,9%
		Schernthaler et al. CANA 300 mg: 5,3%		
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens (SI/NO)	No	No	No
	Ancians (SI/NO)	S'han de tenir en compte la funció renal (l'eficàcia de CANA depèn d'ella), 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 (SI/NO) Lactància (SI/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 ClCr < 60 ml/min. En pacients que tolerin bé i amb ClCr 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 ClCr es mantingui constantment per sota de 45 ml/min. En pacients amb un ClCr 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 (ClCr ≥ 50 ml/min) no es requereix ajust de dosi. En IR moderada (ClCr ≥ 30 a < 50 ml/min), la dosi recomanada són 50 mg/dia. IR greu (ClCr < 30 ml/min) o malaltia renal terminal, que requereixen hemodiàlisi o diàlisi peritoneal, la dosi recomanada són 25 mg/dia.

TFGe: Taxa de filtració glomerular estimada

Annex II. Taula de seguretat (Continuació)

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA				
		CANAGLIFLOZINA	GLIMEPIRIDA	SITAGLIPTINA
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	<ul style="list-style-type: none"> - Diürètics: poden 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. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pot aparèixer hipoglucèmia amb l'administració concomitant de: fenilbutazona, antidiabètics orals i insulina, salicilats, esteroides anabolitzants i hormones sexuals masculines, cloramfenicol, determinades sulfonamides d'acció prolongada, tetraciclins, antibiòtics quinolònics i claritromicina, anticoagulants cumarínics, fenfluramina, disopiràmida, iECA, fluoxetina, iMAOs, al-lopurinol, probenecid, sulfpirazona, simpaticolític, ciclofosfamida, miconazole, fluconazole. - Pot aparèixer hiperglucèmia amb l'administració concomitant de: estrògens i progestàgens, diürètics, tiazídics, tiromimètics, glucocorticoides, simpaticomimètics, àcid nicotínic, laxants, fenitoïna, acetazolamida. 	<ul style="list-style-type: none"> - 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 seves concentracions plasmàtiques. 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	SI/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 juliol 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/FhFvvj>
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 juliol 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/mheUL0>
3. Management of diabetes: guideline nº 116. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2010 [citad juliol 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/vOgxgF>
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 juliol 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/lkWYA8>
5. Ficha Técnica de Invokana® (canagliflozina). Laboratorios Janssen-Cilag International NV. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2014 [citad juliol 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/PDvFF5>
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Invokana® (canagliflozina). EMEA/H/C/002322. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2014 [citad juliol 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/3si9kz>
7. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, Jodar E, Alba M, Edwards R, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(4):372-82.
8. 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.
9. Lavallo-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.
10. Scherthaner 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.
11. Wilding J, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercruyse 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Bode B, Stenlóf 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.
16. 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 juliol 2015]. Disponible en: <http://goo.gl/DCAUDU>
17. Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. NICE Technology Appraisal Guidance 315. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); June 2014 [consultat juliol 2015]. Disponible a: <https://goo.gl/a7Tt0K>
18. Canagliflozin, 100mg y 300mg comprimidos recubiertos (Invokana®). SMC No. (963/14). Janssen-Cilag International NV. Scottish Medicines Consortium; May 2014 [citad juliol 2015]. Disponible a: <http://goo.gl/kVDu3y>
19. Dapagliflozin (Forxiga®) and Canagliflozin (Invokana®), sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for add-on therapy in type 2 diabetes mellitus. NPS Radar; December 2013.
20. Canagliflozin - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V¹. Cologne (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2014 [citad juliol 2015]. Disponible a: <https://goo.gl/hwp5f6>

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. Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en adults ≥ 18 anys, per millorar el control glucèmic: en monoteràpia quan la dieta i l'exercici per si sols no aconseguen un control suficient de la glucèmia en pacients en qui l'ús de metformina es considera inadequat per presentar intolerància o contraindicacions, i com a tractament complementari administrat amb altres medicaments hipoglucèmics com la insulina, quan aquests, junt amb dieta i exercici, no aconseguen un control glucèmic adequat. 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, juliol 2015. Barcelona