



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de canagliflozina/metformina (Vokanamet®) en diabetes mellitus tipo 2

IPT, 22/2017. V3

Fecha de publicación: 22 de junio de 2017[†]

INTRODUCCIÓN

La DMT2 es una enfermedad crónica que a largo plazo se asocia a complicaciones micro y macrovasculares, las cuales afectan a múltiples órganos, y cuya prevalencia viene en aumento en las últimas décadas. En la actualidad, se estima que en España la prevalencia global de diabetes mellitus (tipo 1 y tipo 2) en mayores de 18 años es de un 13,8 % (1), siendo más frecuente la DMT2 (2) (hasta el 90% de los casos).

El mal control metabólico se asocia a un aumento de las complicaciones y a mortalidad prematura, siendo además la primera causa de ceguera, tratamiento sustitutivo renal (diálisis/trasplante) y amputación no traumática en los países occidentales. El tratamiento precoz y multifactorial, retrasa la aparición de complicaciones y mejora la calidad y esperanza de vida (3).

El abordaje terapéutico de la enfermedad es multidisciplinar, incluye tanto estrategias farmacológicas y no farmacológicas, como medidas para la prevención de las co-morbilidades y complicaciones a largo plazo. Generalmente, el primer escalón consiste en iniciar tratamiento con metformina (MET), añadida a dieta y ejercicio. Habitualmente, cuando MET, junto con dieta y ejercicio, no son suficientes para lograr un control adecuado[‡], el siguiente escalón consiste en añadir un tercer fármaco. Para aquellos pacientes que continúan sin alcanzar los objetivos de control definidos para ese paciente a pesar del tratamiento con doble terapia, el tercer escalón consiste en iniciar insulino terapia, o, en caso de problemas para la insulino terapia, añadir un tercer fármaco. El tratamiento farmacológico se establece de forma escalonada e individualizada, teniendo en cuenta factores dependientes del paciente, como su edad, la presencia de co-morbilidades asociadas, el grado de control previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes (4-6).

CANAGLIFLOZINA/METFORMINA (VOKANAMET®) (9)

Canagliflozina/MET está indicado en adultos de 18 años de edad o mayores con DMT2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en:

- pacientes que no logren un control suficiente con las dosis máximas toleradas de metformina en monoterapia

[†] En esta nueva versión se han actualizado los eventos adversos en cuanto al riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores y en cuanto a la alteración renal.

[‡] Objetivos de HbA1c.: Pacientes jóvenes y recién diagnosticados sin comorbilidad: < 6,5%. Pacientes < 70 años, sin complicaciones ni comorbilidades y con menos de 10 años de evolución: < 6,5-7,5%; > 70 años, con complicaciones o comorbilidades avanzadas, con más de 10 años de evolución: < 7,5-8,5% (5,7,8).

- pacientes que a pesar de recibir las dosis máximas toleradas de metformina junto con otros medicamentos antihiper glucémicos incluyendo la insulina, no logren un control glucémico adecuado.
- pacientes ya tratados con la combinación de canagliflozina y metformina en comprimidos distintos.

Vokanamet® está disponible en cuatro presentaciones en comprimidos recubiertos de 50 mg canagliflozina/850 mg metformina, 50 mg canagliflozina/1.000 mg metformina, y 150 mg canagliflozina/850 mg metformina y 150 mg canagliflozina/1.000 mg metformina.

La posología debe ser individualizada sin exceder dosis máximas diarias de 300 mg de canagliflozina y 2.000 mg de metformina.

Los pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia iniciarán el tratamiento con 50 mg de canagliflozina dos veces al día eligiendo la dosis de metformina lo más similar posible a la dosis que estuviesen tomando. En aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con canagliflozina y MET en comprimidos separados y empiecen a tomar la combinación fija se ajustará la dosis según la posología previa que tuviesen.

Farmacología (9)

Vokanamet® combina dos antidiabéticos orales con diferente mecanismo de acción, canagliflozina y metformina.

Canagliflozina (10)

El mecanismo de acción de la canagliflozina es la inhibición selectiva y reversible del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), lo cual reduce la reabsorción de glucosa a nivel renal, aumentando su eliminación en orina y reduciendo de esta forma la glucemia. La eliminación aumentada de glucosa renal produce una diuresis osmótica. Debido a que el efecto de la canagliflozina es dependiente de la función renal, el tratamiento no debe iniciarse en pacientes con un aclaramiento de creatinina (ClCr) < 60 mL/min y debe interrumpirse cuando éste se mantenga de manera constante por debajo de 45 mL/min.

Con respecto a su farmacocinética, canagliflozina se absorbe de forma rápida, alcanzándose la concentración máxima (C_{max}) a las 1-2h tras la administración de la dosis. Su absorción no se ve afectada por la administración conjunta con comida. Su distribución en los tejidos es amplia, con una afinidad por la unión a albúmina, de > 98%. La principal ruta de eliminación es la glucuronidación, con escasa participación de los citocromos. Aproximadamente un 60% y un 33% de la dosis administrada se excretan vía heces y urinaria, respectivamente.

MET (11)

Es una biguanida con efectos antihiper glucémicos, que reduce la glucemia, tanto basal como postprandial, sin estimular la secreción de insulina, por lo que no produce hipoglucemia. Su mecanismo de acción consiste en:

- la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepáticas, con lo que se reduce la producción de glucosa hepática;
- aumentar la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización periférica de glucosa en el músculo;
- retrasar la absorción intestinal de glucosa.

Tras una dosis oral de metformina, la concentración plasmática máxima (C_{max}) se alcanza en aproximadamente 2,5 horas (T_{max}). La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 50-60% en sujetos sanos.

Los alimentos reducen cuantitativamente y retrasan ligeramente la absorción (se observó una disminución del 40% de la C_{max}, 25%

del área bajo la curva (AUC) y prolongación de $T_{\text{máx}}$ tras la administración de 850 mg), pero contribuyen a mejorar la tolerancia digestiva.

La metformina no presenta una unión a proteínas plasmáticas significativa, aunque sí se distribuye a los eritrocitos.

La metformina se excreta inalterada en la orina, eliminándose por filtración glomerular y secreción tubular. Tras la administración oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas.

Esta vida media se prolonga en caso de que la función renal esté alterada, disminuyendo su aclaramiento proporcionalmente al de la creatinina.

Combinación canagliflozina/MET (9)

La bioequivalencia de la combinación a dosis fijas de canagliflozina más MET con los componentes individuales fue demostrada en 5 estudios de bioequivalencia. Con la excepción de la dosis 50 mg/850 mg, la biodisponibilidad de metformina fue ligeramente inferior en la combinación a dosis fija que en la administración de los dos fármacos por separado. A pesar de esto los criterios de bioequivalencia se alcanzaron en todos los estudios y para todas las dosis.

La administración de canagliflozina/MET 150 mg/1.000 mg con comida no afectó a la exposición de canagliflozina. La $C_{\text{máx}}$ de metformina disminuyó un 16%, sin embargo el AUC no se vio afectada. Estos cambios no se consideraron relevantes. Dado que la administración de metformina está recomendada con comida para evitar las reacciones adversas gastrointestinales canagliflozina/ MET debe administrarse con las comidas.

Canagliflozina debe administrarse una vez al día; sin embargo, MET debe administrarse dos veces al día. Se llevó a cabo un estudio fase II (DIA2003) para comparar la eficacia y seguridad de la administración de canagliflozina/MET una vez al día frente a dos veces al día. Los resultados de este estudio apoyaron la administración una vez al día sin que se viera afectada la eficacia de metformina.

Poblaciones especiales (9-11)

La $C_{\text{máx}}$ y el AUC de canagliflozina aumentaron moderadamente en los sujetos con insuficiencia renal. La asociación canagliflozina/MET no se debe usar en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min).

Asimismo, no se recomienda el uso de canagliflozina/ MET en pacientes con insuficiencia hepática debido a la metformina. No se dispone de experiencia clínica con la asociación canagliflozina/MET en pacientes con insuficiencia hepática.

En pacientes ≥ 65 años debido a la disminución de la función renal asociada a la edad, la eliminación renal de metformina y el riesgo de deshidratación, hipovolemia o hipotensión con canagliflozina, esta combinación se deberá usar con precaución.

La eficacia y seguridad de canagliflozina/MET en niños y adolescentes (0-18 años) no ha sido establecida.

Eficacia (12-13)

La eficacia se basa en 8 estudios pivotaes fase III, doble ciego, aleatorizados. Seis de estos estudios evaluaron la administración una vez al día de canagliflozina 100 mg o 300 mg en sujetos con un tratamiento de base con metformina (estudios DIA3006 y DIA3009), con metformina asociado a otro antidiabético oral (estudios DIA3002, DIA3012 y DIA3015) o con metformina e insulina (subestudio DIA3008-CANVAS).

Se llevó a cabo un estudio para evaluar la eficacia de canagliflozina en pacientes de edad avanzada (DIA3010) y otro en pacientes con insuficiencia renal (DIA3004).

No se han realizado estudios de eficacia y seguridad con la combinación a dosis fijas de canagliflozina/MET. Los datos proceden de los estudios realizados con los dos medicamentos administrados de forma simultánea en comprimidos separados (canagliflozina más MET).

Diseño de los estudios pivotaes

La variable principal de eficacia en los estudios fue el cambio en hemoglobina glicosilada (HbA1c) con respecto al valor basal a las 26 semanas (para la mayoría de los estudios) o 18 semanas de tratamiento (en el subestudio de insulina del estudio CANVAS). En los estudios con comparador activo, la evaluación de la variable principal se llevó a cabo a las 52 semanas de tratamiento. Todos los ensayos pivotaes (excepto el estudio DIA3015 y el sub-estudio de DIA3008), tenían periodos de tratamiento a largo plazo de hasta 78 semanas.

En los estudios pivotaes se incluyeron 10.285 pacientes con DMT2, la mayoría de raza blanca (72%) y varones (58%). La edad media global fue de 59,5 años (21 años-96 años). De los pacientes que recibieron de canagliflozina/MET (5.151) en los ensayos de fase III, 1.408 eran ≥ 65 años, siendo 1.218 65-<75 años, 189 75-<85 años y 1 paciente ≥ 85 años.

Estudios controlados con placebo

Los estudios pivotaes controlados con placebo incluían un periodo inicial doble ciego, para evaluar la variable principal (variación de HbA1c con respecto al valor basal) tras 26 semanas (estudios DIA3002, DIA3004, DIA3006, DIA3010 y DIA3012) o 18 semanas de tratamiento (estudio DIA3008).

En el estudio DIA3006, en el que se comparaba MET más canagliflozina frente a -MET más placebo, se consiguieron unas reducciones de HbA1c de $-0,62\%$ y $-0,77\%$ para canagliflozina 100mg y 300mg, respectivamente. El análisis realizado a las 52 semanas confirmó la durabilidad de la acción con cambios de $-0,73\%$ y $-0,88\%$ para la dosis de 100 mg y la de 300 mg respectivamente (Tabla 1).

En el estudio DIA3002, en el que se comparaba canagliflozina más metformina más sulfonilurea frente a placebo más metformina más sulfonilurea, la reducción en la HbA1c fue de $-0,71\%$ y $-0,92\%$ para canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, en la semana 26, manteniéndose en valores similares en la semana 52 ($-0,75\%$ y $-0,97\%$ para canagliflozina 100mg y 300mg respectivamente) (Tabla 1).

Tabla 1 (9). Resultados de eficacia de los estudios controlados con placebo ^a

Tratamiento combinado doble con metformina (26 semanas). Estudio DIA3006			
	Canagliflozina + metformina		Placebo + metformina (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA1c (%)			
Valor Basal (media)	7,94	7,95	7,96
Variación respecto al valor basal (media ajustada)			
	-0,79	-0,94	-0,17
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (95% IC)			
	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/P ^c
Tratamiento combinado triple con metformina y sulfonilurea (26 semanas). Estudio DIA3002			
	Canagliflozina + metformina + sulfonilurea		Placebo + metformina + sulfonilurea (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA1c (%)			
Valor Basal (media)	8,13	8,13	8,12
Variación respecto al valor basal (media ajustada)			
	-0,85	-1,06	-0,13
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (95% IC)			
	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/P ^c

Tratamiento añadido a insulina ^d (18 semanas)			
	Canagliflozina + insulina + metformina		Placebo + insulina + metformina (N=145)
	100 mg (N=139)	300 mg (N=148)	
HbA1c (%)			
Valor Basal (media)	8,20	8,22	8,15
Variación respecto al valor basal (media ajustada)			
	-0,64	-0,79	0,04
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (95% IC)			
	-0,66 ^b (-0,81; -0,51)	-0,82 ^b (-0,96; -0,67)	N/P ^c

^a Población por intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes del tratamiento de rescate glucémico. ^b p<0,00 frente a placebo. ^c No procede; ^d Canagliflozina como tratamiento complementario con insulina + MET.

Estudios con comparadores activos

En el estudio DIA3009 se evaluó la eficacia de canagliflozina en pacientes no controlados adecuadamente con dosis máximas de metformina frente a glimepirida más metformina. Los pacientes incluidos presentaron un índice de masa corporal (IMC) de 31 kg/m², HbA1c basal de 7,8 y media de edad de 56 años. La combinación de canagliflozina (100mg) más MET demostró ser no-inferior a glimepirida (6-8 mg/día) más metformina en la reducción de la HbA1c (margen de no inferioridad 0,30%). La canagliflozina a 300mg mostró superioridad respecto a glimepirida con una reducción de HbA1c modesta (diferencia entre ambos tratamientos de -0,12%) (Tabla 2).

Tabla 2 (9). Resultados de Eficacia de los estudios (en tratamiento combinado doble) con comparador activo ^a

Comparación con glimepirida, como tratamiento combinado doble con metformina (52 semanas). Estudio DIA3009			
	Canagliflozina + insulina + metformina		Glimepirida (ajustada) + metformina (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA1c (%)			
Valor Basal (media)	7,78	7,79	7,83
Variación respecto al valor basal (media ajustada)			
	-0,82	-0,93	-0,81
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (95% IC)			
	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/P ^c
Porcentaje de pacientes (%) que logran HbA1c <7%	53,6	60,1	55,8
Peso corporal			
Valor Basal (media) en Kg	86,8	86,6	86,6
Variación respecto al valor basal (media ajustada)			
	-4,2	-4,7	1,0
Diferencia respecto a glimepirida (media ajustada) (95% IC)			
	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/P ^c

^a Población por intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes del tratamiento de rescate glucémico. ^b Estadísticamente significativo. ^c No procede.

En el estudio DIA3015 se evaluó la eficacia de canagliflozina 300mg frente a sitagliptina 100mg en pacientes no controlados adecuadamente con dosis máximas de metformina más sulfonilurea con un IMC de 31,6 kg/m², HbA1c basal de 8,1 y media de edad de 56 años; se excluyeron los pacientes con enfermedad cardiovascular e hipertensión no controlada. La diferencia en la reducción de HbA1c, fue de -0,37% (IC95% -0,50 a -0,25) favorable para canagliflozina 300mg más MET más sulfonilurea, resultando superior a sitagliptina 100mg más metformina más sulfonilurea. En el análisis por protocolo, las diferencias con respecto a sitagliptina fueron de -0,21% (IC95% -0,34 a -0,08).

Tabla 3 (9,12). Resultados de Eficacia de los estudios (en tratamiento combinado triple) con comparador activo ^a

Comparación con sitagliptina como tratamiento combinado triple con metformina y sulfonilurea (52 semanas). Estudio DIA3015		
	Canagliflozina 300 mg + metformina + sulfonilurea (N=377)	Sitagliptina 100 mg + metformina + sulfonilurea (N=378)
HbA1c (%)		
Valor Basal (media)	8,12	8,13
Variación respecto al valor basal (media ajustada)		
	-1,03	-0,66
Diferencia respecto a sitagliptina (media ajustada) (95% IC)		
	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/P ^c
Diferencia respecto a sitagliptina (media ajustada) (95% IC) Análisis PP ⁽¹⁰⁾		
	-0,21 (-0,34; -0,08)	N/P
Porcentaje de pacientes (%) que logran HbA1c <7%	47,6	35,3
Peso corporal		
Valor Basal (media)	87,6	89,6
Variación respecto al valor basal (media ajustada)		
	-2,5	0,3
Diferencia respecto a sitagliptina (media ajustada) (95% IC)		
	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/P ^c

^a Población por intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes del tratamiento de rescate glucémico. ^b p<0,05. ^c No procede. ^d p<0,01.

Efectos en el peso

En el ensayo en tratamiento combinado doble, la canagliflozina redujo de forma significativa el peso corporal entre $-4,2\%$ y $-4,7\%$ con 100 y 300 mg respectivamente, frente a un ligero incremento del 1% observado en el grupo de glibeprima. En el ensayo en tratamiento combinado triple, la canagliflozina 300mg redujo el peso en $-2,3$ kg, frente a un aumento de 0,1 kg observado en el grupo de sitagliptina.

Eficacia en poblaciones especiales (12.13):

Personas de edad avanzada

El estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 26 semanas de duración (DIA3010) incluyó 714 pacientes, con mal control glucémico. 696 (97.5%) estaban tomando al menos otro hipoglucemiante, 75,6% de los pacientes estaban en tratamiento con ≥ 2 clases de hipoglucemiantes. 43,6% de los pacientes estaban en tratamiento con metformina más sulfonilurea. Un total de 609 pacientes (85,3%) estaban recibiendo metformina.

En este estudio se observó un descenso de HbA_{1c} clínicamente relevante, entre $-0,57\%$ y $-0,70\%$ para las dosis de canagliflozina de 100mg y 300mg, respectivamente. La distribución por edades de los participantes en el estudio no difirió mucho de la de otros estudios fase III: la media de edad fue de 63 años, menos de un 1% (n= 46) estaban entre 75 y 85 años y ningún paciente era mayor de 85 años.

Insuficiencia renal

Con respecto a la eficacia de la canagliflozina en pacientes con insuficiencia renal leve (9), el análisis agrupado de pacientes con filtrado glomerular >45 ml/min/1,73 m² y <60 ml/min/1,73 m² (n=721) demostró una reducción de HbA_{1c}, con cifras entre $-0,47\%$ (canagliflozina 100mg) y $-0,52\%$

La asociación canagliflozina/MET no se debe usar en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min).

Seguridad (12-13)

El mecanismo de acción de la canagliflozina orienta sobre su potencial de efectos adversos, ya que la glucosuria está relacionada con el aumento de las infecciones genitales fúngicas y la diuresis osmótica puede producir depleción de volumen. Asimismo, los efectos adversos más frecuentes con metformina son los gastrointestinales.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron: candidiasis vulvovaginal, infección urinaria, poliuria o polaquiuria e hipoglucemia (en los tratados con la combinación canagliflozina más insulina o canagliflozina más sulfonilurea).

En general, la incidencia global de reacciones graves o de aquellas que motivaron el abandono fue baja y se distribuyó de forma equilibrada entre los distintos grupos de tratamiento.

La descripción del perfil de seguridad de canagliflozina/ MET se basó en aquellos pacientes a los que se les añadió canagliflozina y que estaban recibiendo MET procedentes de seis ensayos clínicos (DIA3002, DIA3006, DIA3008, DIA3009, DIA3010, y DIA3012).

Eventos adversos de especial interés:

Hipoglucemia

Los eventos de hipoglucemia (definidos como glucemias capilares de ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) o episodios sintomáticos graves que requirieron asistencia sanitaria o produjeron episodios de inconsciencia), ocurrieron con más frecuencia en los tratamientos de canagliflozina en combinación con agentes hipoglucemiantes, como insulina o SU. Canagliflozina por sí misma o asociada a MET no indujo un aumento en la frecuencia de episodios de hipoglucemia con respecto a placebo.

En el ensayo en el que se añadió canagliflozina a pacientes en tratamiento con metformina más sulfonilurea (DIA 3002), la frecuencia de episodios de hipoglucemias fue alta en todos los brazos de tratamiento, canagliflozina más metformina más sulfonilurea (27,4% para la dosis de 100mg y 30,1% para la dosis de 300mg) y el brazo placebo (placebo más metformina más sulfonilurea) en el que la frecuencia fue de 15,4%. En el estudio DIA3008, la frecuencia de episodios de hipoglucemias fue en el brazo de canagliflozina más metformina más insulina del 49,3% para canagliflozina 100 mg y 48,3% para canagliflozina 300 mg, y en el brazo placebo (placebo más metformina más insulina) la frecuencia fue de 36,8%.

Seguridad cardiovascular (12-14)

Actualmente está en marcha el estudio CANVAS (DIA3008) se trata de un estudio controlado, aleatorizado y doble ciego que evalúa los efectos beneficiosos sobre el riesgo cardiovascular de la adición de canagliflozina a otros tratamientos hipoglucemiantes. Se incluyeron pacientes con antecedentes de alto riesgo cardiovascular. El 74% de los pacientes incluidos en este estudio estaban en tratamiento con metformina (14). En la evaluación se recogen acontecimientos cardiovasculares mayores (muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal) y el seguimiento de los pacientes con riesgo cardiovascular elevado será de al menos 4 años.

Además de este estudio específico, se realizó un meta-análisis (10) de seguridad cardiovascular de los estudios fase II y fase III, que incluyó eventos cardiovasculares mayores (muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal) e ingresos hospitalarios por angina inestable. La población incluida en el meta-análisis es una población que agrupaba a los pacientes con DMT2 que recibieron al menos una dosis de canagliflozina (100mg ó 300mg), los cuales participaron en los ensayos controlados de al menos 12 semanas de duración. Los resultados de este meta-análisis demostraron una distribución equilibrada de eventos cardiovasculares entre los distintos grupos de canagliflozina y el grupo de comparadores activos.

Infecciones urinarias

El porcentaje de pacientes que presentó al menos una infección de vías urinarias fue más elevado en los pacientes que recibieron canagliflozina frente a aquellos que no lo recibieron (6,3% grupo que no recibió canagliflozina, 8,3% canagliflozina 100mg y 8,0% canagliflozina 300mg) (9), siendo los episodios clínicos graves infrecuentes (0,3% en el grupo que no recibió canagliflozina, 0,5% canagliflozina 100mg, 0,3% canagliflozina 300mg).

Infecciones genitales

Se observó un aumento claro en la incidencia de infecciones genitales femeninas en los grupos de canagliflozina, en comparación con los que no recibieron canagliflozina (3,1% grupo que no recibió canagliflozina, 15,5% canagliflozina 100mg, 15,0% canagliflozina 300mg). La mayoría de eventos se consideraron relacionados con el fármaco en estudio (2,0% grupo que no recibió canagliflozina, 12,4% canagliflozina 100mg, 12,3% canagliflozina 300mg). Un pequeño porcentaje de eventos causó el abandono del estudio (0,9% canagliflozina 100mg, 1,6% canagliflozina 300mg). Con respecto a la gravedad, ningún evento se consideró de naturaleza grave.

Alteración de la función renal

Se observaron descensos reversibles del filtrado glomerular en pacientes tratados con canagliflozina, causado por un aumento en la creatinina sérica. Este hecho apoya que la causa puede ser la hemoconcentración debida a la depleción de volumen asociada al tratamiento con inhibidores SGLT-2.

La metformina se excreta a nivel renal y en los casos de insuficiencia renal moderada o grave se incrementa el riesgo de acidosis láctica.

También se han notificado como sospechas de reacciones adversas casos de daño renal agudo asociado al uso de canagliflozina. Por todo ello, se recomienda tener precaución en pacientes con factores de riesgo como insuficiencia renal crónica, medicación concomitante que pueda influir en la volemia e insuficiencia cardíaca.

Depleción de volumen

Debido a su mecanismo de acción, es esperable la aparición de signos de depleción de volumen y reacciones adversas relacionadas, durante el tratamiento con canagliflozina.

De forma general, se observó que el tratamiento con canagliflozina aumenta la incidencia de eventos relacionados con la depleción de volumen de forma dosis-dependiente. La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipotensión, apareciendo en el 0,6%, 1,3% y 1,5% de pacientes en los grupos que no recibieron canagliflozina, canagliflozina 100mg y canagliflozina 300mg, respectivamente. Estos efectos pueden ser especialmente relevantes en pacientes de edad avanzada o pacientes frágiles, con una mayor sensibilidad a los cambios de volemia.

Debe valorarse el posible incremento del riesgo de acidosis metabólica en pacientes con depleción de volumen y/o deshidratación.

Se recomienda monitorizar el estado del volumen y los electrolitos séricos en caso de enfermedades intercurrentes, como enfermedad gastrointestinal, que puedan producir depleción de volumen.

Hipoxia tisular

Debido a la presencia de MET en la combinación, existe una contraindicación en situaciones que causen una hipoxia tisular como insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock por el riesgo de desarrollar acidosis láctica (16).

Alteraciones gastrointestinales

Durante el inicio del tratamiento, las reacciones adversas más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o pérdida de apetito, que se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos (10).

Cetoacidosis

Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética en pacientes que se encontraban en tratamiento con inhibidores de SGLT2, la mayoría de los cuales requirieron hospitalización. Hasta el momento no ha podido establecerse el mecanismo subyacente. Se recomienda realizar determinación de cuerpos cetónicos en pacientes en tratamiento con este grupo de fármacos que desarrollen síntomas sugestivos de cetoacidosis diabética, incluso cuando los niveles de glucemia no sugieran el diagnóstico (15).

Riesgo de amputación

En base a los datos procedentes de los estudios CANVAS y CANVAS-R se confirma que el tratamiento con canagliflozina podría incrementar el riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores (fundamentalmente los dedos de los pies) en pacientes diabéticos. Hasta el momento no se ha podido dilucidar el mecanismo causal que explique esta circunstancia.

Fracturas óseas

Se ha observado un leve incremento de fracturas en los pacientes tratados con canagliflozina. Aunque no se ha establecido la relación causal de dicho efecto, podría deberse a un aumento de las caídas a consecuencia de la depleción de volumen.

Interacciones farmacológicas

Se han descrito interacciones clínicamente relevantes con rifampicina (disminución de la concentración de canagliflozina), digoxina (aumento de la concentración de digoxina) y diuréticos (se ha observado un aumento de reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen en la coadministración de ambos fármacos).

Eventos adversos graves:

La frecuencia de muertes notificadas fue similar en todos los grupos, 0,6% en el grupo de pacientes que no recibió canagliflozina, 0,5% en los que recibieron canagliflozina 100mg y 0,6% en los que recibieron 300mg. En general, la incidencia de eventos adversos graves se distribuyó de forma equilibrada entre los grupos de canagliflozina y los comparadores.

Seguridad en poblaciones especiales:

Personas de edad avanzada

La incidencia de eventos adversos en mayores de 75 años fue elevada en todos los grupos de tratamiento. Esta población es especialmente vulnerable debido a una reducción de la sensación de sed y de la ingesta líquida, además de una reducción de los mecanismos fisiológicos de compensación de cambios de volemia y alteraciones hidroelectrolíticas.

La frecuencia de eventos relacionados con la deshidratación en mayores de 75 fue del 2,6% en los grupos sin canagliflozina, 4,9% en canagliflozina 100mg y 8,7% canagliflozina 300mg.

Insuficiencia renal

En esta población se observaron con más frecuencia reducciones reversibles del filtrado glomerular y aumentos de niveles plasmáticos de fosfato, sodio y potasio en los tratados con canagliflozina que en la población general de los estudios. Además, la incidencia de eventos asociados a deshidratación e hipotensión también se vio incrementada en esta población, indicando que las alteraciones hidroelectrolíticas asociadas a canagliflozina son peor toleradas en estos pacientes que en la población general.

La administración de canagliflozina/metformina no debe iniciarse en pacientes con $\text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$ y debe interrumpirse cuando el CrCl se mantenga de manera constante por debajo de 45 mL/min . Se recomienda especial precaución en situaciones en las que se pueda alterar la función renal; por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o diurético o cuando se inicia tratamiento con un anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) (11).

Como la metformina se excreta a través del riñón, y la acumulación de metformina puede precipitar la acidosis láctica, se deben determinar la función renal antes de la instauración del tratamiento y posteriormente con frecuencia anual (pacientes con función renal normal) o al menos entre dos y cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina en el límite inferior de lo normal.

DISCUSIÓN

Canagliflozina/MET (Vokanamet[®]) está indicado en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no logren un control suficiente con las dosis máximas toleradas de metformina en monoterapia, en pacientes que a pesar de recibir las dosis máximas toleradas de metformina junto con otros medicamentos antihiper glucémicos incluyendo la insulina, no logren un control glucémico adecuado y en aquellos pacientes ya tratados con la combinación de canagliflozina y metformina en comprimidos distintos (9).

Para poder posicionar a la asociación de canagliflozina/metformina en el tratamiento actual de la DMT2, es necesario considerar su perfil de eficacia y de seguridad, sus resultados sobre la morbi-mortalidad asociada a la diabetes y seguridad a largo plazo, además de factores dependientes del paciente, como edad, presencia de co-morbilidades asociadas, el grado de control previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes. Actualmente la metformina sigue siendo el primer escalón en el tratamiento cuando las medidas dietéticas y acompañadas de ejercicio no logran un control glucémico (4-6).

Los ensayos clínicos realizados hasta el momento frente a comparadores activos evalúan la eficacia de la asociación de canagliflozina/MET mediante la disminución de la HbA1c en relación al dato basal (variable subrogada). La asociación de canagliflozina/MET, al igual que la mayoría de los antidiabéticos en el momento de su publicación, no dispone de ensayos clínicos a largo plazo que demuestren una reducción de la morbi-mortalidad (17).

En términos de eficacia, la combinación canagliflozina/metformina supuso un mayor descenso de la HbA1c que metformina en monoterapia (-0,17%) (12,13). Cuando la canagliflozina se añadió a pacientes en tratamiento con metformina más sulfonilurea demostró una eficacia no inferior a la combinación de metformina más sulfonilurea (-0,85% para la dosis de 100mg y de -1,06% para la de 300mg vs. -0,13% en el brazo placebo más metformina más sulfonilurea) (12,13). La asociación de canagliflozina 300mg/metformina es ligeramente superior a glicemipirida más metformina (17) (diferencia modesta) y sitagliptina más metformina (18), (con una diferencia entre -0,12% y -0,37%, de canagliflozina/metformina frente a glicemipirida más metformina y sitagliptina más metformina, respectivamente). Asimismo, la asociación de canagliflozina/metformina aporta un efecto reductor del peso corporal y de la presión arterial sistólica (12, 14, 18).

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de canagliflozina y la duración a largo plazo de su efecto depende directamente del grado de conservación de la función renal. Es importante monitorizar la función renal antes de iniciar tratamiento con inhibidores de SGLT2 y de forma periódica durante el tratamiento. No debe iniciarse tratamiento en pacientes con CrCl <60ml/min (9,11).

El efecto observado de canagliflozina sobre la HbA1c es independiente de la producción endógena de insulina.

La combinación con dosis fijas de MET podría incrementar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con DMT2 e insuficiencia renal, si bien existen otros factores de riesgo (diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier estado asociado con hipoxia tisular). La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave (aproximadamente del 20% de mortalidad en ausencia de tratamiento precoz) (19).

Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con inhibidores SGLT-2, sin llegar a establecerse el mecanismo subyacente y aunque los niveles de glucemia no sugieran este diagnóstico (15).

En el tratamiento con canagliflozina/metformina, la frecuencia observada de hipoglucemia fue baja (<5%), con frecuencias similares a las de placebo. En combinación con tratamientos de conocido potencial hipoglucemiante (sulfonilurea o insulina), se observó un aumento en la incidencia de hipoglucemias, siendo este efecto esperable y ya descrito cuando se combinan varios fármacos (12). La depleción del volumen secundario a la diuresis osmótica asociada a su mecanismo de acción, puede inducir deshidratación con la consecuente aparición de

sintomatología asociada (hipotensión y síncope) y alteraciones electrolíticas, sobre todo en pacientes vulnerables (12,13).

Otro de los efectos asociados a su mecanismo de acción es la tendencia a presentar infecciones genitales y urinarias debido a la glucosuria. Este es un efecto observado con otros inhibidores de SGLT2 y en el caso de la canagliflozina, no se observó un aumento de las infecciones graves ni ascendentes. Este efecto adverso es más común en mujeres que en hombres; en los ensayos clínicos solo un pequeño porcentaje de estas infecciones necesitó tratamiento (12,13).

No se ha realizado ningún estudio que compare CANA con los otros medicamentos del mismo grupo comercializados hasta el momento, dapagliflozina y empagliflozina.

Tratamiento combinado doble

Se trata de un segundo escalón terapéutico para pacientes que no logran un control aceptable según recomendaciones clínicas con la monoterapia, o para aquellos que tras un periodo de buen control, presentan un empeoramiento. En general se recomienda combinar dos medicamentos, metformina junto con otro entre las diferentes opciones disponibles, con mecanismos de acción diferentes y complementarios, teniendo en cuenta el perfil de seguridad de cada fármaco por separado, ya que si son similares, al combinarlos pueden potenciarse las reacciones adversas comunes a ambos. Aunque el abanico de posibilidades a añadir a metformina es amplio, parece razonable añadir sulfonilurea a metformina como primera opción en aquellos pacientes con una HbA1c entre 6,5-8,5% por la amplia experiencia de uso, la eficacia demostrada en complicaciones microvasculares y su coste reducido (4-6).

Combinación con metformina a dosis fijas

La combinación de inhibidores de SGLT2 con metformina podría aportar algunas ventajas como alternativa a sulfonilurea, como son un menor riesgo de hipoglucemia y una reducción del peso corporal.

Frente a glinidas, las ventajas serían similares a las que aporta frente a sulfonilurea. En cuanto a los análogos de receptores del GLP-1 sería una ventaja su administración oral.

Frente a glitazonas, la asociación de canagliflozina/metformina aporta un perfil de seguridad diferente, con una magnitud de efecto algo menor y un efecto no tan claro sobre la insulinoresistencia. Sin embargo, el efecto beneficioso de canagliflozina con respecto al peso corporal puede considerarse una ventaja de ésta además de la aportación de metformina a la mejora del perfil lipídico y de otros marcadores de riesgo cardiovascular (4). Por otro lado el efecto de la canagliflozina se observa antes que con la glitazonas que necesitan 6-12 semanas para conseguir el máximo efecto, aunque el control glucémico con glitazonas es más duradero en comparación con metformina y sulfonilurea (4).

La asociación de canagliflozina/metformina podría considerarse una alternativa posible a los IDPP4, cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de sulfonilurea, si bien habría que tener en cuenta determinadas características individuales del paciente, como la existencia de insuficiencia renal (filtrado glomerular <60 ml/min, en cuyo caso parecería más razonable el uso de los IDPP4), o la obesidad (IMC > 30 donde parecería más razonable el uso de los SGLT2).

Tratamiento combinado triple

En aquellos pacientes en los que el tratamiento combinado con dos fármacos no alcanza un control metabólico aceptable, las guías clínicas recomiendan la insulinización. En ocasiones se emplea el tratamiento oral combinado triple como alternativa a la insulinización, considerándose adecuado en aquellos pacientes reticentes a la insulinización o que pueden presentar dificultades para la correcta realización de la misma.

Combinación con sulfonilurea

Las guías clínicas (4-6) recomiendan habitualmente añadir pioglitazona a metformina más sulfonilurea, como primera opción en estos pacientes. En este contexto clínico, la canagliflozina puede considerarse una alternativa más a otros antidiabéticos orales, cuando la insulinización no se considere adecuada.

Desde un punto de vista teórico, la asociación de canagliflozina/metformina asociada a una sulfonilurea puede considerarse una alternativa a pio, para pacielitazonantes en los que el aumento de peso no sea recomendable y no se consideren candidatas a insulinización.

Combinación con insulina

La combinación de canagliflozina/metformina asociada a insulina basal puede considerarse una alternativa a sulfonilurea, por su menor riesgo de hipoglucemia y su efecto beneficioso sobre el peso corporal.

Otras combinaciones

En la actualidad los datos clínicos disponibles del uso de canagliflozina/metformina en tratamiento combinado con otros antidiabéticos distintos de los previamente analizados son limitados.

Poblaciones especiales (12,13)

En pacientes con insuficiencia renal y personas de edad avanzada, el efecto observado fue menor que para la población general ya que este es dependiente de la función renal, y se asoció a una peor tolerancia a los efectos adversos asociados con su mecanismo de acción (depleción de volumen, hipotensión arterial, y caídas relacionadas con la hipotensión).

Por otro lado la asociación de ambos medicamentos no está recomendada en insuficiencia renal moderada a grave.

El uso de canagliflozina/metformina en estas poblaciones no aporta claras ventajas frente a otras alternativas actualmente disponibles, debido a una menor eficacia y un mayor riesgo de aparición de reacciones adversas.

CONCLUSIÓN

En base al perfil de eficacia y seguridad observado, la asociación de canagliflozina/MET, al igual que la combinación de otros inhibidores de la SGLT2 con MET, puede considerarse una opción de tratamiento en pacientes con un filtrado glomerular renal > 60 ml/min, siempre que no se presenten enfermedades agudas o crónicas que puedan causar hipoxia con especial precaución en pacientes de edad avanzada, en las siguientes situaciones:

- La asociación de canagliflozina/MET se considera una alternativa más a sulfonilurea, cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de sulfonilurea, en pacientes diabéticos en los que dieta, ejercicio y metformina en monoterapia no sean suficientes para conseguir un control glucémico.
- En combinación con SU, como una alternativa más a otros antidiabéticos orales, cuando otros tratamientos disponibles incluyendo la insulinización, no se consideren adecuados.

Con respecto al tratamiento con insulina, la asociación de canagliflozina/MET podría considerarse una opción más de tratamiento, cuando SU no se considere adecuada.

Canagliflozina/MET, al igual que la mayoría de los antidiabéticos no dispone de ensayos clínicos a largo plazo que demuestren una reducción de la morbi-mortalidad.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

En base al análisis coste-efectividad incremental e impacto presupuestario llevados a cabo tras la fijación de precio, no se han identificado ventajas adicionales en términos económicos que puedan modificar el posicionamiento de canagliflozina/MET. La elección entre las alternativas, debe basarse en criterios clínicos, así como de eficiencia. Según la dosis utilizada, el coste/día de canagliflozina/MET es aproximadamente similar que el de la administración de los monocomponentes por separado y que las demás combinaciones a dosis fijas con MET disponibles en el mercado, excepto para la combinación de alogliptina/MET cuyo coste es inferior.

REFERENCIAS

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2011; 55 (1): 88-93.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf
3. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2010. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/
4. Menéndez Torre et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 (Documento de consenso de la SED). *Av Diabetol*. 2010;26: 331-8.
5. Inzucchi et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-centered Approach. Position Statement of the ADA and the EASD. *Diabetes Care*. 2012;35:1364-1379.
6. International Diabetes Federation. 2012 Global Guideline for type 2 Diabetes. Disponible en: www.idf.org. Acceso: Noviembre 2013.
7. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, Menéndez E, Sangrós J, en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. *Med Clin (Barc)*. 2013 Feb 2;140(3):134.e1-134.e12.
8. Guía de Práctica Clínica Diabetes tipo 2, septiembre 2013. Osakidetza. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkqpc01/es/contenidos/informacion/gpc_diabetes/es_present/version_es_previas.html. Acceso: Julio 2015
9. Ficha técnica Vokanamet® autorizada. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002656/human_med_001760.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acceso: Abril 2014.
10. Ficha Técnica de Invokana®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002649/human_med_001707.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acceso: Abril 2014.
11. Ficha Técnica de Dianben® 850 mg. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. Acceso: Febrero 2014
12. EPAR de Vokanamet®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002656/human_med_001760.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acceso: Abril 2014.



13. EPAR de Invokana®. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002656/human_med_001760.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acceso: Abril 2014.
14. Neal et al. Rationale, design and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)-A randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013; 166:217-223.e11.
15. Causes of lactic acidosis. Disponible en:
http://www.uptodate.com/contents/causes-of-lactic-acidosis?source=search_result&search=acidosis+lactica&selectedTitle=1%7E150. Acceso: Junio 2014.
16. Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.pdf
17. EUnetHTA WP5 Strand A Canagliflozin for the treatment of Diabetes Mellitus Version 1.3, February 2014
18. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, Balis DA, Canovatchel W, Meininger G. 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.
19. Crude and age-adjusted death rates for hyperglycemic crises as underlying cause per 10.000 diabetic population, United States 1980-2009. Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en:
<http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/mortalitydka/fratedkadiabtotals.htm>. Acceso: Julio 2015.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Miguel Brito

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Atención Primaria de Euskadi

Comunidad Autónoma de Andalucía

Concepción Payares

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión de armonización en el ámbito de la atención primaria y comunitaria pueden consultarse en la página web www.gencat.cat/catsalut

Servicio Aragonés de Salud

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Diabetes, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria y la Federación de Diabéticos Españoles han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.