



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de canagliflozina (Invokana®) en diabetes mellitus tipo 2

IPT, 23/2017. V3

Fecha de publicación: 22 de junio de 2017<sup>†</sup>

## INTRODUCCIÓN

La DMT2 es una enfermedad crónica que a largo plazo se asocia a complicaciones micro y macro vasculares, 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, e incluye tanto estrategias farmacológicas y no farmacológicas, como medidas para la prevención de las co-morbilidades y complicaciones a largo plazo (4-6). 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<sup>‡</sup>, el siguiente escalón consiste en añadir una sulfonilurea (SU). Para aquellos pacientes que no logran alcanzar los objetivos de glucemia a pesar del tratamiento con doble terapia, el tercer escalón consiste en iniciar insulino terapia, o, en caso de problemas para la insulinozación, 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 (INVOKANA®)

Canagliflozina está indicada en adultos con DMT2 en monoterapia, cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logren un control suficiente de la glucemia en pacientes en quienes el uso de MET se considera inadecuado por presentar intolerancia o contraindicaciones. También está indicado como tratamiento complementario administrado con otros medicamentos antihiperlipemiantes, como la insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado (9).

Canagliflozina está disponible en comprimidos recubiertos de 100 mg y 300mg, administrados una vez al día.

<sup>†</sup> 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.

<sup>‡</sup> 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).

## Farmacología (10)

El mecanismo de acción de canagliflozina es la inhibición 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 canagliflozina es dependiente de la función renal, canagliflozina no debe iniciarse en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) <60mL/min y debe interrumpirse cuando éste se mantenga de manera constante por debajo de 45mL/min.

Con respecto a su farmacocinética, canagliflozina se absorbe de forma rápida, alcanzándose la concentración máxima (C<sub>max</sub>) 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.

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).

### Poblaciones especiales

En personas de edad avanzada se ha observado un aumento en AUC del 29% que puede ser de relevancia clínica. Teniendo en cuenta que además las personas de edad avanzada son más vulnerables a la depleción de volumen y a la hipotensión, se recomienda comenzar con la dosis de canagliflozina 100mg.

En individuos con insuficiencia renal moderada-grave se observó un aumento moderado en términos de C<sub>max</sub> y AUC (del 29% y del 50-63%, respectivamente) en comparación con individuos sanos.

La dosis de canagliflozina recomendada en pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) <60mL/min es de 100mg/día.

En individuos con insuficiencia hepática leve a moderada, se observaron incrementos mínimos en C<sub>max</sub> y AUC (menos de 11%), que no se consideran relevantes desde un punto de vista clínico y no es necesario el ajuste de dosis en estos pacientes. No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh >9).

## Eficacia (10-12)

La eficacia de canagliflozina se basa en nueve estudios pivotaes fase III, doble ciego, aleatorizados, en monoterapia (DIA3005), en combinación con otro agente hipoglucemiante (DIA3006, DIA3009 y DIA3008) y en combinación con dos agentes hipoglucemiantes (DIA3002, DIA3012 y DIA3015); además se realizaron un estudio en personas de edad avanzada (DIA3010), un estudio en pacientes con insuficiencia renal moderada (DIA3004) y un estudio de seguridad cardiovascular (CANVAS, DIA3008).

En los estudios pivotaes (9) 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), con 3.082 pacientes ≥ 65 años de edad y 510 pacientes ≥ 75 años de edad.

### 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.

### 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, DIA3005, DIA3006, DIA3010 y DIA3012) o 18 semanas de tratamiento (estudio DIA3008). Todos los ensayos pivotaes (excepto el estudio DIA3015 y los sub-estudios de DIA3005 y DIA3008), tenían periodos de tratamiento a largo plazo de hasta 78 semanas.

La magnitud del efecto observado sobre el descenso de HbA1c con respecto al placebo fue de -0,91% y -1,16% para canagliflozina 100mg y 300mg, respectivamente, en el ensayo de monoterapia. Estos resultados se reproducen en los ensayos en biterapia (MET+ canagliflozina vs MET + placebo: -0,62% y -0,77% para canagliflozina 100mg y 300mg, respectivamente) y en triple terapia (canagliflozina +MET+SU vs PLACEBO+MET+SU: -0,71% y -0,92% para canagliflozina 100mg y 300mg, respectivamente).

En el ensayo en doble terapia con insulina de 18 semanas de duración, un subanálisis del estudio CANVAS de seguridad, (canagliflozina + INSULINA vs PLACEBO+INSULINA), las reducciones en la HbA1c con respecto a placebo fueron de -0,65% para canagliflozina 100mg y -0,73% para canagliflozina 300mg (Tabla 1).

Tabla 1: Resultados de eficacia de los estudios controlados con placebo<sup>a</sup>

Monoterapia (26 semanas)			
	Canagliflozina 100 mg (N=195)	Canagliflozina 300 mg (N=197)	Placebo (N=192)
<b>HbA1c (%)</b>			
Valor Basal (media)			
	8,06	8,01	7,97
Variación respecto al valor basal (media ajustada)			
	-0,77	-1,03	0,14
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (97,5% IC)			
	-0,91 <sup>b</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34; -0,98)	N/P <sup>c</sup>
Tratamiento combinado doble con MET (26 semanas)			
	Canagliflozina 100 mg + metformina (N=368)	Canagliflozina 300 mg + metformina (N=367)	Placebo + metformina (N=183)
<b>HbA1c (%)</b>			
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) (97,5% IC)			
	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/P <sup>c</sup>
Tratamiento combinado triple con MET+SU (26 semanas)			
	Canagliflozina 100 mg + MET +SU (N=157)	Canagliflozina 300 mg + MET +SU (N=156)	Placebo + MET + SU (N=156)
<b>HbA1c (%)</b>			
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) (97,5% IC)			
	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/P <sup>c</sup>
Tratamiento añadido a insulina <sup>d</sup> (18 semanas)			
	Canagliflozina 100 mg + insulina (N=566)	Canagliflozina 300 mg + insulina (N=587)	Placebo + insulina (N=565)
<b>HbA1c (%)</b>			
Valor Basal (media)			
	8,33	8,27	8,20
Variación respecto al valor basal (media ajustada)			
	-0,63	-0,72	0,01
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (97,5% IC)			
	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/P <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Población por intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes del tratamiento de rescate glucémico. <sup>b</sup> p<0,001 frente a placebo. <sup>c</sup> No procede. <sup>d</sup> Canagliflozina como tratamiento complementario con insulina (con o sin otros medicamentos antihiper glucémicos).

### Estudios con comparadores activos

En el primero de ellos, en el que participaron pacientes en tratamiento previo con MET, con un índice de masa corporal (IMC) de 31 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c basal de 7,8 y media de edad de 56 años, la combinación canagliflozina (100mg) + MET demostró ser no inferior a glimepirida (6-8 mg/día) + MET en la reducción de la HbA1c (margen de no inferioridad 0,30%). Canagliflozina 300mg mostró superioridad respecto a glimepirida con una reducción de HbA1c modesta (diferencia entre ambos tratamientos de -0,12%), (Tabla 2).

En el segundo ensayo, realizado en terapia triple en una población con un IMC de 31,6 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c basal de 8,1 y media de edad de 56 años, se excluyeron los pacientes con enfermedad cardiovascular e hipertensión no controlada.

Junto con MET y SU (Tabla 3), canagliflozina 300mg demostró superioridad frente a sitagliptina 100mg, obteniendo una reducción de HbA1c respecto al valor basal de -1,03% frente al -0,66% observado en el grupo de sitagliptina (diferencia entre grupos: -0,37% (IC95% -0,50 a -0,25).

Tabla 2: Resultados de Eficacia de los estudios (en tratamiento combinado doble con comparador activo<sup>a</sup>)

Comparación con glimepirida, como tratamiento combinado doble con metformina (52 semanas)			
	Canagliflozina 100 mg + metformina (N=483)	Canagliflozina 300 mg + metformina (N=485)	Glimepirida (ajustada) + metformina (N=482)
<b>HbA1c (%)</b>			
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 glimepirida (media ajustada) (95% IC)			
	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/P <sup>c</sup>
<b>Porcentaje de pacientes (%) que logran HbA1c &lt;7%</b>			
	53,6	60,1	55,8
<b>Peso corporal</b>			
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 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/P <sup>c</sup>

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

En el análisis por protocolo, las diferencias con respecto a sitagliptina fueron de -0,21% (IC95% -0,34 a -0,08).

### Eficacia en poblaciones especiales:

#### Personas de edad avanzada

El estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 26 semanas de duración (DIA3010) incluyó 714 pacientes, entre 55 y 80 años de edad (227 pacientes entre 65 y < 75 años; 46 pacientes >75 y < de 85 años), con mal control glucémico. En este estudio se observó un descenso de HbA1c clínicamente relevante, entre -0,57% y -0,70% para las dosis de canagliflozina de 100 mg y 300 mg, 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.

**Tabla 3: Resultados de Eficacia de los estudios (en tratamiento combinado triple) con comparador activo<sup>a</sup>**

Comparación con sitagliptina como tratamiento combinado triple con metformina y sulfonilurea (52 semanas)		
	Canagliflozina 300 mg + MET + SU (N=377)	Sitagliptina 100mg + MET + SU (N=378)
<b>HbA1c (%)</b>		
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 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)	N/P <sup>c</sup>
<b>Porcentaje de pacientes (%) que logran HbA1c &lt;7%</b>		
	47,6	35,3
<b>Peso corporal</b>		
Valor Basal (media) en Kg	87,6	90,0
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2,5	0,3
Diferencia respecto a sitagliptina (media ajustada) (95% IC)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)	N/P <sup>c</sup>

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

#### Insuficiencia renal

Con respecto a la eficacia de canagliflozina en pacientes con insuficiencia renal leve (9), el análisis agrupado de pacientes con filtrado glomerular >45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (n=721) demostró una reducción clinicamente significativa de HbA1c, con cifras entre -0,47% (canagliflozina 100 mg) y -0,52% (canagliflozina 300 mg), resultados ligeramente menores que para la población general.

#### Otros efectos

##### Efecto sobre el peso

En el ensayo en tratamiento combinado doble, 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 glimepirida. En el ensayo en tratamiento combinado triple, canagliflozina 300 mg redujo el peso en -2,3 kg, frente a un aumento de 0,1 kg observado en el grupo de sitagliptina.

#### Seguridad (10-12)

El mecanismo de acción de 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.

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

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.

#### 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, que con canagliflozina en monoterapia. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de eventos en los tratados con canagliflozina +MET+SU en comparación con sitagliptina+MET+SU. Tampoco se observaron desequilibrios relevantes (canagliflozina vs. placebo) con respecto a hipoglucemias graves.

En el ensayo en biterapia asociado a MET, en comparación con glimepirida, canagliflozina 100mg y 300mg produjeron menos episodios de hipoglucemia: 34,4%; 5,6% y 4,9% respectivamente. Las hipoglucemias severas fueron <1% con ambas dosis de canagliflozina y del 3% con glimepirida (11).

#### Seguridad cardiovascular

El estudio CANVAS (10,13) (DIA3008) es un estudio controlado, aleatorizado y doble ciego actualmente en marcha que evalúa la seguridad, tolerabilidad y riesgo cardiovascular de canagliflozina (100mg o 300mg) en comparación con placebo. 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 metaanálisis (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 metaanálisis es una población que agrupaba a los pacientes con DMT2 que recibieron al menos una dosis de canagliflozina (100mg o 300mg), los cuales participaron en los ensayos controlados de al menos 12 semanas de duración. Los resultados de este metaanálisis 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 similar entre los distintos grupos (4% placebo, 5,9% canagliflozina 100mg y 4,3% canagliflozina 300mg) (10), siendo los episodios clínicos graves infrecuentes (ningún episodio grave en placebo; 0,2% canagliflozina 100mg; 0,1% canagliflozina 300mg).

#### Infecciones genitales

Se observó un aumento claro en la incidencia de infecciones genitales femeninas en ambos grupos de canagliflozina, en comparación con placebo (3,2% placebo; 10,4% canagliflozina 100mg; 11,4% canagliflozina 300mg). La mayoría de eventos se consideraron relacionados con el fármaco en estudio (2,6% placebo; 7,8% canagliflozina 100mg; 10,5% canagliflozina 300mg). Un pequeño porcentaje de eventos causó el abandono del estudio (0,9% canagliflozina 100mg; 0,5% 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 a que la causa puede ser la hemoconcentración debida a la depleción de volumen asociada al tratamiento. 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 0,4%; 1,1% y 1,5% de pacientes en los grupos placebo, 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.

#### *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.

#### *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 (14).

#### *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.

#### Eventos adversos graves

Se notificaron 2 muertes (10) en los estudios clínicos, un paciente asignado a placebo y un paciente tratado con canagliflozina 300mg (muerte de causa cardíaca). 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 100 mg y 8,7% canagliflozina 300 mg.

##### *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.

Por todo ello, la administración de canagliflozina no debe iniciarse en pacientes con  $\text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$  y debe interrumpirse cuando el  $\text{CrCl}$  se mantenga de manera constante por debajo de  $45 \text{ mL/min}$ . En pacientes ya en tratamiento y con  $\text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$  la

dosis de canagliflozina debe limitarse a 100mg al día. No debe utilizarse en pacientes con enfermedad renal terminal ni en diálisis, puesto que no se espera que sea eficaz en estos pacientes.

Es recomendable monitorizar la función renal antes de la instauración del tratamiento y posteriormente con frecuencia anual.

## DISCUSIÓN

Canagliflozina (Invokana®) está autorizado en adultos con DMT2 en monoterapia cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logren un control suficiente de la glucemia en pacientes en quienes el uso de MET se considera inadecuado por presentar intolerancia o contraindicaciones. También está indicado como tratamiento complementario administrado con otros medicamentos antihiperlipemiantes, como la insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado.

Para poder posicionar a canagliflozina en el tratamiento actual de la DMT2, y en general al nuevo grupo farmacológico de los inhibidores de SGLT2 (del que también forma parte dapagliflozina), 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.

Los ensayos clínicos realizados hasta el momento frente a comparadores activos evalúan la eficacia de canagliflozina mediante la disminución de la HbA1c en relación al dato basal (variable subrogada). Canagliflozina, al igual que la mayoría los antidiabéticos en el momento de su autorización, no dispone de ensayos clínicos a largo plazo que demuestren una reducción de la morbi-mortalidad (16).

Aunque en ambos estudios el porcentaje de pérdidas no es desdeñable (entre 20-38,5%) y en el estudio frente a SU hubiese sido preferible disponer de resultados del análisis por protocolo, los resultados en ambos fueron estadísticamente significativos.

En términos de eficacia, la magnitud del efecto de canagliflozina 100 mg (sobre HbA1c) es no inferior a glimepirida en biterapia (16). Canagliflozina 300mg es ligeramente superior a glimepirida (diferencia modesta) y sitagliptina, (con una diferencia entre -0,12% y -0,37%, de canagliflozina frente a glimepirida y sitagliptina, respectivamente), aportando un efecto reductor del peso corporal (entre -2,5% y -4,7%) y de presión arterial (11,12).

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 recomendable 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  $\text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$  y debe interrumpirse su administración si el  $\text{CrCl} < 45 \text{ mL/min}$ .

Por otro lado, el efecto observado de canagliflozina sobre la HbA1c es independiente de la producción endógena de insulina.

Según los datos clínico disponibles, el perfil de seguridad de canagliflozina parece diferente al de otros antidiabéticos. Su mecanismo de acción no influye directamente sobre la secreción de insulina, con lo cual es esperable que el riesgo global de hipoglucemia sea bajo, siendo habitualmente la hipoglucemia un factor limitante en el empleo de otros tratamientos para optimizar el control glucémico. En monoterapia o en combinación con MET, la frecuencia observada de hipoglucemia fue baja (aproximadamente 4%), con frecuencias similares a las de placebo. En combinación con tratamientos de conocido potencial hipoglucemiante (SU o insulina),

se observó un aumento en la incidencia de hipoglucemias, siendo este efecto esperable y descrito con otros fármacos antidiabéticos en combinación con fármacos de conocido potencial hipoglucemiante. No hubo diferencias en cuanto a las hipoglucemias cuando se comparó con sitagliptina (12).

Por otro lado, la diuresis osmótica (pérdida de agua y sodio) asociada a su mecanismo de acción, puede inducir deshidratación y alteraciones relacionadas, como hipotensión y síncope, sobre todo en pacientes vulnerables (ej.: pacientes de edad avanzada).

La presencia de glucosa en orina, derivada de su mecanismo de acción, favorece la aparición de infecciones genitales. Este es un efecto observado con otros inhibidores de SGLT2 y en el caso de canagliflozina, no se observó un aumento de las infecciones graves ni ascendentes.

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

#### Tratamiento en monoterapia

Para pacientes con HbA1c basal entre 6,5-8,5%, se recomienda iniciar tratamiento con MET en monoterapia, en asociación a modificaciones del estilo de vida (cuando éstas solas no son suficientes para lograr un control adecuado) (4). En este contexto, el tratamiento en monoterapia con canagliflozina podría considerarse una alternativa a las SU en monoterapia, en pacientes con intolerancia o contraindicación para MET en los que el riesgo de hipoglucemia sea inasumible y en los que no se considere aceptable la ganancia de peso. Teniendo en cuenta que la eficacia de canagliflozina depende de la función renal (la insuficiencia renal es la contraindicación más frecuente para el uso de MET), este sería un grupo reducido de pacientes, en etapas iniciales de la enfermedad, en los que se recomiendan otros fármacos con mayor experiencia de uso y que suelen obtener un buen control con las alternativas disponibles en la actualidad. Por lo tanto, el uso de canagliflozina en monoterapia aportaría pequeñas ventajas, como el menor riesgo de hipoglucemias y descenso del peso corporal, en un grupo reducido de pacientes y un efecto sobre HbA1c modesto frente al resto de alternativas disponibles; como contrapartida, tiene el inconveniente de las infecciones genitales micóticas y quedaría reservado a una tercera línea.

#### 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 de dicho control. En general se recomienda combinar dos fármacos 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. En la práctica habitual, se suele añadir SU a MET, como primera opción, por la amplia experiencia de uso, la eficacia demostrada en complicaciones microvasculares y su coste reducido.

#### *Combinación con MET*

Si bien se ha observado un modesto efecto en cuanto a la hemoglobina glicosilada, la combinación de inhibidores de SGLT2 con MET aporta varias ventajas como alternativa a SU, como son un riesgo menor de hipoglucemia, reducción del peso corporal en pacientes con bajo riesgo de padecer los efectos secundarios de los SGLT2.

Los datos de comparación directa frente al resto de antidiabéticos son limitados. En ausencia de datos comparativos con otros antidiabéticos, Canagliflozina sería una alternativa en función de las características de los pacientes y del perfil de efectos adversos y eficacia de cada grupo de antidiabéticos.

#### *Combinación con insulina*

La combinación MET+insulina suele reservarse en la práctica clínica para pacientes con un control prandial aceptable pero con cifras de HbA1c por encima de su objetivo o en aquellos pacientes con enfermedad evolucionada en los que han fracasado los antidiabéticos orales (en combinación). En aquellos pacientes en esta situación clínica que presenten intolerancia o contraindicación al tratamiento con MET, sería una alternativa en función de las características de los pacientes y del perfil de efectos adversos y eficacia de cada grupo de antidiabéticos.

#### *Otras combinaciones*

En la actualidad los datos clínicos disponibles del uso de Canagliflozina en tratamiento combinado doble con otros antidiabéticos distintos de MET o insulina son limitados y no se recomienda su uso.

#### Tratamiento combinado triple

Las guías clínicas recomiendan la insulinización en aquellos pacientes en los que el tratamiento combinado con dos fármacos no alcanza un control metabólico aceptable. 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 MET+SU*

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

Desde un punto de vista teórico, canagliflozina puede considerarse una alternativa a PIO, para pacientes en los que el aumento de peso no sea recomendable, no sean candidatos a insulinización o no la acepten. Sin embargo, los datos de comparación directa son escasos en la actualidad.

En esta situación existe un ensayo frente a sitagliptina. En ausencia de datos comparativos con otros antidiabéticos, canagliflozina sería una alternativa en función de las características de los pacientes y del perfil de efectos adversos y eficacia de cada grupo de antidiabéticos.

#### *Combinación con MET+insulina*

Canagliflozina puede considerarse una alternativa a SU, por su menor riesgo de hipoglucemia y su efecto beneficioso sobre el peso corporal. Candidatos a esta triple combinación serían pacientes con mal control a pesar del tratamiento con insulina+MET, en los que añadir SU no se considere adecuado. Canagliflozina sería una alternativa en función de las características de los pacientes y del perfil de efectos adversos y eficacia de cada grupo de antidiabéticos.

#### Poblaciones especiales

En términos generales, el efecto observado en pacientes con insuficiencia renal y personas de edad avanzada fue ligeramente menor que para la población general, ya que 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).

Con respecto a los pacientes de edad avanzada, los datos de eficacia en personas de edad avanzada son limitados ya que la media de edad fue de 63 años, con una representación escasa de pacientes entre 75 y 85 años y ningún paciente era mayor de 85 años.

Por lo tanto, el uso de canagliflozina en pacientes con insuficiencia renal y pacientes de edad avanzada no aporta claras ventajas frente a otras alternativas actualmente disponibles.

## CONCLUSIÓN

En base al perfil de eficacia y seguridad observado, canagliflozina, al igual que otros inhibidores de la SGLT2, puede considerarse una opción de tratamiento en pacientes con un filtrado glomerular renal > 60 ml/min, con especial precaución en pacientes de edad avanzada, en las siguientes situaciones:

- Monoterapia: pacientes con mal control a pesar de dieta y ejercicio que no tolerasen o presentasen contraindicación para el uso de MET y de SU como una alternativa más de tratamiento.
- Tratamiento combinado doble con MET: Canagliflozina se considera una alternativa más a SU, cuando exista contraindicación o intolerancia al uso de SU, en pacientes diabéticos en los que dieta, ejercicio y MET no sean suficientes para conseguir un control glucémico como una alternativa más de tratamiento.
- En tratamiento combinado triple: en combinación con MET+SU, como una alternativa más de tratamiento, cuando la insulinización no se considere una opción adecuada.

Con respecto al tratamiento combinado (doble o triple) con insulina, canagliflozina podría considerarse como una alternativa más de tratamiento cuando SU no se considere adecuada.

Canagliflozina, 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. La elección entre las alternativas, debe basarse en criterios clínicos, así como de eficiencia. Según la dosis utilizada, el coste/día de canagliflozina es aproximadamente el doble que el de PIO, similar al de las gliptinas (excepto para alogliptina donde su coste es inferior) y otros SGLT-2 y la mitad que los análogos de GLP-1.*

## 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](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf). Acceso: Diciembre 2013.
3. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2010. Disponible en: [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report2010/en/](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/). Acceso: Diciembre 2013.
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](http://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-pkGPC01/es/contenidos/informacion/gpc\\_diabetes/es\\_present/version\\_es\\_previas.html](http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkGPC01/es/contenidos/informacion/gpc_diabetes/es_present/version_es_previas.html) Acceso: Julio 2015
9. Ficha Técnica de Invokana®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002649/WC500156456.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf). Acceso: Noviembre 2013.
10. EPAR de Invokana®. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002649/WC500156457.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002649/WC500156457.pdf). Acceso: Noviembre 2013.
11. 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.
12. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, Kawaguchi M, Canovatchel W, Meininger G. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonyleurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2508-15.
13. 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.
14. Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos\\_UsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH\\_FV\\_07-cetoacidosis-diabetica.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos_UsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.pdf) (Consultado 12/junio/2015).
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](http://www.uptodate.com/contents/causes-of-lactic-acidosis?source=search_result&search=acidosis+lactica&selectedTitle=1%7E150) Acceso: Junio 2014.
16. EUnetHTA WP5 Strand A Canagliflozin for the treatment of Diabetes Mellitus Version 1.3, February 2014
17. del Olmo González E., Carrillo Pérez M, Aguilera Gumpert S. Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2008; 32: 1-16.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

#### **Miguel Brito**

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

#### **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](http://www.gencat.cat/catsalut).

### **Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Atención Primaria de Euskadi**

### **Comunidad Autónoma de Andalucía**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Diabetes y la Federación de Diabéticos Españoles han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.