

ORIGINAL ARTICLE

Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes

Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D.,
Kenneth W. Mahaffey, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Greg Fulcher, M.D.,
Ngozi Erondu, M.D., Ph.D., Wayne Shaw, D.S.L., Gordon Law, Ph.D.,
Mehul Desai, M.D., and David R. Matthews, D.Phil., B.M., B.Ch.,
for the CANVAS Program Collaborative Group*

INTRODUÇÃO

- DM2 -> Risco cardiovascular e doença renal
- SGLT2 -> Glicemia
HAS
Peso
Hemodinâmica intrarrenal
Albuminúria
 - > Redução de complicações cardiovasculares
 - > Redução de doença renal
 - > Redução de morte

INTRODUÇÃO

- Programa CANVAS
 - 2 trials irmãos
- CANVAS
 - Iniciado em 2009 antes da aprovação do FDA
 - Avaliar eficácia e segurança cardiovascular
- CANVAS-R
 - Iniciado em 2014
 - Avaliar efeito sobre albuminúria
 - Randomizado, duplo cego, placebo controlado

MÉTODOS

- 667 centros em 30 países
- Conduzido até:
Mínimo de 688 eventos cardiovasculares observados
Último participante seguido por 78 semanas



Até Fevereiro de 2017

PARTICIPANTES

- DM2
HbA1C: 7% - 10,5%
- ≥ 30 anos + doença aterosclerótica cardiovascular sintomática
- ≥ 50 anos com ≥ 2 fatores de risco cardiovascular
 - DM com ≥ 10 anos de duração
 - PAS > 140 mmHg em uso de anti-hipertensivos
 - Tabagismo
 - Micro ou macroalbuminúria
 - HDL $< 38,7$ mg/dL
- Função renal ≥ 30 ml/min

RANDOMIZAÇÃO

- CANVAS

1:1:1

Canaglifozina 300mg

Canaglifozina 100mg

Placebo

- CANVAS-R

1:1

Canaglifozina 100mg -> 300mg na 13ª semana

Placebo

- Duplo cego

DESFECHOS

- Primários

Mortes por causas cardiovasculares

IAM não fatal

AVE não fatal

- Secundários

Morte por qualquer causa

Morte por causas cardiovasculares

Progressão de albuminúria

Aumento de 30% e Normo -> Micro / Micro -> Macro

DESFECHOS

- Desfechos cardiovasculares exploratórios
 - IAM não fatal
 - AVE não fatal
 - Hospitalização por IC
- Desfechos renais exploratórios
 - Regressão da albuminúria
 - Redução sustentada de 40% na TFG por 2 sem
 - Morte por causa renal
 - Terapia de substituição renal (transplante/hemodiálise)

ANÁLISE DE SEGURANÇA

- Eventos adversos usando CID
 - Infecções micóides genitais masculinas
 - Malignidades selecionadas (bexiga, renal, feocro, Leydig)
 - Fotossensibilidade
 - Tromboembolismo venoso
 - Amputação
 - Cetoacidose diabética
 - Toxicidade hepática
 - Pancreatite
 - Fratura óssea
 - Análise primária: fraturas de baixo impacto
 - Análise secundária: todas as fraturas

SEGUIMENTO

- 1º Ano
Visitas diretas de 3/3 meses

- Anos seguintes
Visitas diretas 6/6 meses



Avaliação de desfechos primários, secundários
ou eventos adversos

SEGUIMENTO

- Avaliação de TFG
6/6 meses no CANVAS e CANVAS-R
- Relação albumina/creatinina
6/6 meses no CANVAS-R
12/12 meses no CANVAS

RESULTADOS

CANVAS
4330

CANVAS-R
4812



Programa CANVAS
10142



90%

Programa CANVAS
9734

Seguimento médio:
3 anos e 9 meses

Table 1. Baseline Characteristics in the Integrated CANVAS Program.*

Characteristic	Canagliflozin (N = 5795)	Placebo (N = 4347)	Total (N = 10,142)†
Age — yr	63.2±8.3	63.4±8.2	63.3±8.3
Female sex — no. (%)	2036 (35.1)	1597 (36.7)	3633 (35.8)
Race — no. (%)‡			
White	4508 (77.8)	3436 (79.0)	7944 (78.3)
Asian	777 (13.4)	507 (11.7)	1284 (12.7)
Black	176 (3.0)	160 (3.7)	336 (3.3)
Other	334 (5.8)	244 (5.6)	578 (5.7)
Current smoker — no. (%)	1020 (17.6)	786 (18.1)	1806 (17.8)
History of hypertension — no. (%)	5188 (89.5)	3937 (90.6)	9125 (90.0)
History of heart failure — no. (%)	803 (13.9)	658 (15.1)	1461 (14.4)
Duration of diabetes — yr	13.5±7.7	13.7±7.8	13.5±7.8
History of microvascular disease — no. (%)			
Retinopathy	1203 (20.8)	926 (21.3)	2129 (21.0)
Nephropathy	994 (17.2)	780 (17.9)	1774 (17.5)
Neuropathy	1787 (30.8)	1323 (30.4)	3110 (30.7)
History of atherosclerotic vascular disease — no. (%)§			
Coronary	3234 (55.8)	2487 (57.2)	5721 (56.4)
Cerebrovascular	1113 (19.2)	845 (19.4)	1958 (19.3)
Peripheral	1176 (20.3)	937 (21.6)	2113 (20.8)
Any	4127 (71.2)	3197 (73.5)	7324 (72.2)

Table 1. Baseline Characteristics in the Integrated CANVAS Program.*

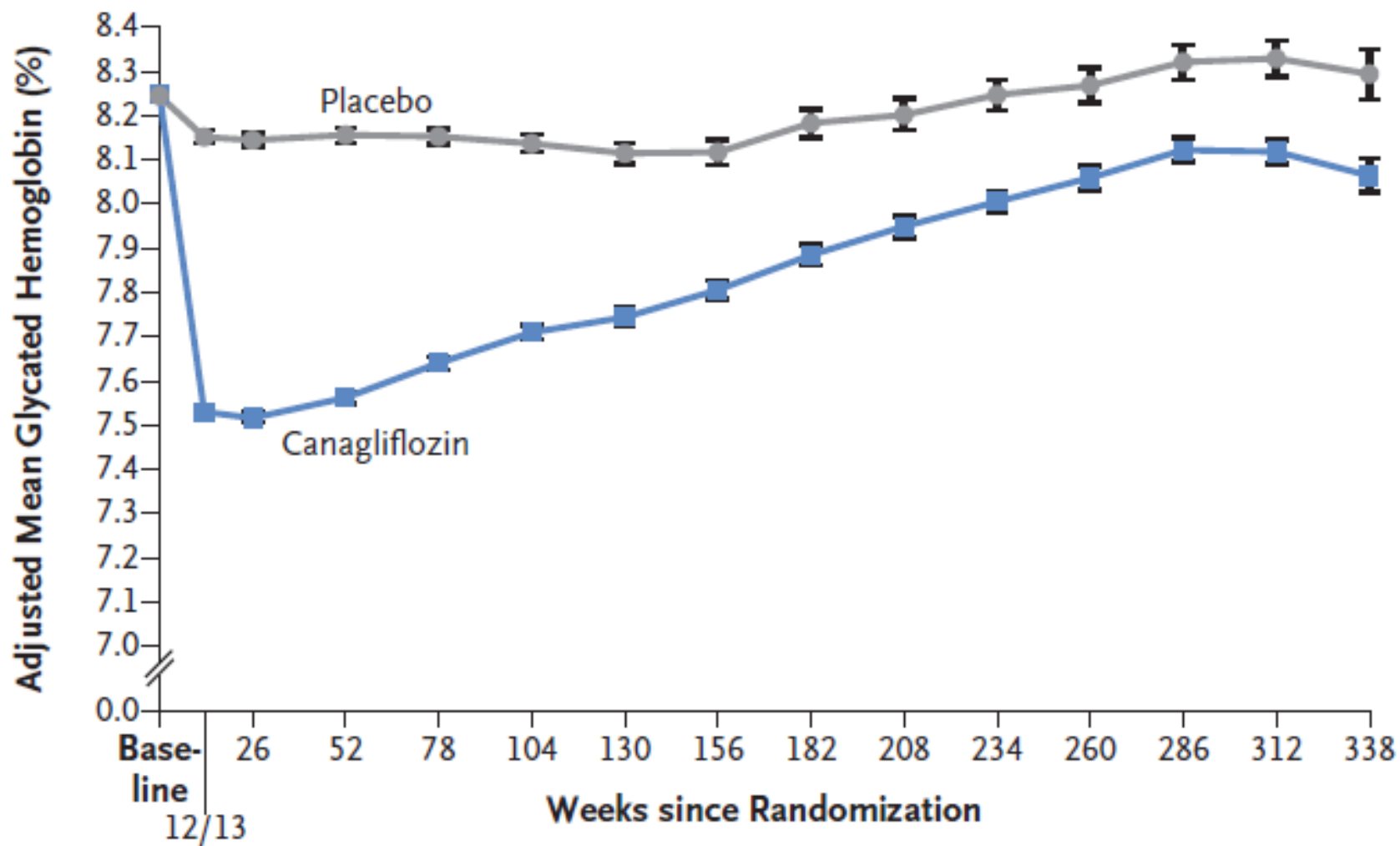
Characteristic		Canagliflozin (N = 5795)	Placebo (N = 4347)	Total (N = 10,142)†
History of cardiovascular disease — no. (%)¶		3756 (64.8)	2900 (66.7)	6656 (65.6)
History of amputation — no. (%)		136 (2.3)	102 (2.3)	238 (2.3)
Body-mass index		31.9±5.9	32.0±6.0	32.0±5.9
Blood pressure — mm Hg				
Systolic		136.4±15.8	136.9±15.8	136.6±15.8
Diastolic		77.6±9.6	77.8±9.7	77.7±9.7
Glycated hemoglobin — %		8.2±0.9	8.2±0.9	8.2±0.9
Cholesterol — mmol/liter				
Total	154 mg/dL	4.4±1.1	4.4±1.2	4.4±1.2
HDL	38 mg/dL	1.2±0.3	1.2±0.3	1.2±0.3
LDL	77 mg/dL	2.3±0.9	2.3±0.9	2.3±0.9
Ratio of LDL to HDL		2.0±0.9	2.0±0.9	2.0±0.9
Triglycerides — mmol/liter	177 mg/dL	2.0±1.3	2.0±1.5	2.0±1.4
eGFR — ml/min/1.73 m **		76.7±20.3	76.2±20.8	76.5±20.5
Albumin measurements††				
Median albumin-to-creatinine ratio (interquartile range)		12.4 (6.71–40.9)	12.1 (6.57–43.9)	12.3 (6.65–42.1)
Normoalbuminuria — no./total no. (%)		4012/5740 (69.9)	2995/4293 (69.8)	7007/10,033 (69.8)
Microalbuminuria — no./total no. (%)		1322/5740 (23.0)	944/4293 (22.0)	2266/10,033 (22.6)
Macroalbuminuria — no./total no. (%)		406/5740 (7.1)	354/4293 (8.2)	760/10,033 (7.6)

RESULTADOS

MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Redução 0,58% (CI -0,61 a -0,56)

A Glycated Hemoglobin

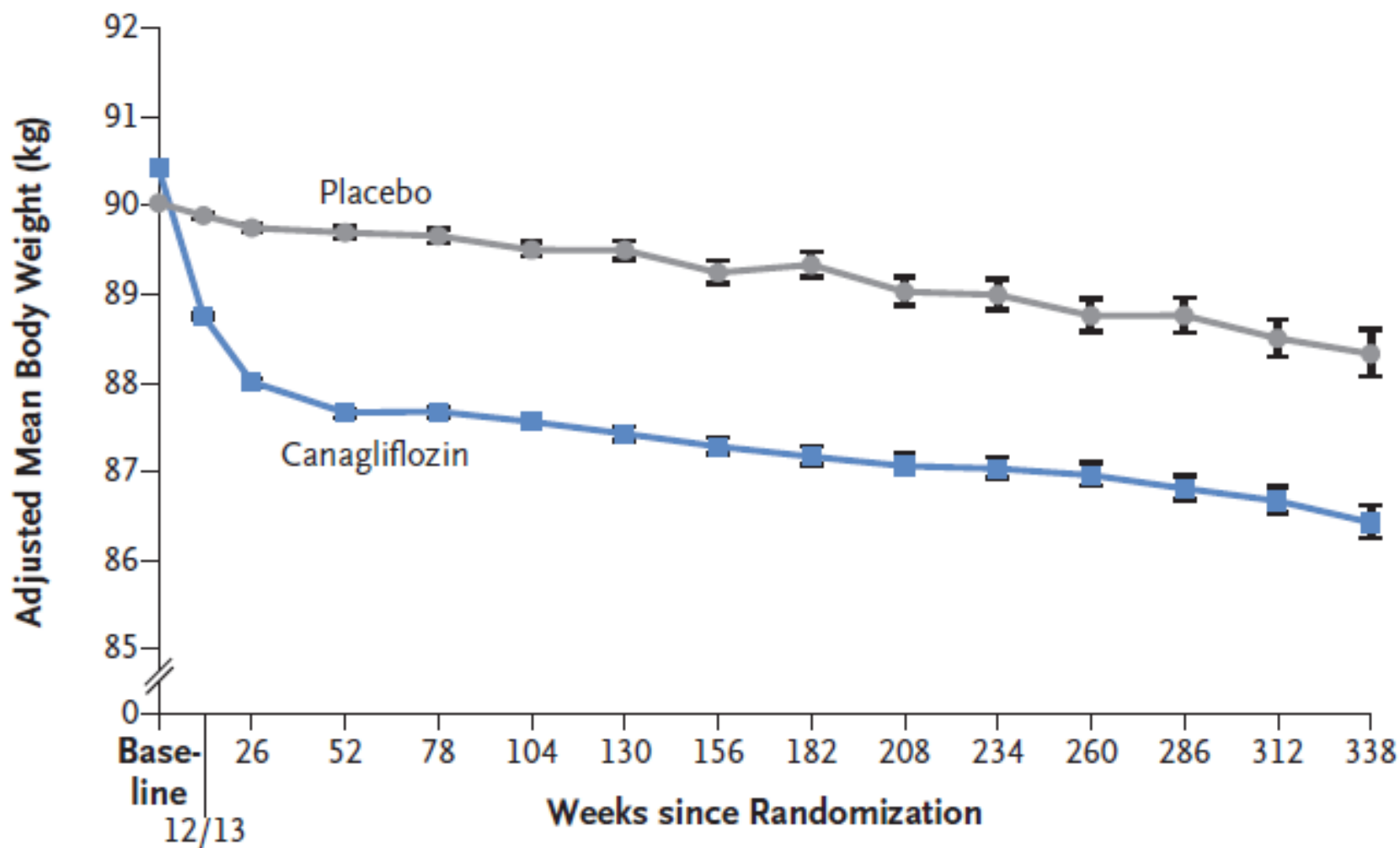


No. of Patients

Placebo	4231	3987	3854	3539	2891	1561	1014	878	899	783	805	726	695	245
Canagliflozin	5644	5329	5211	4864	4228	2778	2206	1965	2042	1797	1889	1690	1661	556

Redução 1,6 Kg (CI -1,70 a -1,51)

B Body Weight

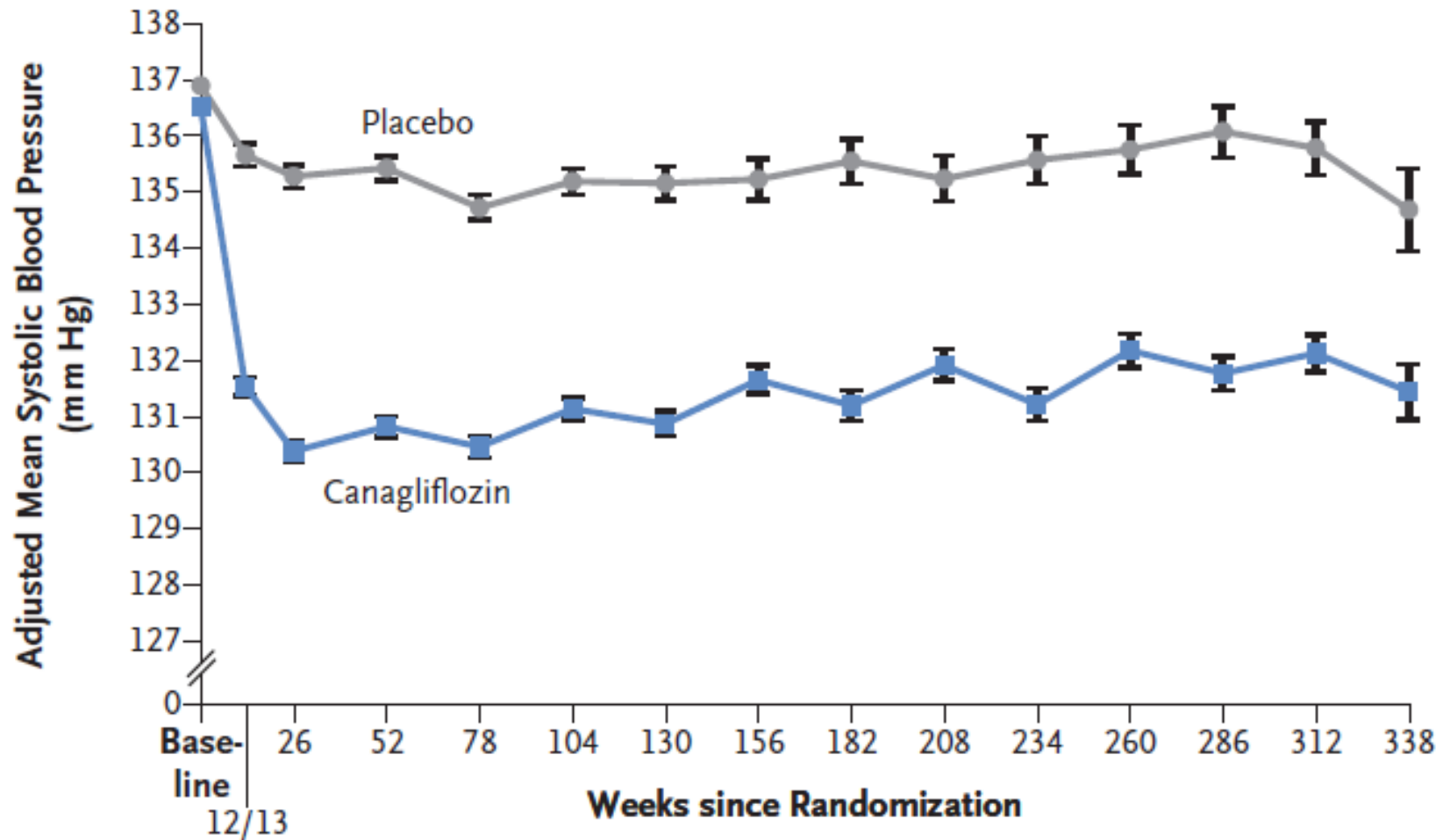


No. of Patients

Placebo	4245	4024	3931	3692	2977	1623	1036	935	920	834	826	761	714	252
Canagliflozin	5651	5344	5277	5044	4331	2877	2247	2041	2086	1902	1928	1775	1669	567

Redução de 3,93 mmHg (CI -4,3 a -3,56)

C Systolic Blood Pressure

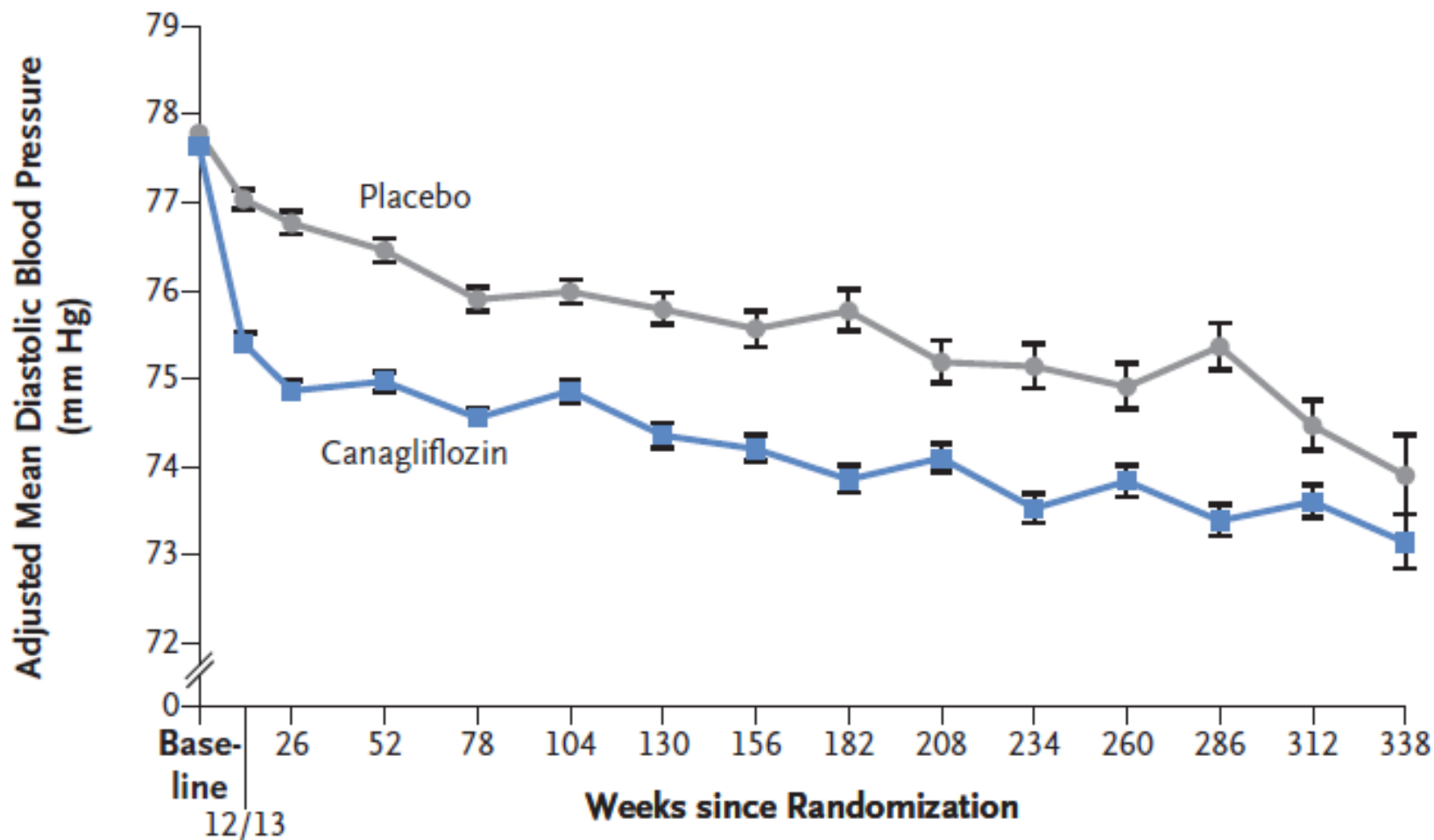


No. of Patients

Placebo	4247	4032	3945	3707	2979	1629	1038	939	922	836	828	763	713	252
Canagliflozin	5652	5355	5293	5049	4338	2883	2255	2049	2092	1908	1936	1782	1675	567

Redução de 1,39 mmHg (CI -1,61 a -1,17)

D Diastolic Blood Pressure



No. of Patients

Placebo	4247	4032	3945	3707	2979	1629	1038	939	922	836	828	763	713	252
Canagliflozin	5652	5355	5293	5049	4338	2883	2255	2049	2092	1908	1936	1782	1675	567

RESULTADOS

MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

- HDL

Elevação 2,05 mg/dL (CI 1,77 a 2,33)

- LDL

Elevação LDL 4,68 mg/dL (CI 3,64 a 5,73)

RESULTADOS

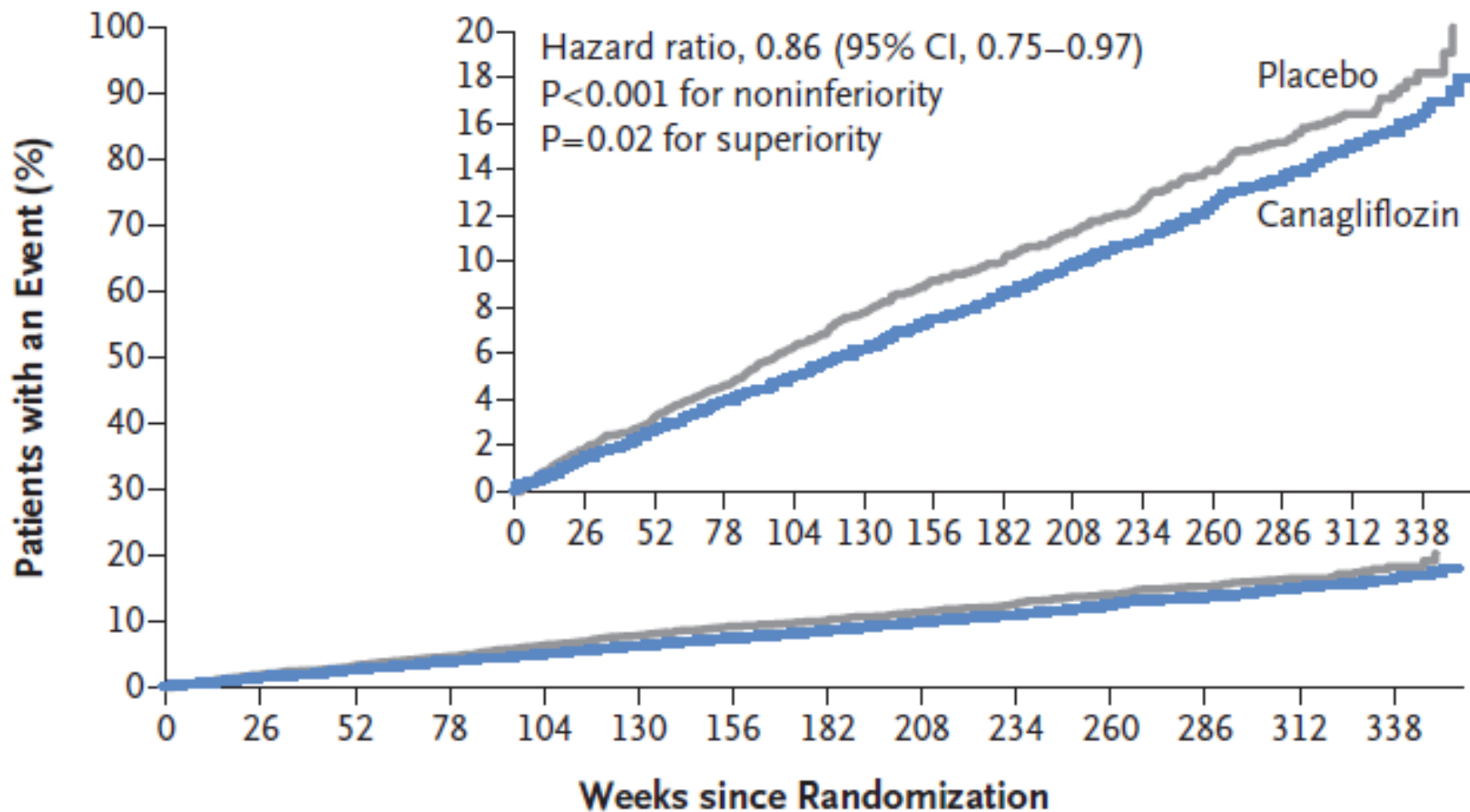
DESFECHOS CARDIOVASCULARES

MORTE

HOSPITALIZAÇÕES

Desfecho primário: Redução de 14% (CI 0,75 – 0,97)

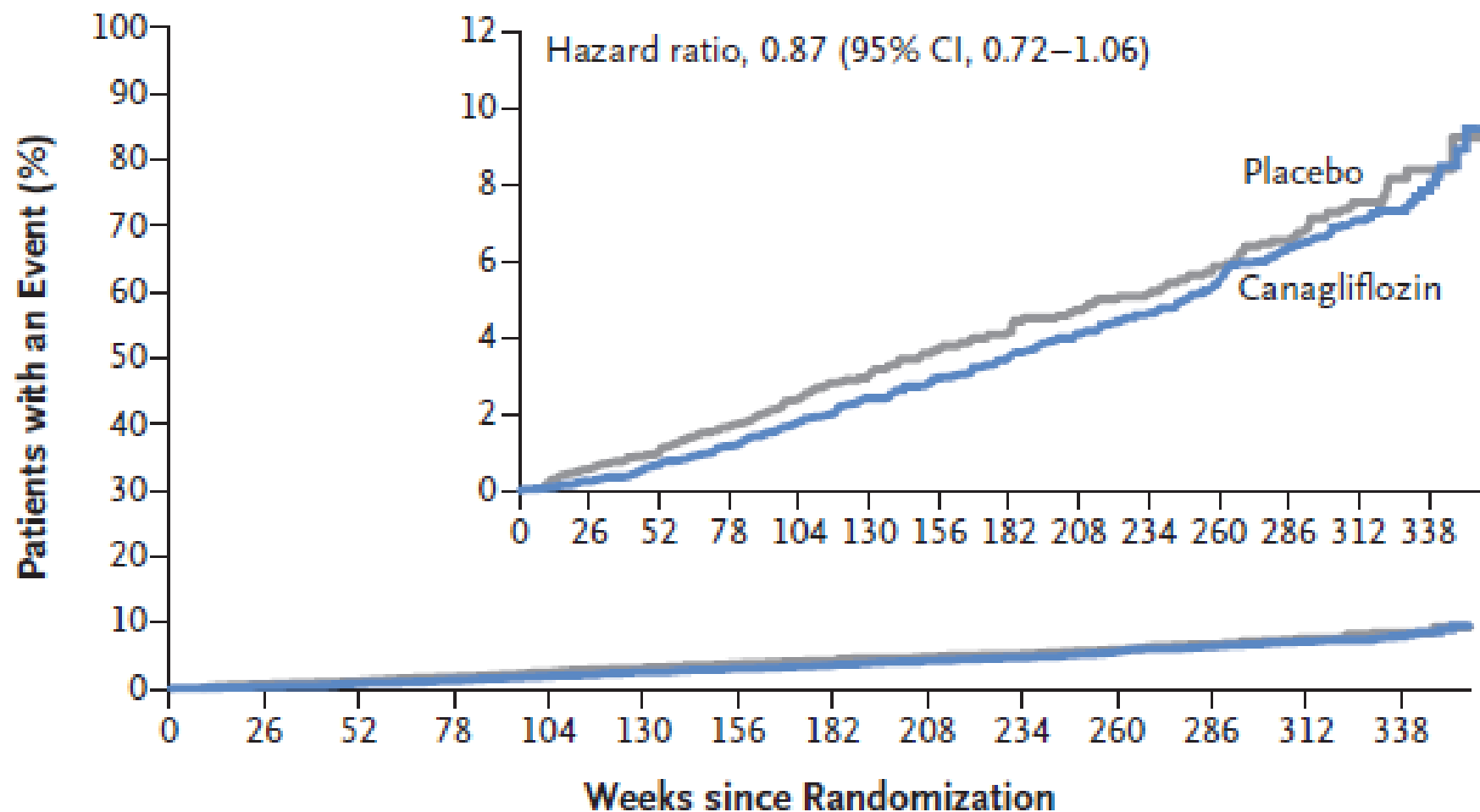
A Death from Cardiovascular Causes, Nonfatal Myocardial Infarction, or Nonfatal Stroke



No. at Risk

Placebo	4347	4239	4153	4061	2942	1626	1240	1217	1187	1156	1120	1095	789	216
Canagliflozin	5795	5672	5566	5447	4343	2984	2555	2513	2460	2419	2363	2311	1661	448

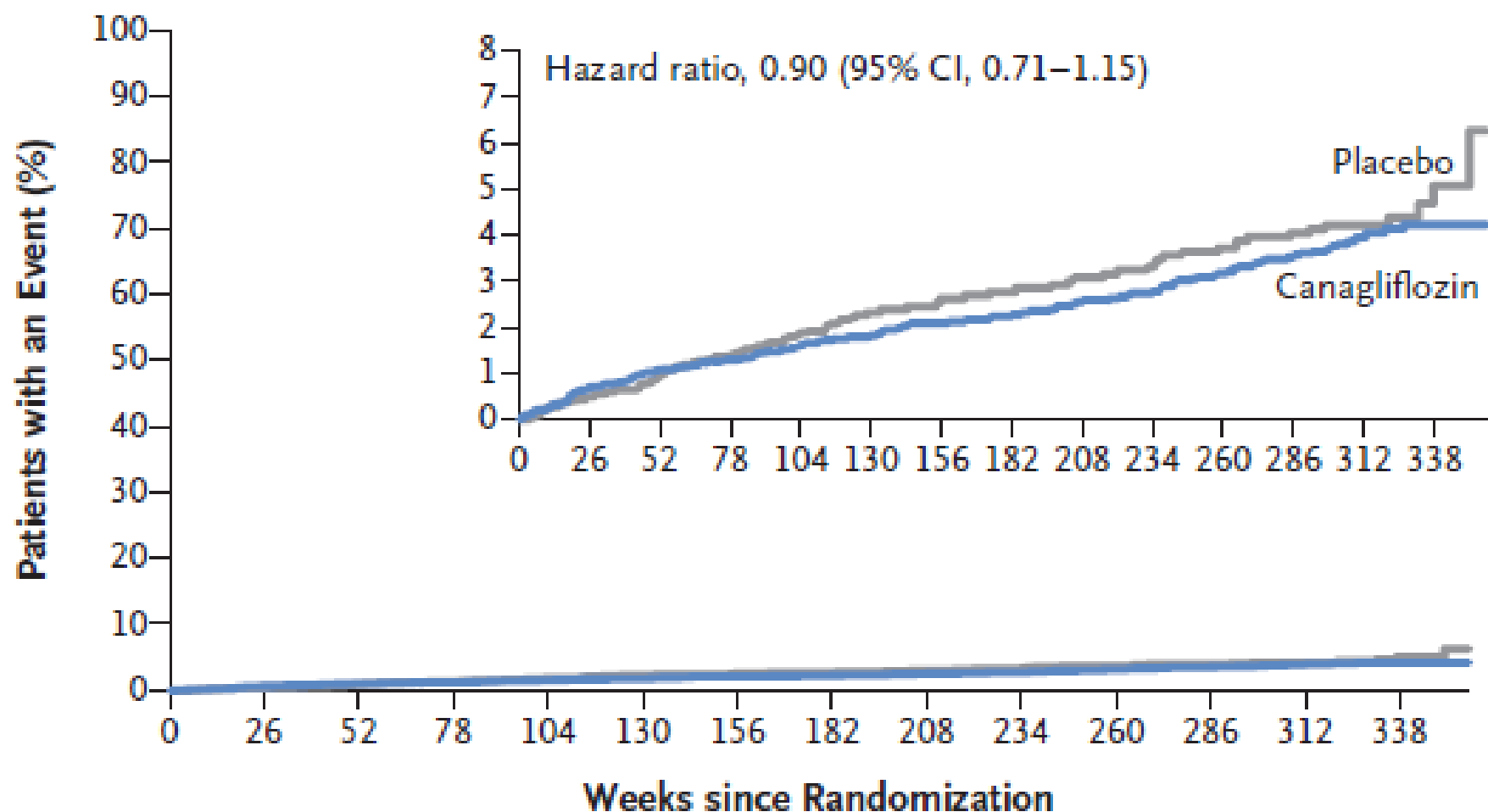
B Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

Placebo	4347	4316	4279	4236	3119	1759	1356	1344	1328	1310	1292	1280	924	258
Canagliflozin	5795	5768	5723	5679	4576	3182	2761	2736	2710	2687	2651	2615	1904	532

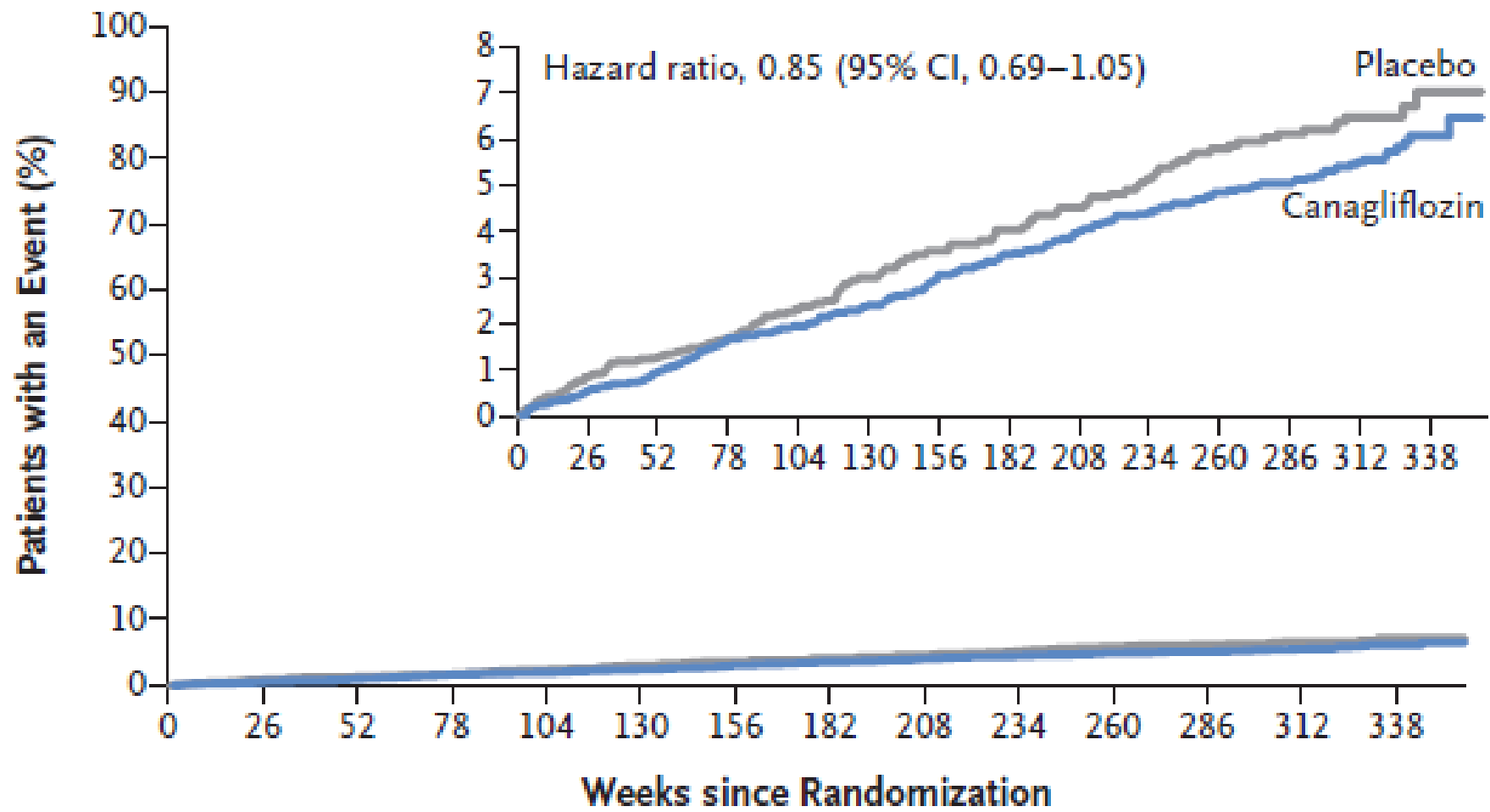
C Nonfatal Stroke



No. at Risk

Placebo	4347	4270	4197	4123	3004	1667	1274	1255	1232	1208	1177	1155	829	232
Canagliflozin	5795	5702	5615	5530	4414	3043	2621	2588	2543	2511	2464	2415	1751	481

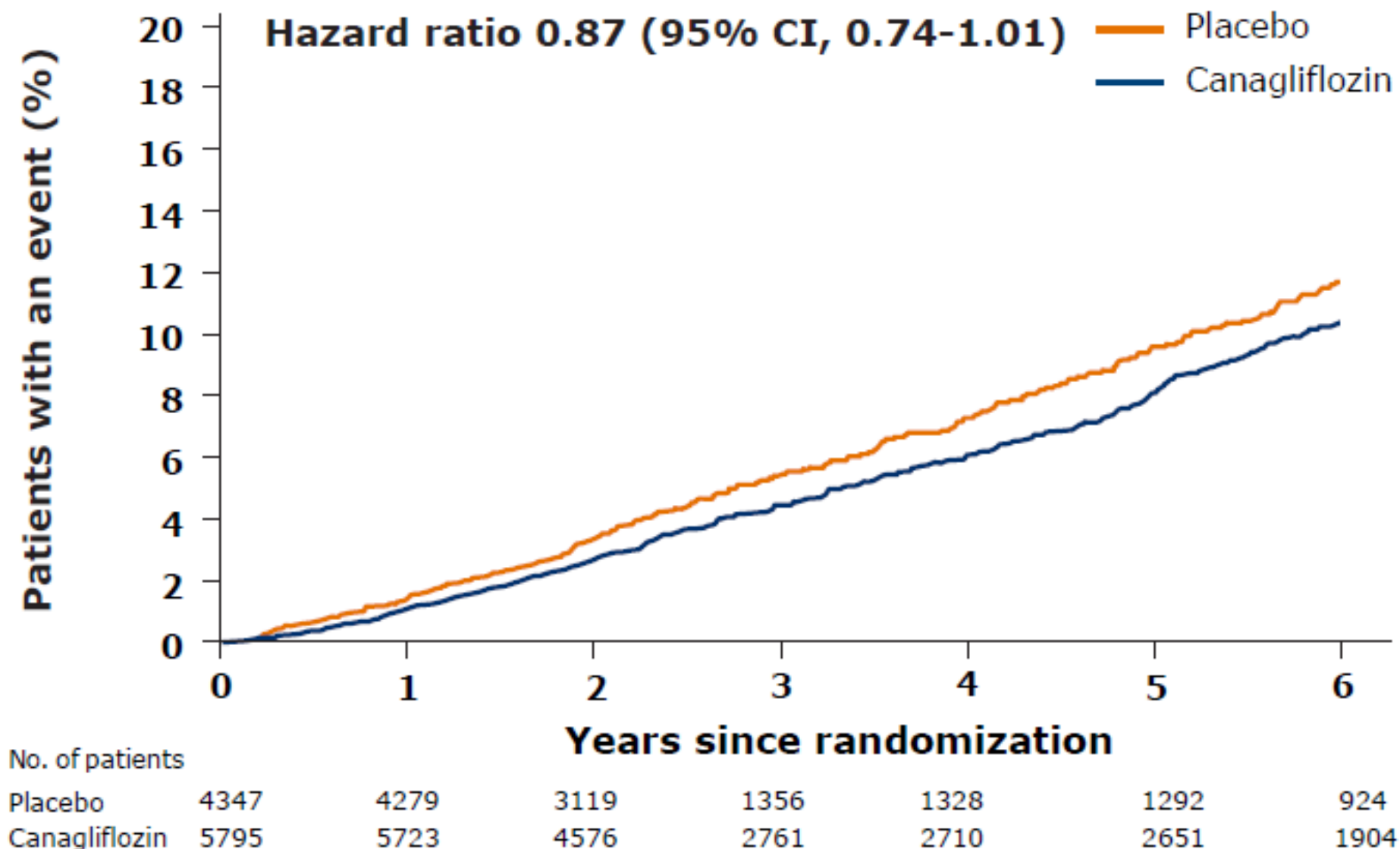
D Nonfatal Myocardial Infarction



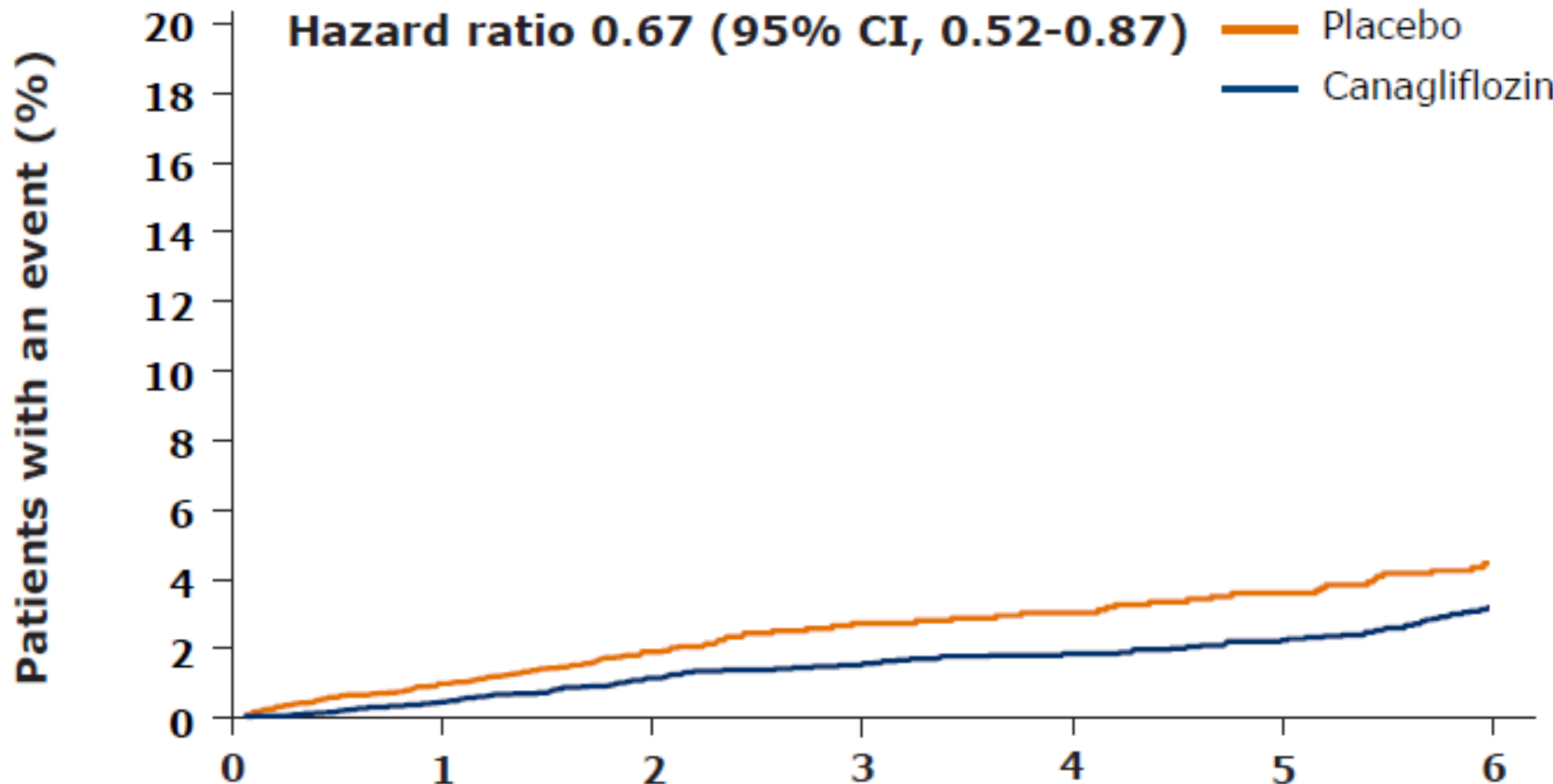
No. at Risk

Placebo	4347	4256	4187	4109	2986	1647	1255	1233	1207	1179	1146	1126	812	223
Canagliflozin	5795	5711	5625	5513	4405	3029	2602	2565	2516	2476	2425	2382	1728	468

All-Cause Mortality



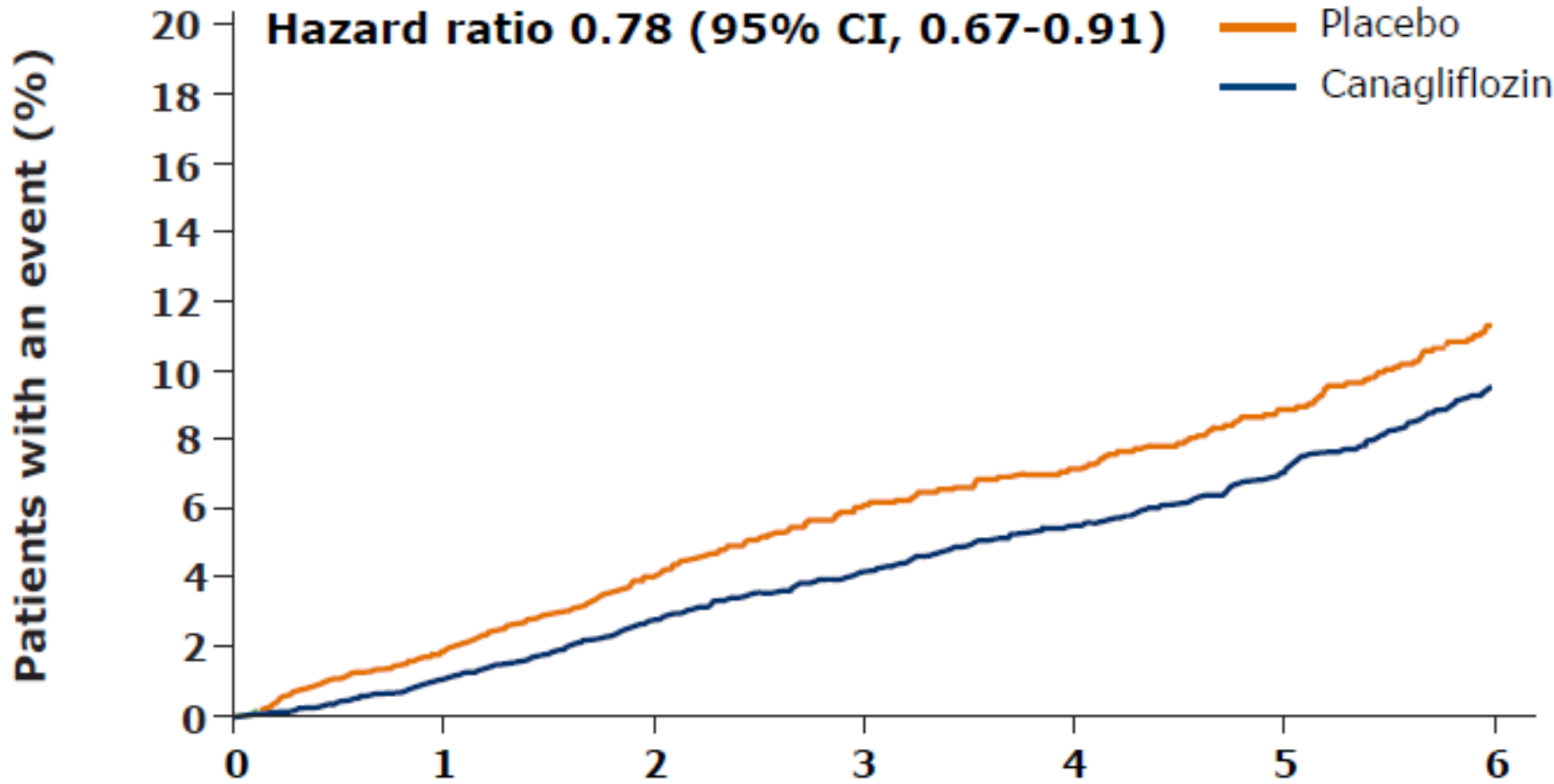
Hospitalization for Heart Failure



No. of patients

Placebo	4347	4198	3011	1274	1236	1180	829
Canagliflozin	5795	5653	4437	2643	2572	2498	1782

CV Death or Hospitalization for Heart Failure

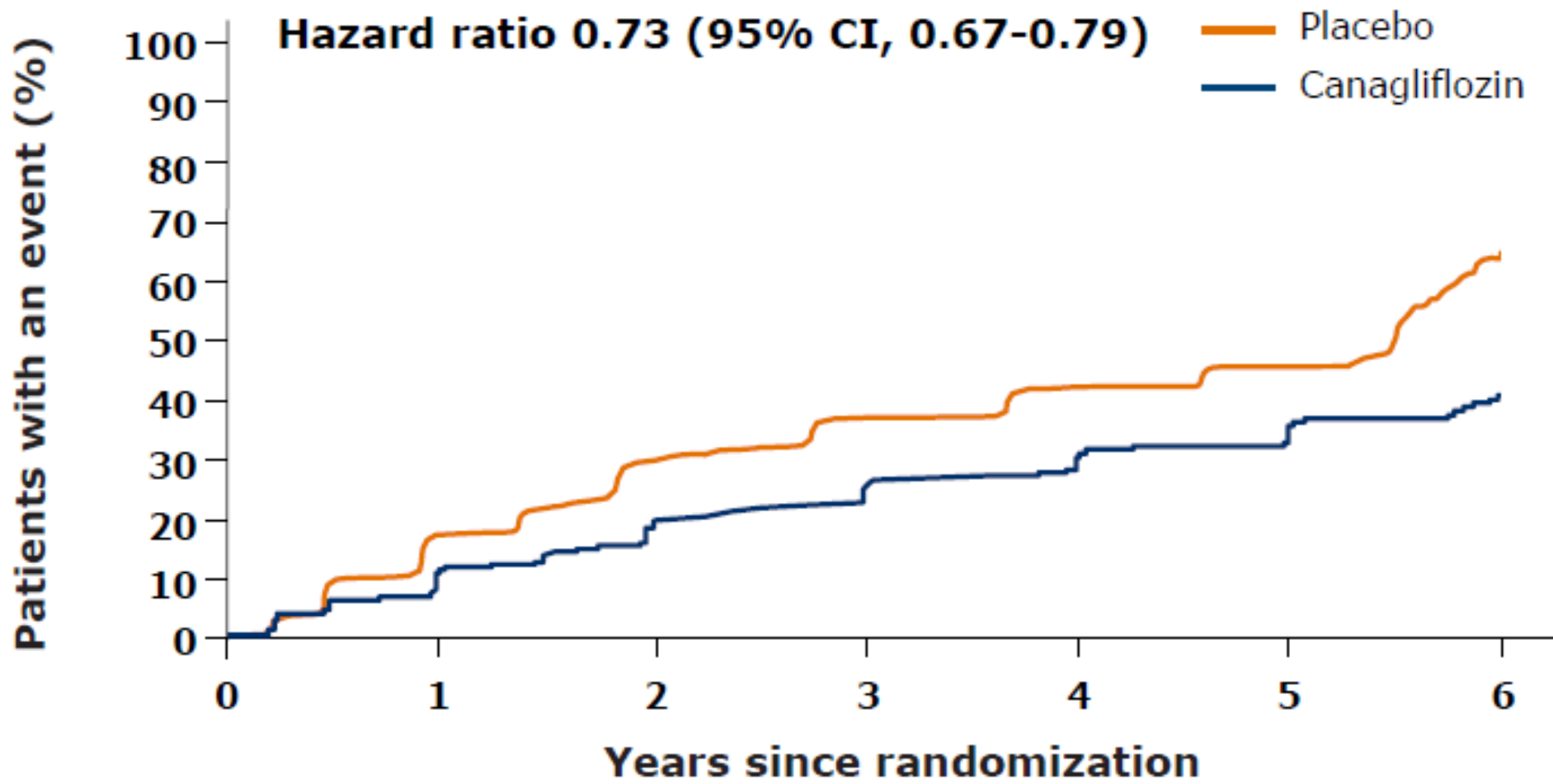


No. of patients

Placebo	4347	4202	3015	1281	1242	1184	831
Canagliflozin	5795	5655	4442	2647	2577	2503	1782

RESULTADOS DESFECHOS RENAIIS

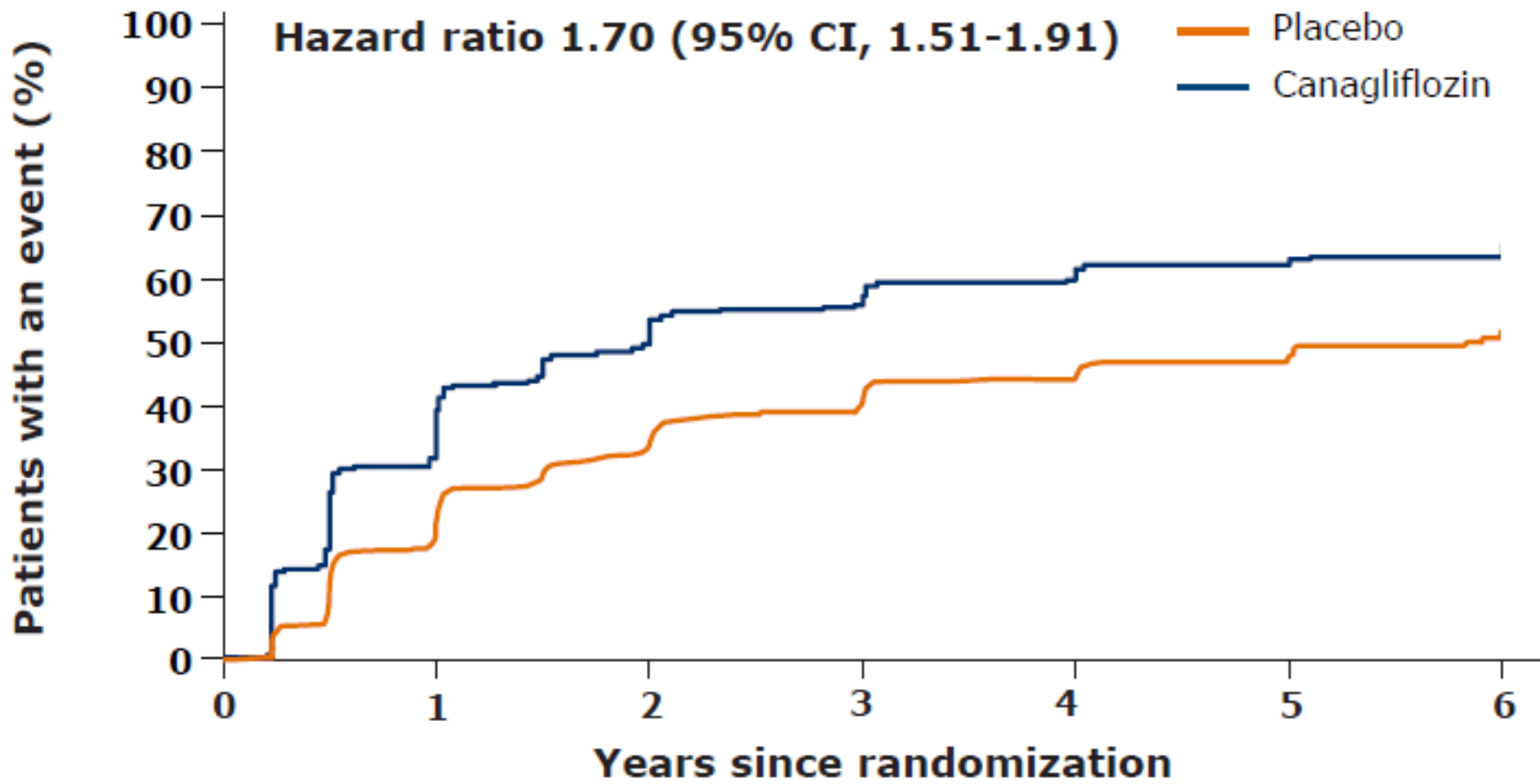
Progression of Albuminuria



No. of patients

Placebo	3819	3096	1690	724	626	548	303
Canagliflozin	5196	4475	2968	1730	1528	1354	775

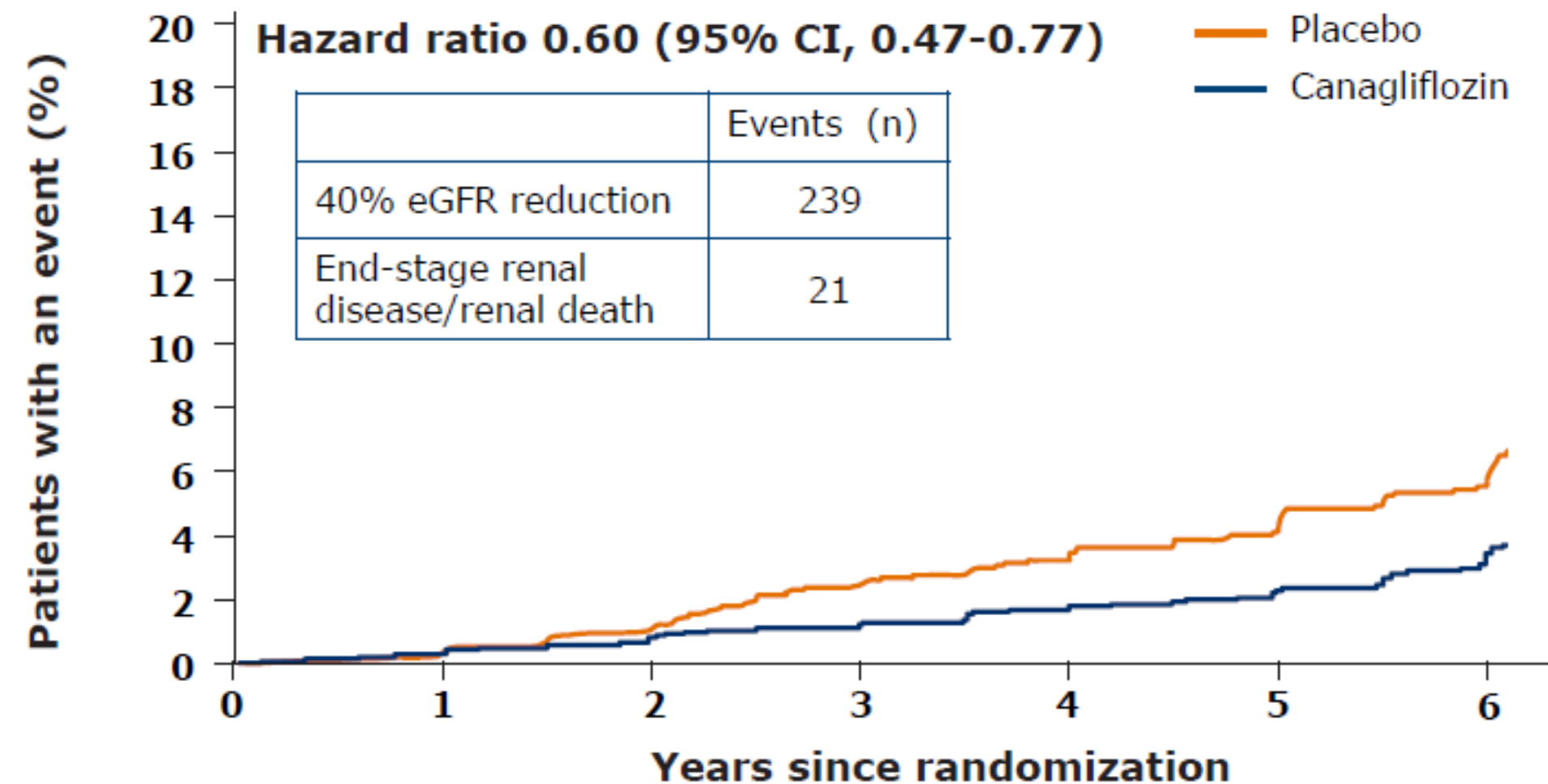
Regression of Albuminuria



No. of patients

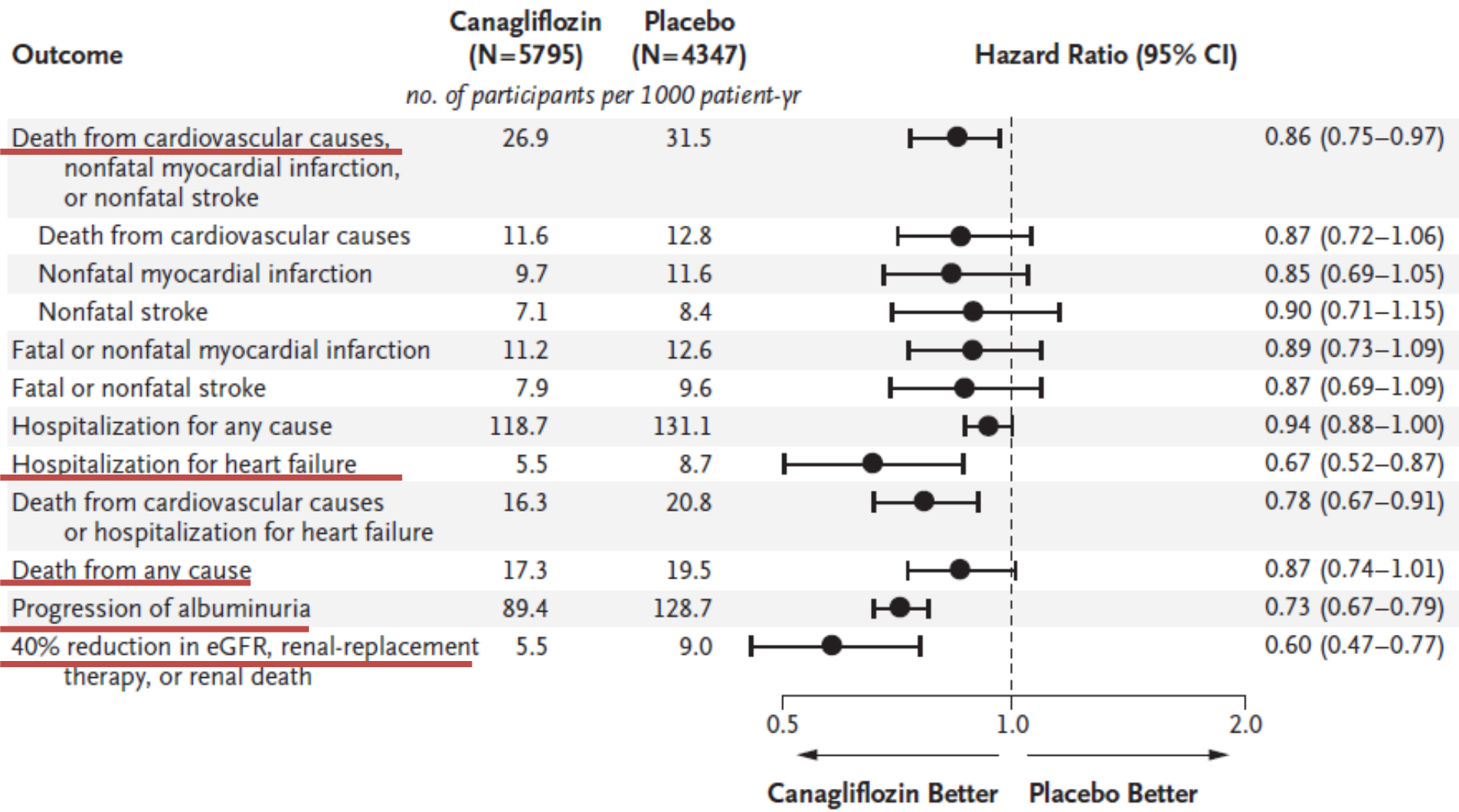
Placebo	1257	913	426	163	144	123	59
Canagliflozin	1679	1009	518	276	227	198	112

Composite of 40% Reduction in eGFR, End-stage Renal Disease, or Renal Death



No. of patients

Placebo	4347	4227	3029	1274	1229	1173	819
Canagliflozin	5795	5664	4454	2654	2576	2495	1781



RESULTADOS SEGURANÇA

Table 2. Adverse Events.*

Event	Canagliflozin	Placebo	P Value†
	<i>event rate per 1000 patient-yr</i>		
All serious adverse events	104.3	120.0	0.04
Adverse events leading to discontinuation	35.5	32.8	0.07
Serious and nonserious adverse events of interest recorded in the CANVAS Program			
Acute pancreatitis (adjudicated)	0.5	0.4	0.63
Cancer			
Renal cell	0.6	0.2	0.17
Bladder	1.0	1.1	0.74
Breast	3.1	2.6	0.65
Photosensitivity	1.0	0.3	0.07
Diabetic ketoacidosis (adjudicated)	0.6	0.3	0.14
Amputation	6.3	3.4	<0.001
Fracture (adjudicated)‡			
All	15.4	11.9	0.02
Low-trauma	11.6	9.2	0.06
Venous thromboembolic events	1.7	1.7	0.63
Infection of male genitalia§	34.9	10.8	<0.001

Serious and nonserious adverse events of interest collected in CANVAS alone¶			
Osmotic diuresis	34.5	13.3	<0.001
Volume depletion	26.0	18.5	0.009
Hypoglycemia	50.0	46.4	0.20
Acute kidney injury	3.0	4.1	0.33
Hyperkalemia	6.9	4.4	0.10
Urinary tract infection	40.0	37.0	0.38
Mycotic genital infection in women	68.8	17.5	<0.001
Severe hypersensitivity or cutaneous reaction	8.5	6.1	0.17
Hepatic injury	7.4	9.1	0.35
Renal-related (including acute kidney injury)	19.7	17.4	0.32

DISCUSSÃO

- DM2 + Doença CV ou fator de risco CV
Redução nas taxas de desfecho primario quando tratados com canaglifozina
- Componentes do desfecho primário
Individualmente com resultado sugerindo benefício
Sem significância estatística

DISCUSSÃO

- Redução de hospitalização por IC
- Menor progressão da albuminúria
- Menor perda de função renal
- Efeito protetor renal em DM2

DISCUSSÃO

- Efeitos estabelecidos SGLT2 contribuíram para proteção renal e cardiovascular

Controle glicêmico

Redução de hipervolemia

Redução de PA

Redução de pressão intraglomerular

Redução da albuminúria

DISCUSSÃO

- Efeitos similares a estudo com droga da mesma classe
- AVE
Efeito favorável distinto do sugerido previamente como possível efeito adverso

DISCUSSÃO

- Efeitos adversos gerais

Consistentes com os esperados para a classe de drogas

- Amputação

Novo dado

Mecanismo desconhecido

- Fraturas

Já descritas previamente com canaglifozina

DISCUSSÃO

- Pontos fortes

Randomização

Grande tamanho da amostra

Longa duração

- Pontos limitantes

Muitas análises e poucos eventos

Poucos participantes com doença renal estabelecida

Descontinuação de terapia aleatória

Uso de outros hipoglicemiantes no placebo

CONCLUSÃO

- DM2 com risco CV aumentado

Menor risco de morte por causa cardiovascular, IAM não fatal, AVE não fatal quando tratados com canaglifozina se comparados ao placebo.

Mas com maior risco de amputação.