

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

## **DECLARE-TIMI 58: Mortalidad y Eventos CV en pacientes DM2 con enfermedad CV establecida o en alto riesgo de la misma, tratados con Dapaglifozina o con Placebo durante 4 años.**

Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, on behalf of the DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357.

**Abreviaturas:** **ACV:** accidente cerebrovascular; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **FGe:** filtración glomerular estimada en ml/ minuto/ 1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal; **FRCV:** factores de riesgo cardiovascular; **Hosp:** hospitalización; **HR:** hazard ratio; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **IC:** intervalo de confianza; **Mort:** mortalidad por todas las causas; **Mort CV:** mortalidad por causa cardiovascular; **NNT:** número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; **RAR:** reducción absoluta del riesgo.

**INTRODUCCIÓN:** En pacientes con DM2 no se conoce el perfil de seguridad cardiovascular de Dapaglifozina, un inhibidor selectivo del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) que promueve la glucosuria. El ensayo DECLARE–TIMI 58 se ha diseñado e implementado para averiguarlo.

**OBJETIVO:** Evaluar el efecto en la mortalidad y eventos cardiovasculares mayores en pacientes con DM2 con enfermedad CV arteriosclerótica establecida o en alto riesgo de la misma, a los que se trata con Dapaglifozina frente a Placebo durante 4 años.

**MÉTODOS:** Ensayo clínico controlado y aleatorizado, de no inferioridad. La variable principal de seguridad fue una combinada de [Mortalidad CV, Infarto de miocardio o ACV isquémico]. Ésta y las demás variables se muestran en los resultados y en la **tabla 1**.

**RESULTADOS:** Se evaluaron 17.160 pacientes, de los que 10.186 (60%) eran sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica, los cuales fueron seguidos durante una mediana de 4,2 años.

### **Variables primarias y secundarias de eficacia y seguridad**

**1º** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: 1) **Mortalidad por todas las causas**; 2) **Mortalidad por causa cardiovascular**; 3) **Mortalidad por causa NO cardiovascular**; 4) **Infarto de miocardio**; 5) **ACV isquémico**; 6) **Combinada de [Mortalidad CV, Infarto de miocardio o ACV]**.

**2º** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de dapaglifozina en:

1) **Hospitalización por insuficiencia cardíaca**, HR 0,73 (0,61-0,88); **NNT 437 (302 a 984) por año**, equivalente a un NNT 109 (75 a 245) en 4 años.

2) **Mortalidad o Hospitalización por insuficiencia cardíaca**, HR 0,83 (0,73-0,95); **NNT 403 (253 a 1370) por año**, equivalente a un NNT 100 (63 a 340) en 4 años. En los 1440 días de seguimiento, el *Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* fue de 1409,4 días con dapaglifozina y 1400,7 con placebo, por lo que la *Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* fue de **8,6 días**.

3) **Variable Renal: Tasa de FGe  $\geq$ 40 a  $<$ 60 ml/min, Nueva enfermedad renal en etapa terminal o Muerte por causas renales o CV**, HR 0,76 (0,67-0,87); **NNT 297 (216 a 549) por año**, equivalente a 74 (54 a 136) en 4 años. En los 1440 días de seguimiento, el *Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* fue de 1413,6 días con dapaglifozina y 1408,7 con placebo, por lo que la *Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* fue de **5,5 días**.

Todos estos resultados los mostramos con más detalle en las **tablas 1, 2 y 3**, acompañadas por sus correspondientes gráficos.

### **Efectos adversos no incluidos en las variables primarias ni secundarias**

La cetoacidosis diabética fue más común con dapagliflozina que con placebo (0,3% vs. 0,1%,  $p = 0,02$ ), al igual que la tasa de infecciones genitales que llevaron a la interrupción del régimen o que se consideraron eventos adversos graves (0,9% vs 0,1%,  $p < 0,001$ ).

Éstos y los demás efectos adversos los mostramos con más detalle en la **tabla 4**.

**CONCLUSIONES del/la evaluador/a y de la Oficina Eval Mtos:** En pacientes con DM2 con enfermedad CV arteriosclerótica establecida o en alto riesgo de la misma, al comparar el tratamiento entre dapagliflozina y placebo en 4 años de tratamiento y seguimiento:

**1º** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: 1) **Mortalidad por todas las causas**; 2) **Mortalidad por causa cardiovascular**; 3) **Mortalidad por causa NO cardiovascular**; 4) **Infarto de miocardio**; 5) **ACV isquémico**; 6) **Combinada de [Mortalidad CV, Infarto de miocardio o ACV]**.

**2º** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de dapagliflozina, que estimamos de baja a muy baja magnitud de efecto, en:

1) **Mortalidad u Hospitalización por insuficiencia cardíaca**, con un NNT 403 (253 a 1370) por año, equivalente a un NNT 100 (63 a 340) en 4 años, y a una *Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* de 8,6 días en 4 años

2) **Variable Renal: Tasa de FGe  $\geq 40$  a  $< 60$  ml/min, Nueva enfermedad renal en etapa terminal o Muerte por causas renales o CV**, con un NNT 297 (216 a 549) por año, equivalente a 74 (54 a 136) en 4 años, y a una *Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* de 5,5 días en 4 años.

**Tabla 1:** Morbimortalidad cardiovascular de dapaglifozina frente a placebo en Pacientes de 64 años (DE 6,8) con DM2 diagnosticada hace 10,5 años, FGe 85 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y Enfermedad CV establecida o FRCV elevados.

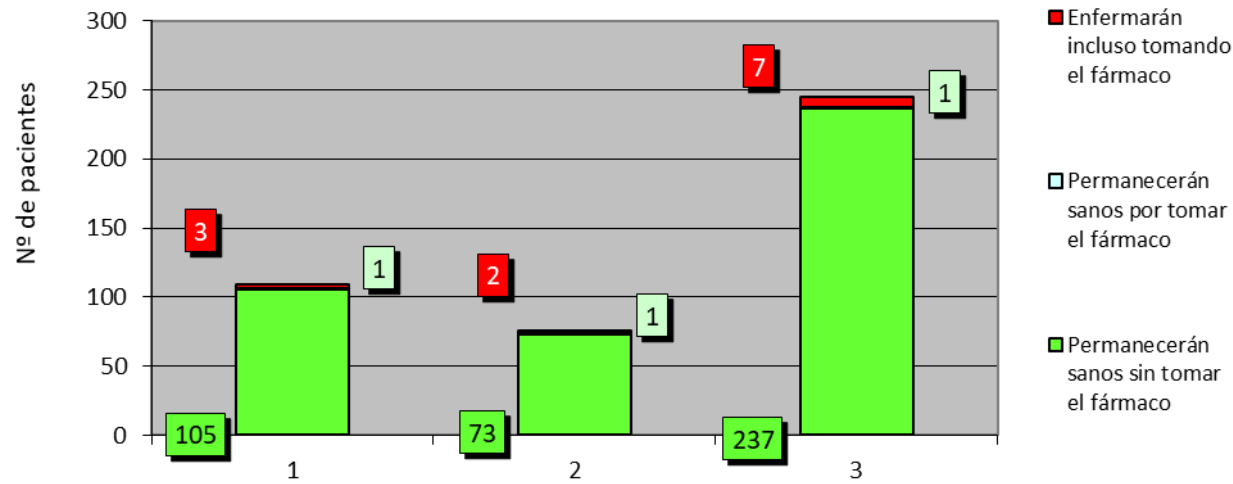
ECA DECLARE-TIMI 58; Media de seguimiento 4 años	Dapaglifozina 10 mg, n= 8582	Placebo 10 mg, n= 8578	Medidas del efecto POR AÑO, calculadas desde los HR ajustados obtenidos por los investigadores.			NNT (IC 95%) en 4 años
	Eventos ajustados / 100 personas-año	Eventos crudos / 100 personas-año	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%) POR AÑO	NNT (IC 95%) POR AÑO	
Mortalidad por todas las causas	1,57%	1,64%	0,96 (0,82-1,04)	0,07% (-0,07% a 0,29%)	1537 (341 a -1538)	381 (85 a -381)
Mort por causa cardiovascular	0,70%	0,71%	0,98 (0,82-1,17)	0,01% (-0,12% a 0,13%)	7067 (785 a -832)	1761 (196 a -207)
Mort por causa NO cardiovascular	0,60%	0,68%	0,88 (0,73-1,06)	0,08% (-0,04% a 0,18%)	1229 (546 a -2460)	306 (136 a -613)
Infarto de miocardio	1,18%	1,32%	0,89 (0,77-1,01)	0,14% (-0,01% a 0,3%)	693 (331 a -7627)	172 (82 a -1894)
ACV isquémico	0,69%	0,68%	1,01 (0,82-1,21)	-0,01% (-0,14% a 0,12%)	-14757 (819 a -703)	-1838 (204 a -175)
Mort CV, IAM o ACV	2,25%	2,42%	0,93 (0,84-1,03)	0,17% (-0,07% a 0,38%)	597 (261 a -1395)	148 (65 a -344)
Hosp por insuficiencia cardíaca	0,62%	0,85%	0,73 (0,61-0,88)	0,23% (0,1% a 0,33%)	437 (302 a 984)	109 (75 a 245)
Mortalidad u Hosp por insuficiencia cardíaca	1,22%	1,47%	0,83 (0,73-0,95)	0,25% (0,07% a 0,39%)	403 (253 a 1370)	100 (63 a 340)
<b>Variable Renal:</b> FGe entre ≥40% y <60 ml/min, Nueva enfermedad renal en etapa terminal o Muerte por causas renales o CV	1,07%	1,41%	0,76 (0,67-0,87)	0,34% (0,18% a 0,46%)	297 (216 a 549)	74 (54 a 136)

**Abreviaturas:** **ACV:** accidente cerebrovascular; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **FGe:** filtración glomerular estimada en ml/ minuto/ 1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal; **FRCV:** factores de riesgo cardiovascular; **Hosp:** hospitalización; **HR:** hazard ratio; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **IC:** intervalo de confianza; **Mort:** mortalidad por todas las causas; **Mort CV:** mortalidad por causa cardiovascular; **NNT:** número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; **RAR:** reducción absoluta del riesgo.

### Regla del 1 en: Hospitalización por insuficiencia cardíaca en 4 años, ECA

#### DECLARE TIMI 58

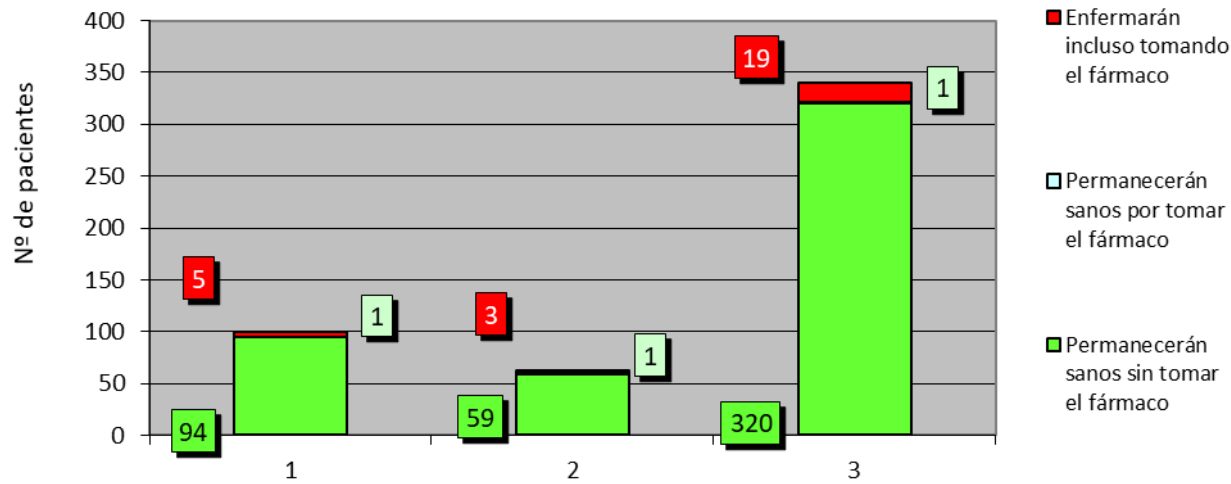
El NNT 109 (75 a 245) es el nº de personas que hay que tratar con Dapaglifozina durante 4 años para beneficiar a "1" persona más que si se trata con Placebo. En el resto de personas Dapaglifozina y Placebo tienen un comportamiento similar.



NNT: el 1 es la estimación puntual. El 2 y el 3 son los límites del IC 95%

### Regla del 1 en: Mortalidad u Hospitalización por insuficiencia cardíaca en 4 años, ECA DECLARE TIMI 58

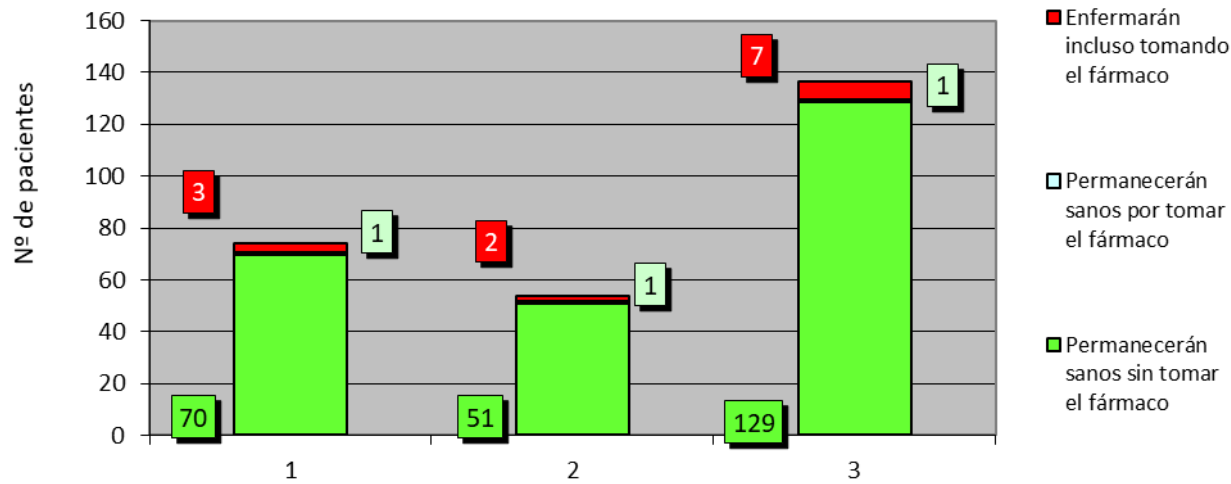
El NNT 100 (63 a 340) es el nº de personas que hay que tratar con Dapaglifozina durante 4 años para beneficiar a "1" persona más que si se trata con Placebo. En el resto de personas Dapaglifozina y Placebo tienen un comportamiento similar.



NNT: el 1 es la estimación puntual. El 2 y el 3 son los límites del IC 95%

**Regla del 1 en: Variable RENAL compuesta por cuatro individuales, en 4 años, ECA DECLARE TIMI 58**

El NNT 74 (54 a 136) es el nº de personas que hay que tratar con Dapaglifozina durante 4 años para beneficiar a "1" persona más que si se trata con Placebo. En el resto de personas Dapaglifozina y Placebo tienen un comportamiento similar.

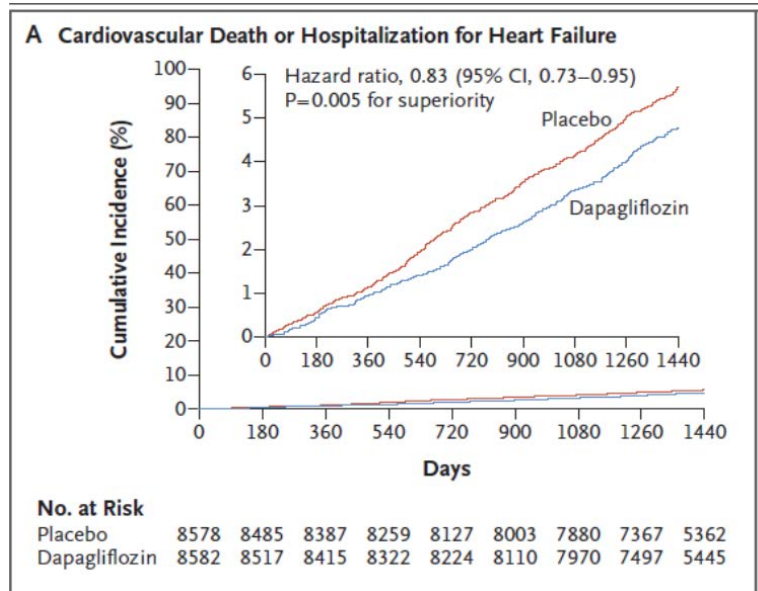


NNT: el 1 es la estimación puntual. El 2 y el 3 son los límites del IC 95%

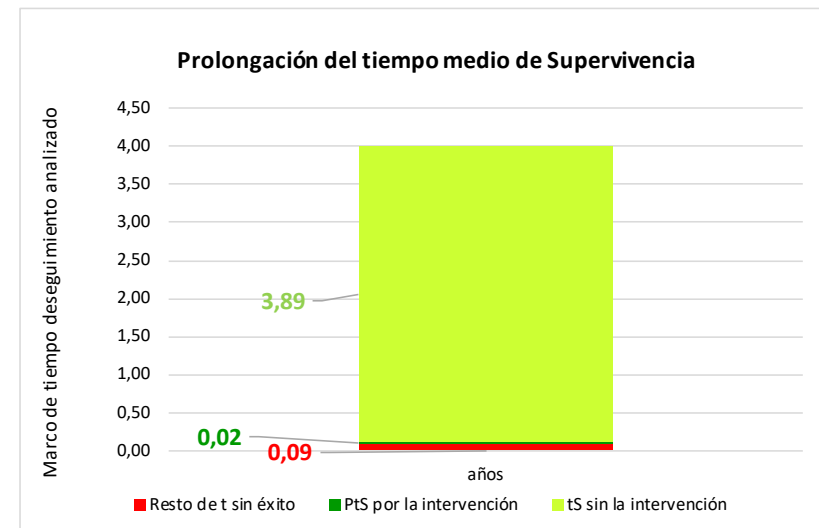
**Tabla 2 : Cálculo del "Tiempo de Supervivencia Libre de Evento" (tSEv) por las áreas bajo las curvas**

En un área de: 4 años	Dapaglifozina, n= 8582	Placebo, n= 8578	Dif Medias = PtSEv, años	Dif Medias = PtSEv, días
	Media t con Ev, años	Media t con Ev, años		
Mortalidad CV o Hospitalización por insuficiencia cardíaca	0,09	0,11	0,02	8,8

Abreviaturas: tSEv: tiempo de supervivencia libre de evento; PtSEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.



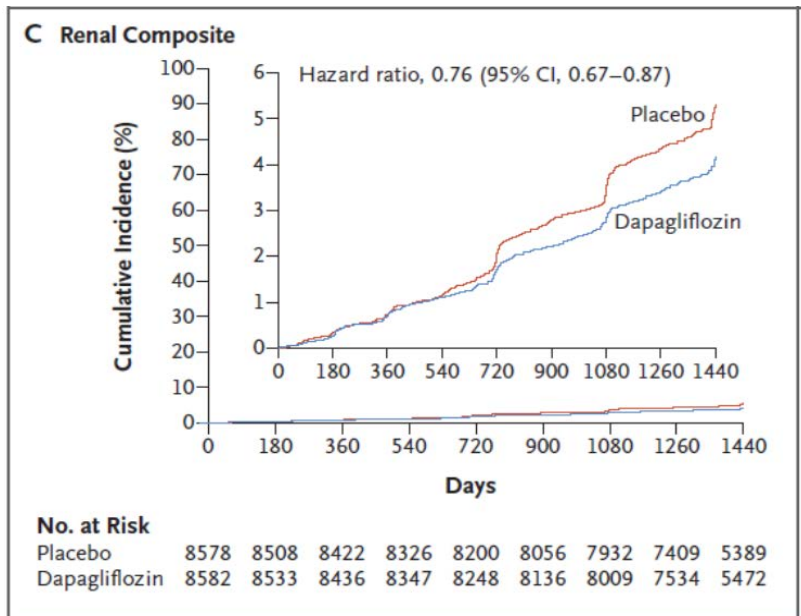
	años	días
Resto de t sin éxito	0,09	31
PtS por la intervención	0,02	9
tS sin la intervención	3,89	1.421
	<b>4,00</b>	<b>1.461</b>



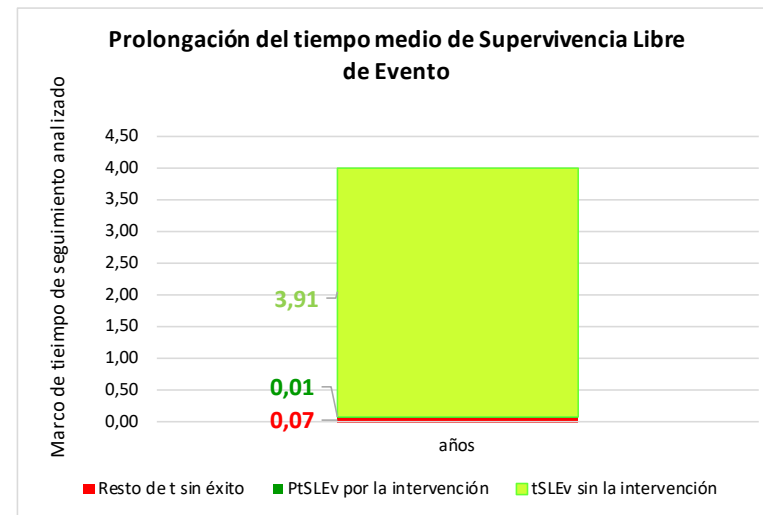
**Tabla 3: Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento" (tSLEv) por las áreas bajo las curvas**

En un área de: 4 años	Dapaglifozina, n= 8582	Placebo, n= 8578	Dif Medias = PtSLEv, años	Dif Medias = PtSLEv, días
	Media t con Ev, años	Media t con Ev, años		
Variable Renal: ≥40% en la tasa de FGe a <60 ml por minuto, Nueva ERT o Muerte por causas renales o CV.	0,07	0,09	0,01	5,0

**Abreviaturas:** t con Ev: Tiempo medio con Evento; PtSLEv: Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento.



	años	días
Resto de t sin éxito	0,07	1,8%
PtSLEv por la intervención	0,01	0,3%
tSLEv sin la intervención	3,91	97,8%
	<b>4,00</b>	<b>1461</b>





**Tabla 4: Efectos adversos de dapaglifozina frente a placebo en Pacientes de 64 años (DE 6,8) con DM2 diagnosticada hace 10,5 años, FGe 85 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y Enfermedad CV establecida o FRCV elevados.**

ECA DECLARE-TIMI 58; Media de seguimiento 4 años	Dapaglifozina 10 mg, n= 8574	Placebo 10 mg, n= 8569	Medidas del efecto POR AÑO, calculadas desde los HR ofrecidos por los investigadores.			NNT (IC 95%) en 4 años
	Eventos ajustados / 100 personas-año	Eventos crudos / 100 personas-año	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%) POR AÑO	NNT (IC 95%) POR AÑO	
Pacientes con al menos 1 efecto adverso "serious" (*)	8,26%	9,04%	0,91 (0,87-0,96)	0,78% (0,35% a 1,13%)	128 (89 a 289)	31 (21 a 69)
Efectos adversos que motivan abandono de la medicación	1,98%	1,73%	1,15 (1,03-1,28)	-0,26% (-0,48% a -0,05%)	-390 (-1947 a -209)	-96 (-482 a -52)
Eventos hipoglucémicos mayores	0,16%	0,24%	0,68 (0,49-0,95)	0,08% (0,01% a 0,12%)	1292 (810 a 8269)	323 (202 a 2065)
Cetoacidosis diabética	0,08%	0,04%	2,18 (1,1-4,3)	-0,04% (-0,12% a 0%)	-2422 (-28569 a -866)	-605 (-7141 a -216)
Enfermedad renal aguda	0,35%	0,51%	0,69 (0,55-0,87)	0,16% (0,07% a 0,23%)	633 (436 a 1510)	158 (109 a 377)
Infección genital	0,39%	0,05%	8,36 (4,19-16,68)	-0,34% (-0,73% a -0,15%)	-292 (-672 a -137)	-73 (-168 a -34)
Cáncer de vejiga	0,07%	0,13%	0,57 (0,35-0,93)	0,06% (0,01% a 0,09%)	1772 (1172 a 10888)	443 (293 a 2720)
Resto de EA (en suplemento del artículo original)	Sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos					

(\*) La FDA define un evento adverso grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Muerte; 2) Amenaza de la vida; 3) Hospitalización (inicial o prolongada); 4) Discapacidad o cambios significativos, persistentes o permanentes, deterioro, daño o interrupción en la función o en la estructura del cuerpo del paciente, actividades físicas o calidad de vida; 5) Anomalía congénita; o 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.