

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

SCORED: Eventos CV y renales en pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica, a cuyo tratamiento estándar se añade Sotaglifozina frente a Placebo, durante 16 meses.

Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, on behalf of the SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2021 Jan 14;384(2):129-139.

Abreviaturas: CV: cardiovascular; DE: desviación estándar o típica; EA: efectos adversos; ECA: estudio controlado aleatorizado; CKD (chronic kidney disease): enfermedad renal crónica; Hosp: hospitalización HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; NYHA: escala de clasificación de síntomas en 5 niveles de la New York Heart Association; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); SGLT-2: receptor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; tSLEv: tiempo medio de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de evento; 3tB: los 3 tiempos biográficos; 3dNNT: los 3 destinos del NNT.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos HR 0,69 (0,59-0,81), quiere decir HR 0,69 (IC 95%, 0,59-0,81).

INTRODUCCIÓN: Hasta hace poco las únicas clases de medicamentos que han demostrado ralentizar el deterioro de la función renal han sido los IECA y los ARA-II. Sin embargo, la mayor parte de la evidencia se ha generado en pacientes con diabetes tipo 2. El ECA CREDENCE (publicado en jun-2019) evaluó canaglifozina frente a placebo en pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad renal crónica, el 50% de los cuales tenían enfermedad cardiovascular, y tras 30 meses de seguimiento mostró una reducción en la incidencia de Hospitalización por Insuficiencia cardíaca y de Enfermedad Renal Terminal¹. Por su parte, el ECA DAPA-CKD (publicado en oct-2020) evaluó dapaglifozina en pacientes análogos (porque todos eran con enfermedad renal crónica, pero sólo el 66% diabéticos), mostrando tras 24 meses resultados homologables al anterior².

El presente ECA SCORED se diseñó e implementó para averiguar si sotaglifozina (otro inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, SGLT-2) obtiene beneficios cardiovasculares y renales que compensen los riesgos, inconvenientes y costes en un perfil de pacientes similar al CREDENCE, es decir todos con DM2 y enfermedad renal crónica.

OBJETIVO: Evaluar los eventos CV y renales en pacientes con DM2, enfermedad renal crónica, con o sin insuficiencia cardíaca y enfermedad cardiovascular previa, a cuyo tratamiento CV y DM2 (estándar local) se añade sotaglifozina frente a placebo, durante un tiempo inicialmente estimado para 27 meses (aunque se finalizó a los 16 meses).

MÉTODOS: Ensayo clínico controlado aleatorizado y multicéntrico. Las variables de beneficios y daños añadidos se muestran en las **tablas nnt-1 y nnt-2**.

RESULTADOS: Se evaluaron los 5292 asignados a sotaglifozina y 5292 asignados a placebo, de edad 69 años [rango, 63 a 74], mujeres en un 45%, con DM2, FGe 44 ml/min [IQR, 37 a 51], enfermedad CV en un 49% e insuficiencia cardíaca en un 31%. Fueron seguidos durante una media de 16,1 meses.

Las características sociodemográficas y clínicas en el inicio estaban equilibradas, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

Dado que la verosimilitud de cada resultado está condicionado a la validez de las evidencias, nosotros la hemos graduado para todos los resultados obtenidos mediante un test basado en el sistema GRADE (**suplemento 2**).

¹ VÑ ECA CREDENCE, <http://evalmed.es/2020/02/13/vn-eca-credence/>

² VÑ ECA DAPA-CKD, <http://evalmed.es/2021/10/29/vn-eca-dapa-ckd/>

NOTA: Hemos realizado los cálculos desde las incidencias acumuladas crudas (asumiendo una función de riesgo lineal), y también desde los HR que informan los investigadores (asumiendo una función de riesgo exponencial). Los resultados en este período de tiempo son casi iguales en los NNT y las Áreas Bajo las Curvas, dado que la función lineal en RR (por incidencias acumuladas crudas) es similar a la función exponencial en HR (por tiempo hasta el evento).

Variables de resultados en salud experienciales³

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables: **1) Mortalidad por cualquier causa:** con 2,9% en el grupo de sotaglifozina vs 3,2% en el grupo de placebo; **2) Mortalidad por causa cardiovascular:** 4,6% vs 4,5%. La validez de la evidencia GRADE de ambos resultados es MODERADA; **3) Trasplante renal:** 0,14% vs 0,37%.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de sotaglifozina frente a placebo en la incidencia de:

Hospitalización o visita a urgencias por Insuficiencia cardíaca: Hubo un 4,6% de eventos con sotaglifozina frente a un 6,8% con placebo; RR 0,68 (0,58-0,8); RAR 2,17% (1,28% a 3,06%); **NNT 46 (33 a 98) en 16 meses.** La validez de la evidencia GRADE de este resultado es MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 487 días (16 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 465 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 5 días de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención; y **c)** 17 días de *tiempo con evento de insuficiencia cardíaca, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 46 encontramos que, de cada 46 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento mortalidad durante los 16 meses si los cuarenta y seis se tratan con sotaglifozina, mientras ese 1 sufrirá el evento de mortalidad tras 5 meses si los cuarenta y seis se tratan con el placebo; **b)** 43 no tendrán el evento mortalidad durante los 16 meses tanto con sotaglifozina como con placebo; y **c)** 2 tendrán el evento mortalidad tras 3,5 meses con sotaglifozina y tras 5 meses con placebo.

Variables de resultados en salud NO experienciales

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable: **“1º evento de [Declinación FGe > 50%, FGe <15 ml/min, Diálisis de larga duración, o Trasplante renal]”:** con 0,7% en el grupo de sotaglifozina vs 0,98% en el grupo de placebo.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de sotaglifozina frente a placebo en la incidencia de:

1. “1º evento de [Mortalidad CV u Hospitalización o visita a urgencias por Insuficiencia cardíaca]: Hubo un 7,5% de primeros eventos con sotaglifozina frente a un 10% con placebo; RR 0,75 (0,67-0,85); RAR 2,46% (1,38% a 3,53%); **NNT 41 (28 a 73) en 16 meses.** La validez de la evidencia GRADE de este resultado es MODERADA.

³ Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: Las variables combinadas son conceptos oscuros y confusos, y no experienciales. Web evalmed.es, 21-may-2021. Disponible en: <http://evalmed.es/2021/05/21/pv-las-variables-combinadas-son-no-experienciales/>

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 487 días (16 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 457 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 6 días de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención; y **c)** 24 días de *tiempo con un primer evento de la variable, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

2. “1^{er} evento de [Mortalidad CV, Infarto de miocardio o Ictus]”: Hubo un 6.4% de primeros eventos con sotaglifozina frente a un 8,3% con placebo; RR 0,78 (0,68-0,89); RAR 1,87% (0,87% a 2,87%); **NNT 53 (35 a 115) en 16 meses**. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 487 días (16 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 462 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 5 días de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención; y **c)** 20 días de *tiempo con un primer evento de la variable, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

Efectos adversos (EA) registrados, no incluidos en las variables primarias ni secundarias

1º No se encontraron diferencias en: **a) Pacientes con al menos 1 EA de cualquier tipo:** 71% en ambos grupos; **b) Abandono del tratamiento por EA de cualquier tipo:** 4%; **c) Abandono tratamiento por EA “serious”:** 2%; **d) EA que conducen a la muerte:** 3%.

De los EA de especial interés con los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, SGLT-2: **e) Infección del tracto urinario:** 11%; **f) Fractura ósea:** 2%; **g) Hipoglucemia (Glu plasma < 76 mg/dl ó que requiere asistencia):** 1%; **h) Tromboembolismo venoso:** 1%; **i) Eventos que conducen a amputación:** 1%; **j) Pancreatitis:** 0,3%.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de sotaglifozina en: **Cualquier EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente (“serious”):** 23% vs 25%.

3º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra de sotaglifozina en: **a) Diarrea:** 8% vs 6%; **b) Contracción del volumen del líquido extracelular:** 5% vs 4%; **c) Infección micótica genital:** 2% vs 1%; **d) Cetoacidosis diabética:** 0,6% vs 0,3%.

Es necesario añadir que los investigadores no informan de qué proporción de cada EA registrado se ha atribuido a los tratamientos estudiados.

Todos los datos de beneficios y efectos adversos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT) y **gráficos g** (que cruzan los tres tiempos biográficos con los tres destinos del NNT).

Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1: Pacientes de 69 años [rango, 63 a 74], con DM2, FGe 44 ml/min (IQR, 37 a 51), enfermedad CV en un 49% e insuficiencia cardíaca en un 31%							Hoja información al usuario (FACT BOX)		tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv) sin la intervención	Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv) por la intervención	Resto de tiempo sin éxito durante todo el tiempo de seguimiento	Total del tiempo medio de seguimiento	
ECA SCORED, seguimiento 16,1 meses	Tto estándar + Sotaglifozina, n= 5292	Tto estándar + Placebo, n= 5292	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas, en 16 meses				Nº de pacientes con evento en 16 meses por cada 100 tratados con:						
		Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 16 meses	NNT (IC 95%) en 16 meses	Potencia	Sotaglifozina	Placebo				
Variables experienciales													
Hosp o visita a urgencias por InsCar	245/5292 (4,63%)	360/5292 (6,8%)	0,68 (0,58-0,8)	2,17% (1,28% a 3,06%)	46 (33 a 78)	99,8%	5	7	15,28	0,17	0,54	16,00	meses
Mortalidad por causa CV	155/5292 (2,93%)	170/5292 (3,21%)	0,91 (0,74-1,13)	0,28% (-0,38% a 0,94%)	353 (106 a -264)	13,2%	3	3	15,72	0,02	0,26	16,00	meses
Mortalidad por cualquier causa	246/5292 (4,65%)	246/5292 (4,65%)	1 (0,84-1,19)	0% (-0,8% a 0,8%)	-----	2,5%	5	5	15,63	0,00	0,37	16,00	meses
Variables NO experienciales													
1 ^{er} evento de [Mort CV u Hosp o visita urgencias por InsCar]	400/5292 (7,56%)	530/5292 (10,02%)	0,75 (0,67-0,85)	2,46% (1,38% a 3,53%)	41 (28 a 73)	99,4%	8	10	15,00	0,20	0,80	16,00	meses
1 ^{er} evento de [Mort CV, IAM o Ictus]	343/5292 (6,48%)	442/5292 (8,35%)	0,78 (0,68-0,89)	1,87% (0,87% a 2,87%)	53 (35 a 115)	95,7%	6	8	15,18	0,15	0,67	16,00	meses
1 ^{er} evento de [Declinación FGe > 50%, FGe <15 ml/min, Diálisis de larga duración, o Trasplante renal]	37/5292 (0,7%)	52/5292 (0,98%)	0,71 (0,47-1,08)	0,28% (-0,08% a 0,63%)	353 (158 a -1325)	35,8%	1	1	15,90	0,02	0,08	16,00	meses

Abreviaturas: CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica; ERT: enfermedad renal en etapa terminal; FGe: filtración glomerular estimada, en ml/ min/ 1,73 m² de superficie corporal; Hosp: hospitalización; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; ml/min: mililitros por minuto; InsCar: insuficiencia cardíaca; 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; RR: riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas).

Gráfico g-1: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Hospitalización o visita urgencias por Insuficiencia cardíaca", durante un seguimiento de 16 meses.

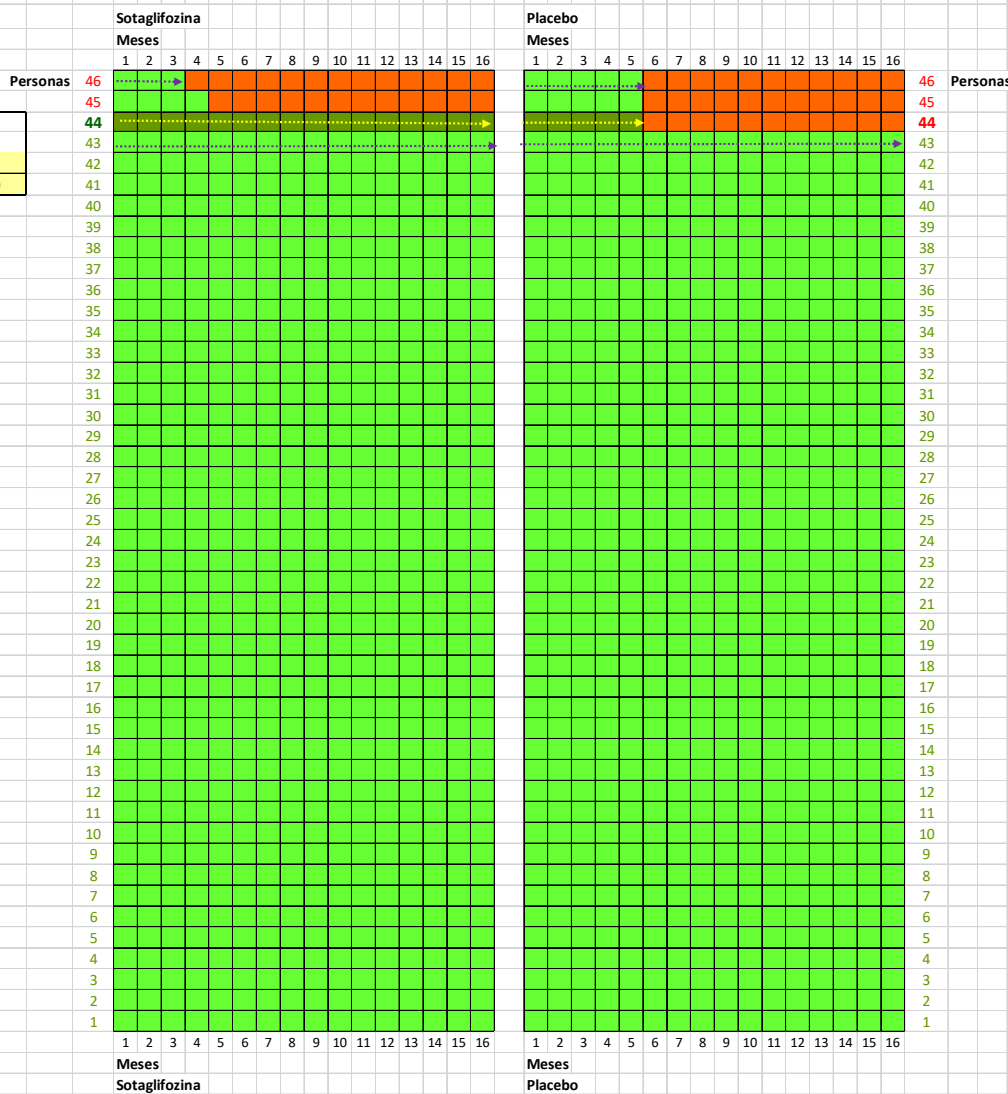
Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	46	2,0	1	43	20210114-ECA Scored 16m, DM2+ERC [Sotaglif vs Pl], -InsCar =Mort yCV. Bhatt
					Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, on behalf of the SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease.
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 46 del grupo Interv	meses de los 46 del grupo Contr		
Resto de t sin éxito	0,54	25	33		
PTSLEv por la intervención	0,17				
tSLEv sin la intervención	15,28	711	703		
	16,00	736	736		
		704	688		
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	7,0	15,0			
				NOTA:	puede representarse llegando los 46 pacientes, a los 16 meses

Hosp o visita a urgencias por InsCar

Tto estándar + Sotaglifozina, n= 5292

Tto estándar + Placebo, n= 5292

Estimación puntual de las incidencias acumuladas			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
4,63%	6,80%	2%	46,0
Los 3 destinos NNT	2,13	1,0	42,89



Francisco José Carrillo Pilo y Ofic Eval Mtos SES
DM2 + Enf Renal Crónica [Sotaglifozina vs Pl], 16m, 1-nov-2021

Gráfico g-2: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en [Mort CV u Hospitalización o visita urgencias por Insuficiencia cardíaca], durante un seguimiento de 16 meses.

Francisco José Carrillo Pilo y Ofic Eval Mtos SES
DM2 + Enf Renal Crónica [Sotaglifozina vs Pl], 16m, 1-nov-2021

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	41	3,0	1	37	
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 41 del grupo Interv	meses de los 41 del grupo Contr		
Resto de t sin éxito	0,80	33	41		
PtsLEv por la intervención	0,20	623			
tSLEv sin la intervención	15,00		615		
	16,00	656	656		

20210114-ECA Scored 16m, DM2+ERC [Sotaglif vs Pl], -InsCar =Mort yCV. Bhatt
Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, on behalf of the SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease.

NOTA:
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento
puede representarse llegando los 41 pacientes, a los 16 meses

Variable no experiencial: ¿1º eventos de MortC-vinsucár?

1º evento de [MortCV u Hosp o visita urg por InsCar]

Tto estándar + Sotaglifozina, n= 5292

Tto estándar + Placebo, n= 5292

Estimación puntual de las incidencias acumuladas			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
7,56%	10,02%	2%	40,7
Los 3 destinos NNT	3,08	1,0	36,63



Gráfico g-3: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en [Mort CV, IAM o Ictus], durante un seguimiento de 16 meses.

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	53	3	1	49	
					20210114-ECA Scored 16m, DM2+ERC [Sotaglif vs Pl], -InsCar =Mort yCV. Bhatt
					Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, on behalf of the SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease.
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 53 del grupo Interv	meses de los 53 del grupo Contr		
Resto de t sin éxito	0,67	35	43		
PtsLEv por la intervención	0,15	813			
tSLEv sin la intervención	15,18		805		
	16,00	848	848		

NOTA:
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento puede representarse llegando los 53 pacientes, a los 16 meses

Variable no experiencial: z1^o eventos de MortC-viamíctus?

1^o evento de [MortCV, IAM o Ictus]

Tto estándar + Sotaglifozina, n= 5292
Tto estándar + Placebo, n= 5292

Estimación puntual de las incidencias acumuladas			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
6,48%	8,35%	2%	53,5
Los 3 destinos NNT	3,46	1,0	48,99

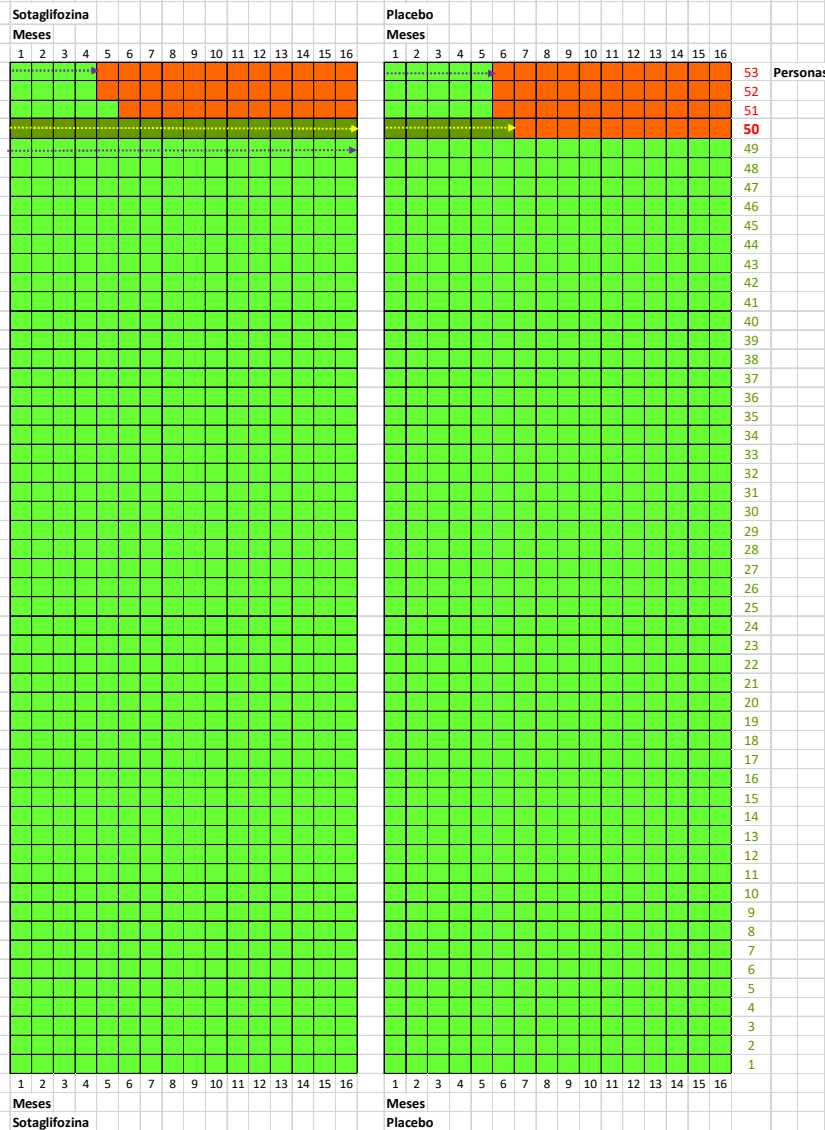


Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS MÁS RELEVANTES INFORMADOS POR LOS INVESTIGADORES							Hoja información al usuario (FACT BOX)	
ECA SCORED, seguimiento 16,1 meses	Tto estándar + Sotaglifozina, n= 5291	Tto estándar + Placebo, n= 5286	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas				Nº de pacientes con evento en 16 meses por cada 100 tratados con:	
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia	Sotaglifozina	Placebo

EFECTOS ADVERSOS (EA) sin especificar los atribuidos a los tratamientos estudiados

Pacientes con al menos 1 EA de cualquier tipo	3720/5291 (70,31%)	3743/5286 (70,81%)	0,99 (0,97-1,02)	0,5% (-1,23% a 2,24%)	199 (45 a -81)	8,17%	71	71
Abandono del tratamiento por EA de cualquier tipo	228/5291 (4,31%)	200/5286 (3,78%)	1,14 (0,95-1,37)	-0,53% (-1,28% a 0,23%)	-190 (436 a -78)	27,82%	4	4
Cualquier EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente ("serious") (*)	1236/5291 (23,36%)	1331/5286 (25,18%)	0,93 (0,87-0,99)	1,82% (0,19% a 3,45%)	55 (29 a 537)	58,79%	23	25
Abandono tratamiento por EA "serious" (*)	112/5291 (2,12%)	94/5286 (1,78%)	1,19 (0,91-1,56)	-0,34% (-0,87% a 0,19%)	-295 (514 a -115)	24,19%	2	2
EA que conducen a la muerte	173/5291 (3,27%)	192/5286 (3,63%)	0,9 (0,74-1,1)	0,36% (-0,34% a 1,06%)	276 (94 a -297)	17,4%	3	3

EA de especial interés con los inhibidores del cotransportador sodio-glucoasa tipo 2, SGLT-2

Infección del tracto urinario	610/5291 (11,53%)	585/5286 (11,07%)	1,04 (0,94-1,16)	-0,46% (-1,67% a 0,75%)	-216 (134 a -60)	11,32%	11	11
Diarrea	448/5291 (8,47%)	315/5286 (5,96%)	1,42 (1,24-1,63)	-2,51% (-3,49% a -1,52%)	-40 (-66 a -29)	99,88%	8	6
Contracción del volumen del líquido extracelular	278/5291 (5,25%)	213/5286 (4,03%)	1,3 (1,1-1,55)	-1,22% (-2,03% a -0,42%)	-82 (-239 a -49)	84,93%	5	4
Fractura ósea	111/5291 (2,1%)	117/5286 (2,21%)	0,95 (0,73-1,23)	0,12% (-0,44% a 0,67%)	866 (149 a -226)	6,04%	2	2
Infección micótica genital	125/5291 (2,36%)	45/5286 (0,85%)	2,78 (1,98-3,89)	-1,51% (-1,98% a -1,02%)	-66 (-98 a -50)	100,00%	2	1
Hipoglucemia (Glu plasma < 76 mg/dl ó que requiere asistencia)	53/5291 (1%)	55/5286 (1,04%)	0,96 (0,66-1,4)	0,04% (-0,35% a 0,43%)	2578 (234 a -285)	3,91%	1	1
Tromboembolismo venoso	31/5291 (0,59%)	37/5286 (0,7%)	0,84 (0,52-1,35)	0,11% (-0,2% a 0,42%)	877 (235 a -498)	11,01%	1	1
Eventos que conducen a amputación	32/5291 (0,6%)	33/5286 (0,62%)	0,97 (0,6-1,57)	0,02% (-0,29% a 0,33%)	5131 (307 a -348)	3,35%	1	1
Cetoacidosis diabética	30/5291 (0,57%)	14/5286 (0,26%)	2,14 (1,14-4,03)	-0,3% (-0,55% a -0,04%)	-331 (-2617 a -182)	67,51%	0,6	0,3
Pancreatitis	12/5291 (0,23%)	20/5286 (0,38%)	0,6 (0,29-1,22)	0,15% (-0,08% a 0,37%)	660 (272 a -1323)	29,43%	0,3	0,3

(*) La FDA define un evento adverso grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Mortalidad; 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.

Abreviaturas: CV: cardiovascular; EA: efectos adversos; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.