

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Estudio SAVOR-TIMI 53: Resultados cardiovasculares de saxagliptina frente a placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Scirica BM et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2013 Oct 3; 369:1317-1326.

Abreviaturas: ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; FGe: Filtración Glomerular estimada (en ml/min/1,73 m²); FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; Mort: mortalidad (por todas las causas); NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.

NOTA: Calculamos la RAR y el NNT con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) a partir del HR que aportan los investigadores, mediante la calculadora disponible en la web evalmed.es, pestaña HERRAMIENTAS.

I. INTRODUCCIÓN.

A día de hoy no están claras la seguridad cardiovascular y la eficacia de saxagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), ni de sus congéneres de subgrupo terapéutico.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: Evaluar la reducción de morbilidad cardiovascular de saxagliptina frente a placebo, cuando se añaden al tratamiento antidiabético convencional, en pacientes con DM2 y además: a) con enfermedad CV establecida (Prev Secundaria); o b) con múltiples factores de riesgo cardiovascular (Prev Primaria).

Duración planificada: 2 años según el artículo [y algo más de 3 años según los cálculos del tamaño de la muestra].

B) TIPO DE ESTUDIO.

Ensayo clínico aleatorizado controlado (placebo) multicéntrico (788 centros de 26 países). La muestra se recalculó esperándose 2,1%/año de eventos de [MortCV, IAM o ACV isquémico] en el grupo de control y una RRR del 17% (HR = 0,83) con la intervención, en un seguimiento 3,3 años, con una significación estadística del 2,45% para una cola y una potencia del 85%, obteniéndose 8.228 sujetos por grupo, los cuales se recrecieron hasta 8.250 por grupo al esperarse unas pérdidas del 2,8%. Acogiéndose a las actuales exigencias de la FDA para evaluar los eventos CV frente a placebo, antes de la hipótesis de superioridad se debe cumplir la hipótesis de no inferioridad, consistente en que el límite superior del IC 95% del HR debe ser < 1,3 en esta recomendada variable principal¹.

Cálculo del tamaño necesario de la muestra			
Abreviaturas: RA: Riesgo Absoluto; Error alfa: significación estadística; Potencia estadística = 1 - Error beta; n: número de personas necesario de cada uno de los grupos			
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES		Seguimiento proyectado para el % de eventos esperado = 3,3 años	
% RA control	6,9%	qA	0,931
% RA intervención	5,8%	qB	0,942
pM (=proporción Media)	0,064	qM	0,936
Para un error alfa	4,9%	=> z α/2	1,969
Para un error beta	15,0%	=> z β =	1,036
Numerador	1,075		
Denominador	0,000		
n (cada grupo) =	8.228		
2n (total) =	16.456		
Esperando unas pérdidas del 2,8% => Total =			16.502

% Riesgo esperado en el grupo de control = 2,1%/año x 3,3 años = 6,9%	
% Riesgo esperado en el grupo de intervención = RAi = 1 - (1 - RAc) ^{HR} = 1 - (1 - 0,056) ^{0,83} = 5,8%	
Según estos cálculos ¿cuándo debería pararse el estudio?	
570	Nº eventos esperados en el grupo control = 6,9% x 8,228
476	Nº eventos esperados en el grupo intervención = 5,8% x 8,228
1.046	Suma de los eventos

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

¹ Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research) Guidance for industry: diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf> [Consultado 12-oct-2013]

1º Criterios de inclusión: Pacientes con DM2 documentada, Hb1Ac de 6,5% a 12,0%, y, o bien una historia de enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo de enfermedad vascular. Para cumplir con el criterio de enfermedad cardiovascular establecida, los pacientes tenían que tener al menos 40 años de edad y tener una historia de un evento clínico asociado con aterosclerosis que implicara enfermedad coronaria, cerebrovascular o vascular periférica. Para cumplir con los criterios de los múltiples factores de riesgo, los pacientes tenían que tener al menos 55 años de edad (hombres) o 60 años (mujeres) con al menos uno de los siguientes factores de riesgo adicionales: dislipemia, hipertensión o tabaquismo activo.

2º Criterios de exclusión: Si estaban recibiendo o habían recibido en los 6 meses anteriores una terapia basada en la incretina o si tenían una enfermedad renal en etapa terminal y estaban en proceso de diálisis a largo plazo, se habían sometido a un trasplante renal, o tenía una creatinina sérica $\geq 6,0$ mg/dl (530 mmol/L).

D) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variable primaria: Tiempo hasta el primer evento de [Mortalidad CV, IAM no fatal o ACV isquémico].

2º Variables secundarias: Las mostramos en la tabla con los resultados.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, mediante un sistema computerizado. Se hizo estratificado por bloques de 4, para equilibrar: 1) enfermedad CV establecida o múltiples FRCV; y 2) función renal según la tasa de Filtración Glomerular estimada² (FGe) en normal o insuficiencia renal leve [FGe >50 ml/min]; insuficiencia renal moderada [FGe 30 a 50 ml/min]; e insuficiencia renal grave [FGe <30 ml/min].

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Sí.

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.

a) Grupo de intervención: Saxagliptina, 8220 pacientes.

b) Grupo de control: Placebo, 8212 pacientes.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí, salvo una pequeña mayor proporción de hipertensión en el grupo control. Resumidamente fueron: Edad 65 años (DE 8,1); Mayores de 75 años: 14,1%; Varones 75,3%; Peso 87,9 Kg; IMC 31,1 Kg/m² (DE 5,6); IMC > 30 : 53,5%; Duración de la diabetes: mediana 10,3 años (IQR 5,2 a 16,6); Enfermedad arteriosclerótica establecida 78,5%; Hipertensión 81,2% en intervención vs **82,4% en control** ($p = 0,041$); Dislipemia 71,2%; IAM 37,8%; Insuficiencia cardíaca 12,8%; Hb1Ac: media 8% (DE 1,4); Glucemia en ayunas 156 mg/dl; FGe: media 72,6 ml/min; FGe <30 ml/min: 2%; FGe de 30 a 50 ml/min: 18,6%; FGe >50 ml/min: 84,4%; Ratio Albúmina/Creatinina: mediana 1,8 (IQR 0,7 a 7,7). MEDICACIÓN DIABETES: Metformina 69,5%; Sulfonilureas 40,2%; Glitazonas 6%; Insulina 41,4%; Otros hipoglucemiantes 0,6%. MEDICACIÓN CARDIOVASCULAR: Aspirina 75,2%; Estatina 78,2%; IECA 54,3%; ARA-II 28%; Betabloqueantes 61,6%.

5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: Sí, Sí. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí.

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados:

Los pacientes recibieron saxagliptina 5 mg/día (ó 2,5 mg/día en pacientes con una FGe ≤ 50 ml/min desde el inicio o desarrollada en el curso del estudio) o un placebo en condiciones similares.

Todas las demás medicaciones para diabetes y enfermedad cardiovascular (incluyendo adiciones, cambios de dosis o discontinuación) fueron a discreción del médico responsable del

² La tasa de Filtración Glomerular estimada (FGe) se calculó mediante la fórmula MDRD-4 = $175 \times ([\text{creatinina sérica en mg/dl}]^{-1,154} \times (\text{edad en años})^{-0,203}$. Para las mujeres y los no blancos, el producto de esta ecuación se multiplicó por un factor de corrección de 0,742 y 1,21, respectivamente.

seguimiento. No se permitió el uso concomitante de inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) o agonistas del péptido semejante a glucagón tipo 1 (GLP-1).

2º Tiempo de seguimiento conseguido: Mediana 2,1 años [IQR 1,8 a 2,3]. La media calculada fue de 2,01 años.

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No.

4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:

Abandonos: Hubo diferencia significativa entre los 1527/8354 (18,28%) en el grupo de saxagliptina frente a 1705/8354 (20,41%) en el grupo de placebo, $p < 0,001$.

Pérdidas: hubo 28, pero no se especifica cuántos de éstos por grupo.

5º Se efectuó análisis por intención de tratar: Sí.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias:

Mostramos la tabla de resultados al final para poder verla con más nitidez y detalle.

2º Efectos adversos: Los mostramos en la tabla con los resultados.

3º Variables intermedias y/o de laboratorio: Las mencionamos en la tabla con los resultados.

4º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: Sí.

IV. CALIDAD DEL ESTUDIO Y CONFLICTO DE INTERESES.

A) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

<p>¿Pregunta clara y precisa?: Sí.</p> <p>¿Se efectuó una aleatorización correcta?: Sí.</p> <p>¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: Sí.</p> <p>¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: Sí.</p> <p>¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento? Sí. Sí. ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: Sí.</p> <p>¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: Sí.</p> <p>¿Se contabilizaron los abandonos?: Sí. ¿Y las pérdidas?: Sí en total, pero sin saber a qué grupo.</p> <p>¿Se hicieron los cálculos por "intención de tratar"?: Sí.</p>
--

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA.

B) CONFLICTOS DE INTERESES.

Los autores declaran sus relaciones los laboratorios farmacéuticos en el artículo. El promotor (Bristol + Astra Zeneca) financiaron el estudio, participaron en la elaboración del protocolo, pero no intervinieron en la redacción del informe final.

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

1º Sin diferencias estadísticamente significativas (resultados en salud) en: 1) La variable principal [Mortalidad CV, IAM o ACV isquémico], pues en 2 años ocurrieron en 613 pacientes en el grupo de saxagliptina y en 609 pacientes en el grupo placebo, HR = 1,00 (IC 95%, 0,89-1,12), con una $p=0,99$ para la superioridad y $p < 0,001$ para la no inferioridad. Los resultados fueron similares en el análisis "en tratamiento", HR 1,03 (IC 95 %, 0,91-1,17).

Asimismo no hubo diferencia estadísticamente significativa en las variables: 2) [Mortalidad CV, IAM, ACV, hospitalización por angina inestable, revascularización coronaria o insuficiencia cardíaca]; 3) Mortalidad por cualquier causa; 4) Muerte por causa cardiovascular; 5) Infarto agudo de miocardio; 6) ACV isquémico; 7) Hospitalización por angina inestable; 8) Hospitalización por revascularización coronaria; 9) [Duplicación del nivel de creatinina, iniciación de diálisis, trasplante renal o creatinina > 6 mg/dl]; 10) Hospitalización por hipoglucemia.

2º Beneficios (resultados en salud) estadísticamente significativos. No hubo ninguna variable con más beneficios en salud que placebo.

3º Riesgos añadidos (resultados en salud) estadísticamente significativos: Hubo diferencias en contra de saxagliptina en la variable **Hospitalización por insuficiencia cardíaca**, pues ocurrieron 3,5% en el grupo de saxagliptina frente a 2,8% en el grupo placebo; HR 1,27 (IC 95 %, 1,07-1,51); RAR -0,74% (-1,4% a -0,19%); **NND 135 (72 a 518) en 2 años**, y potencia 75%.

4º Eventos recogidos como efectos adversos: Sí hubo diferencias en contra de saxagliptina en las variables: 1) **Hipoglucemias Totales**, con 1264/8280 (15,27%) eventos en el grupo de saxagliptina frente a 1104/8212 (13,44%) en el grupo placebo, RR 1,14 (1,05-1,22), RAR -1,82% (-2,89% a -0,75%); **NND 55 (35 a 133) en 2 años**, y potencia 91,67%. 2) **Hipoglucemia Menor**; y 3) **Hipoglucemia Mayor** con 177/8280 (2,14%) frente a 140/8212 (1,7%); RR 1,25 (1,01-1,56); RAR -0,43% (-0,85% a -0,01%); **NND 231 (117 a 9700) en 2 años**, y potencia 52,73%.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en Trombocitopenia, Lifocitopenia, Infección grave, Infección oportunista, Reacción de hipersensibilidad, Fractura ósea, Reacción cutánea, Anormalidad renal, Cáncer, Cualquier anormalidad hepática, GOT > 3 LSN, GPT > LSN, GOT o FPT > 3 LSN ó Bilirrubina > 2 LSN, Pancreatitis totales, Pancreatitis posible o definitiva, Pancreatitis aguda definitiva, Pancreatitis aguda posible, Pancreatitis crónica.

5º Variables intermedias: 1) **Hemoglobina glicosilada**, desde una media inicial de 8% (DE 1,4) de Hb1Ac en ambos grupos, al final del estudio había habido un mayor descenso hasta 7,7% (DE 1,4) en el grupo de saxagliptina que frente a un descenso hasta 7,9% (DE 1,5) en el grupo placebo, **Diferencia de Medias -0,2% (-0,16% a -0,24%)**.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para pacientes de 65 años (DE 8) con DM2 de 10,3 años de duración y enfermedad arteriosclerótica establecida en un 78%, con mediana de Hb1Ac 8% y Filtración Glomerular estimada media de 72,6 ml/min, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación fuerte en contra**, para la adición de saxagliptina al tratamiento convencional.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS:

Frente a placebo, saxagliptina mostró daños añadidos en la **Hospitalización por insuficiencia cardíaca, con un NND 135 (72 a 518) en 2 años**. También mostró significativamente más daños añadidos en **Hipoglucemia mayor, con un NND 231 (117 a 9700) en 2 años**. No mostró beneficio estadísticamente significativo en ninguna variable de resultados en salud. Asimismo no mostró diferencias estadísticamente significativas en la Mortalidad CV, Mortalidad total, IAM, y ACV isquémico.

En cuanto a variables intermedias, desde una Hb1Ac inicial del 8%, al final del estudio saxagliptina la redujo hasta 7,7% frente al 7,9% del placebo. Es palmario que esta reducción del % de Hb1Ac en **Diferencia de Medias en -0,2% (-0,16% a -0,24%)** entre saxagliptina y placebo, no se traduce en más beneficios ni en menos daños añadidos de los resultados en salud.

B) INCONVENIENTES: Tomar más medicación.

C) COSTES: El coste de la dosis media de 5 mg es de 1,50 euros/día (547 euros/año).

VII. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS EN LA ATENCIÓN A MIS PACIENTES?

1ª ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?: Sí.

2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para los pacientes?: Sí.

3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?: No.

Pacientes de 65 años (DE 8) con DM2 de 10,3 años de duración y enfermedad arteriosclerótica establecida en un 78%, con mediana de Hb1Ac 8% y Filtración Glomerular estimada media de 72,6 ml/min.						
Ensayo clínico SAVOR-TIMI-33, tratamiento antidiabético convencional con el que se compara la adición de saxagliptina frente a placebo, seguimiento 2,1 años.						
Variables de beneficios de los que informa el estudio SAVOR-TIMI-53	Saxagliptina, nº eventos (%); n=8280	Placebo, nº eventos (%); n=8212	Medidas del efecto en 2 años, calculadas desde los HR obtenidos por los investigadores			Potencia calculada por incidencias acumuladas
			HR (IC 95 %)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
[Mortalidad CV, IAM o ACV isquémico]	613 (7,3%)	609 (7,2%)	1,00 (0,89-1,12) (*)	-0,1% (-0,83% a 0,77%)	-1000 (131 a -121)	2,69%
[Mortalidad CV, IAM, ACV, hospitalización por angina inestable, revascularización coronaria o insuficiencia cardíaca]	1059 (12,7%)	1034 (12,4%)	1,02 (0,94-1,11)	-0,23% (-1,27% a 0,7%)	-432 (143 a -79)	5,75%
Mortalidad por cualquier causa	420 (4,6%)	378 (4,2%)	1,11 (0,96-1,27)	-0,45% (-1,1% a 0,16%)	-222 (608 a -91)	29,04%
Muerte por causa cardiovascular	269 (3,1%)	260 (2,9%)	1,03 (0,87-1,22)	-0,09% (-0,65% a 0,38%)	-1132 (261 a -155)	4,87%
Infarto agudo de miocardio	265 (3,2%)	278 (3,4%)	0,95 (0,8-1,12)	0,17% (-0,4% a 0,67%)	598 (149 a -250)	9,79%
ACV isquémico	157 (1,9%)	141 (1,7%)	1,11 (0,88-1,39)	-0,19% (-0,66% a 0,2%)	-540 (494 a -153)	13,68%
Hospitalización por angina inestable	97 (1,2%)	81 (1,0%)	1,19 (0,89-1,6)	-0,19% (-0,6% a 0,11%)	-529 (913 a -168)	20,98%
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	289 (3,5%)	228 (2,8%)	1,27 (1,07-1,51)	-0,74% (-1,4% a -0,19%)	-135 (-518 a -72)	75%
Hospitalización por revascularización coronaria	423 (5,2%)	459 (5,6%)	0,91 (0,8-1,04)	0,5% (-0,22% a 1,11%)	201 (90 a -454)	27,92%
[Duplicación del nivel de creatinina, iniciación de diálisis, transplante renal o creatinina >6 mg/dl]	194 (2,2%)	178 (2,0%)	1,08 (0,88-1,32)	-0,16% (-0,63% a 0,24%)	-632 (420 a -158)	11,51%
Hospitalización por hipoglucemia	53 (0,6%)	43 (0,5%)	1,08 (0,88-1,32)	-0,04% (-0,17% a 0,06%)	-2322 (1547 a -581)	16,48%

Efectos adversos de los que informa el estudio SAVOR-TIMI-53	Saxagliptina, nº eventos (%); n=8280	Placebo, nº eventos (%); n=8212	Medidas del efecto en 2,1 años, calculadas por incidencias acumuladas			
			RR (IC 95 %)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Hipoglucemias Totales	1264/8280 (15,27%)	1104/8212 (13,44%)	1,14 (1,05-1,22)	-1,82% (-2,89% a -0,75%)	-55 (-133 a -35)	91,67%
Hipoglucemia Mayor	177/8280 (2,14%)	140/8212 (1,7%)	1,25 (1,01-1,56)	-0,43% (-0,85% a -0,01%)	-231 (-9700 a -117)	52,73%
Hipoglucemia Menor	1172/8280 (14,15%)	1028/8212 (12,52%)	1,13 (1,05-1,22)	-1,64% (-2,67% a -0,6%)	-61 (-167 a -37)	87,22%
No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en Trombocitopenia, Lifocitopenia, Infección grave, Infección oportunista, Reacción de hipersensibilidad, Fractura ósea, Reacción cutánea, Anormalidad renal, Cáncer, Cualquier anormalidad hepática, GOT > 3 LSN, GPT > LSN, GOT o FPT > 3 LSN ó Bilirrubina > 2 LSN, Pancreatitis totales, Pancreatitis posible o definitiva, Pancreatitis aguda definitiva, Pancreatitis aguda posible, Pancreatitis crónica.						
(*) Saxagliptina cumple Criterio de No Inferioridad para [MortCV, IAM, ACV isquémico] en HR de saxagliptina vs placebo, porque el límite superior del IC 95% = 1,12 no supera el Margen de No Inferioridad (MNI) de 1,30 establecido por la FDA (p para la no inferioridad < 0,001). No cumple el criterio de superioridad (p para la superioridad = 0,9).						