

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

LEADER: Prevención de Eventos CV en pacientes DM2 con enfermedad CV o factores de alto riesgo CV, tras ser tratados durante 3,8 años con antidiabéticos a los que se añade Liraglutida frente a Placebo.

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P et al, on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):311-22.

Abreviaturas: **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar o típica; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **EA:** efectos adversos; **FGe:** filtración glomerular estimada en ml/ minuto/ 1,73 m² de superficie corporal; **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; **RCV:** riesgo cardiovascular; **RR:** riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas).

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos RR 0,85 (0,75-0,97), quiere decir RR 0,85 (**IC 95%**, 0,75-0,97).

INTRODUCCIÓN: La norma actual de las agencias reguladoras especifica la necesidad de establecer la seguridad cardiovascular de las nuevas terapias para la diabetes en pacientes con diabetes tipo 2, para descartar un exceso de riesgo cardiovascular. Se desconocen los efectos cardiovasculares de liraglutida, un análogo del péptido 1 similar al glucagón (glucagon-like peptide-1, GLP-1), en diabetes tipo 2 (DM2). El ensayo LEADER se ha diseñado e implementado para averiguar si liraglutida es no inferior al placebo en la eficacia de eventos CV¹, y, si cumple con ese criterio, además en qué medida sería superior respecto al placebo.

OBJETIVO: Evaluar la reducción de eventos CV en pacientes DM2 con Enfermedad CV o factores de alto riesgo CV, tratados con antidiabéticos a los que se añade liraglutida inyectable frente a placebo inyectable durante 3,8 años (46 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**.

RESULTADOS²: Se evaluaron 9.340 pacientes diabéticos tipo 2, con una duración de la diabetes de 13 años, con una edad en el inicio de 64 años (DE 7), que fueron seguidos durante una media de 46 meses, tras ser asignados aleatoriamente a liraglutida (4.668) o a placebo (4.672), para administrarse una vez al día subcutáneamente.

Los 9 factores clínicos (covariables) y 1 sociodemográfico que midieron los investigadores en el inicio (ver baseline) estaban equilibrados con este tamaño de muestra, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

¹ El Margen de No Inferioridad (MNI) que acepta la FDA para estos eventos CV es 1,3. Se dice no inferior si al comparar el % de eventos con liraglutida en el numerador y el % de eventos con placebo en el denominador se obtiene un HR con un IC 95% cuyo límite superior debe igual o menor de 1,3.

² Hemos realizado los cálculos por incidencias acumuladas crudas (en RR, RAR y NNT) y también en tiempo hasta el evento (HR, RAR y NNT), y los resultados obtenidos son similares. Los mostramos por incidencias acumuladas porque la curva de Kaplan-Meier, para este tiempo de seguimiento, se puede asumir como una función lineal.

Dado que la clase de verdad³ de cada resultado o evidencia y su grado de verosimilitud están condicionados a la validez⁴ con la que se ha obtenido, nosotros hemos estimado la validez con la que los investigadores han obtenido sus resultados o evidencias, ayudándonos de un test basado en el sistema GRADE, modificado y adaptado por nosotros para ensayos clínicos del tipo que ahora estamos analizando (**suplemento 2**).

Variables de resultados en salud experienciales⁵

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: 1) **Infarto de miocardio**; 2) **Ictus**; 3) **Ataque Isquémico Transitorio**; 4) **Revascularización coronaria**; 5) **Hospitalización por angina inestable**; 6) **Hospitalización por insuficiencia cardíaca**.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de liraglutida en la incidencia de:

1. Mortalidad por cualquier causa: Hubo un 8,1% de eventos con liraglutida frente a un 9,5% con placebo; RR 0,85 (0,75-0,97); RAR 1,41% (0,25% a 2,56%); **NNT 71 (39 a 399) en 46 meses**.

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 1400 días (46 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 1323 días de *tiempo medio de Supervivencia (tS)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **10 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia (PtS)** gracias a la intervención; y **c)** 67 días de *tiempo en estatus de muerte, 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 = 71, encontramos que, de cada setenta y un pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de muerte durante los 46 meses, si los setenta y uno se tratan con liraglutida, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 23 meses si los setenta y uno se tratan con el placebo; **b)** 64 se mantienen sin evento de muerte los 46 meses tanto con liraglutida como con placebo; y **c)** 6 tendrán el evento de muerte tras 20 meses con liraglutida y con placebo.

Estimamos una validez ALTA-MODERADA de este resultado o evidencia.

2. Mortalidad por causa cardiovascular: Hubo un 4,7% de eventos con liraglutida frente a un 5,9% con placebo; RR 0,85 (0,75-0,97); RAR 1,41% (0,25% a 2,56%); **NNT 71 (39 a 399) en 46 meses**.

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 1400 días (46 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 1350 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **10 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 42 días de *tiempo en estatus de muerte por causa cardiovascular, 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 = 79, encontramos que, de cada setenta y nueve pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de muerte cardiovascular

³ Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: De qué clases de evidencias o verdades hablamos cuando hablamos de "Medicina Basada en la Evidencia". Web evalmed, 3-ago-2022. Disponible en: <http://evalmed.es/2022/08/03/pv-de-que-clases-de-evidencias-o-verdades-hablamos/>

⁴ Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: Qué significan "validez", "calidad" o "certeza" de un resultado en el campo de la epidemiología clínica, desde las coordenadas de la Teoría del Cierre Categorical de las Ciencias. Web evalmed, 19-feb-2023. Disponible en: <http://evalmed.es/2023/02/19/pv-que-significa-validez-calidad-o-certeza-de-un-resultado/>

⁵ 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/>

durante los 46 meses si los setenta y nueve se tratan con liraglutida, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 23 meses si los setenta y nueve se tratan con el placebo; **b)** 74 se mantienen sin evento durante los 46 meses tanto con liraglutida como con placebo; y **c)** 4 tendrán el evento tras 19 meses con liraglutida y con placebo.

Estimamos una validez ALTA-MODERADA de este resultado o evidencia.

Variables de resultados en salud NO experienciales

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de liraglutida en: a) **[Muerte CV, IAM o Ictus]**, con un **NNT 55 (31 a 236) en 46 meses**, y una *PtSLEv* de 13 días en 46 meses; b) **Nefropatía**: [Nueva macroalbuminuria, o Duplicación de creatinina sérica y FGe ≤45 ml/min, o Necesidad de terapia de reemplazo renal continua, Muerte por enfermedad renal], con un **NNT 68 (40 a 213) en 46 meses**, y una *PtSLEv* de 10 días en 46 meses.

No se encontró diferencia estadísticamente entre liraglutida y placebo en: **Retinopatía**: [Necesidad de fotocoagulación retiniana, o con agentes intravítreos, o Hemorragia vítrea, o aparición de ceguera relacionada con la DM]: 2,3% vs 2%.

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

No se encontraron diferencias en: a) **Cualquier evento adverso**: 62,3% vs 60,7%; b) **Cualquier evento adverso “serious” (grave)**: 49,7% vs 50,4%; c) **Úlceras en pie diabético**: 3,8% vs 4,2%; c) **Pancreatitis aguda**; d) **Pancreatitis crónica**; e) **Carcinoma de páncreas**; f) **Colelitiasis**; g) **Colecistitis**.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de liraglutida en **Hipoglucemia de intensidad “severa”**: 2,4% con liraglutida frente al 3,2% con placebo.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en contra de liraglutida en **EA de intensidad “severa” de todos los tipos registrados**: 9,5% con liraglutida vs 7,2% con placebo.

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), **tablas 3tB** (con los 3 tiempos biográficos [3tB]) y los **gráficos g** (que distribuyen los 3 tiempos biográficos 3tB sobre los 3 destinos del NNT [3dNNT]).

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 64 años (DE 7), con DM2 de 13 años de duración, con Enfermedad CV en 8 de cada 10.						
ECA LEADER, media de seguimiento 45,8 meses (3,82 años)	Tto estándar + Liraglutida, n= 4668	Tto estándar + Placebo, n= 4672	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 46 meses	Potencia

VARIABLES EXPERIENCIALES

Mortalidad cualquier causa	381/4668 (8,16%)	447/4672 (9,57%)	0,85 (0,75-0,97)	1,41% (0,25% a 2,56%)	71 (39 a 399)	66,63%
Mortalidad cardiovascular	219/4668 (4,69%)	278/4672 (5,95%)	0,79 (0,66-0,94)	1,26% (0,34% a 2,17%)	79 (46 a 291)	77,34%
Infarto de miocardio	292/4668 (6,26%)	339/4672 (7,26%)	0,86 (0,74-1)	1% (-0,02% a 2,02%)	100 (50 a -4921)	48,67%
Ictus	173/4668 (3,71%)	199/4672 (4,26%)	0,87 (0,71-1,06)	0,55% (-0,24% a 1,35%)	181 (74 a -409)	27,67%
Ataque Isquémico Transitorio	48/4668 (1,03%)	60/4672 (1,28%)	0,8 (0,55-1,17)	0,26% (-0,19% a 0,69%)	391 (144 a -533)	21,10%
Revascularización coronaria	405/4668 (8,68%)	441/4672 (9,44%)	0,92 (0,81-1,05)	0,76% (-0,4% a 1,93%)	131 (52 a -248)	24,98%
Hospitalización por angina inestable	122/4668 (2,61%)	124/4672 (2,65%)	0,98 (0,77-1,26)	0,04% (-0,61% a 0,69%)	2465 (144 a -163)	3,31%
Hospitalización por insuf cardíaca	218/4668 (4,67%)	248/4672 (5,31%)	0,88 (0,74-1,05)	0,64% (-0,25% a 1,52%)	157 (66 a -402)	29,33%

VARIABLES NO EXPERIENCIALES

Retinopatía = [Necesidad de fotocoagulación retiniana, o con agentes intravítreos, o Hemorragia vítrea, o aparición de ceguera relacionada con la DM]	106/4668 (2,27%)	92/4672 (1,97%)	1,15 (0,87-1,52)	-0,3% (-0,89% a 0,29%)	-332 (345 a -112)	17,15%
Nefropatía = [Nueva macroalbuminuria, o Duplicación de creatinina sérica y FGe ≤45 ml/min, o Necesidad de terapia de reemplazo renal continua, Muerte por enfermedad renal]	268/4668 (5,74%)	337/4672 (7,21%)	0,8 (0,68-0,93)	1,47% (0,47% a 2,47%)	68 (40 a 213)	82%
[Mort CV, IAM ó Ictus]	608/4668 (13,02%)	694/4672 (14,85%)	0,88 (0,79-0,97)	1,83% (0,42% a 3,23%)	55 (31 a 236)	72,33%
[Mort CV, IAM, Ictus, Revasc ó Ang inestable]	948/4668 (20,31%)	1062/4672 (22,73%)	0,89 (0,83-0,97)	2,42% (0,76% a 4,09%)	41 (24 a 132)	81,29%

Abreviaturas: CV: cardiovascular; EA: efectos adversos; IAM: infarto agudo de miocardio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; Hosp: hospitalización; Insuf: insuficiencia; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; Mort: mortalidad por cualquier causa; Mort CV: mortalidad por causa cardiovascular; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento en 46 meses por cada 100 tratados con:	
Liraglutida	Placebo

8,2	9,6
5	6
7	7
4	4
1	1
9	9
3	3
5	5

2	2
6	7
13	15
20	23

Tabla 3tB-1: Los 3 tiempos biográficos de cada variable, asumiendo que la incidencia asciende linealmente a lo largo del tiempo.			
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 medio sin éxito durante todo el tiempo de seguimiento	Total del tiempo medio de seguimiento

43,48	0,32	2,20	46	meses
44,34	0,29	1,37	46	meses

44,00	0,34	1,66	46	meses
42,16	0,42	3,42	46	meses
40,21	0,56	5,23	46	meses

Gráfico g-1: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Mortalidad", durante un seguimiento de 46 meses.

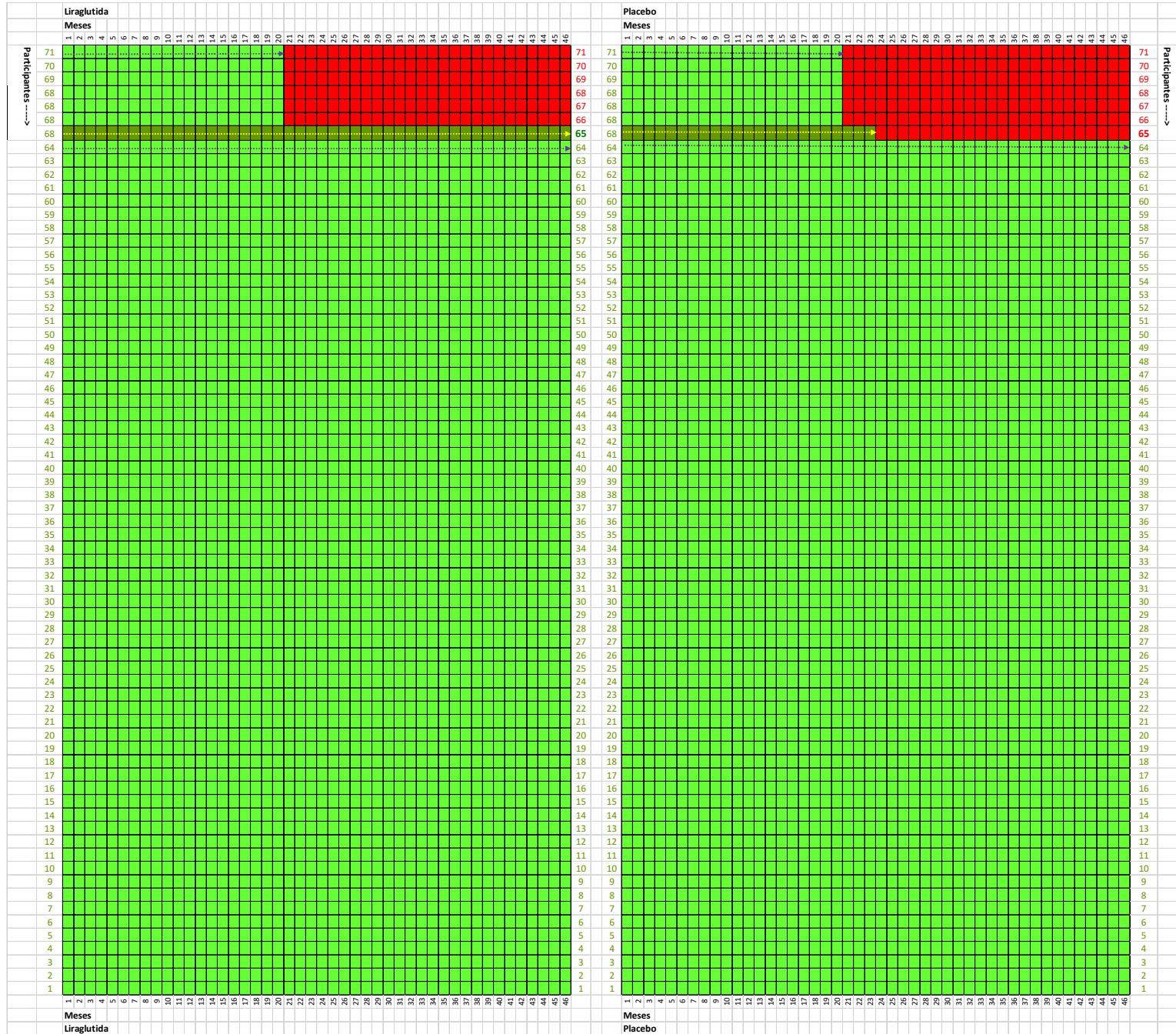


Gráfico g-2: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Mortalidad CV", durante un seguimiento de 46 meses.

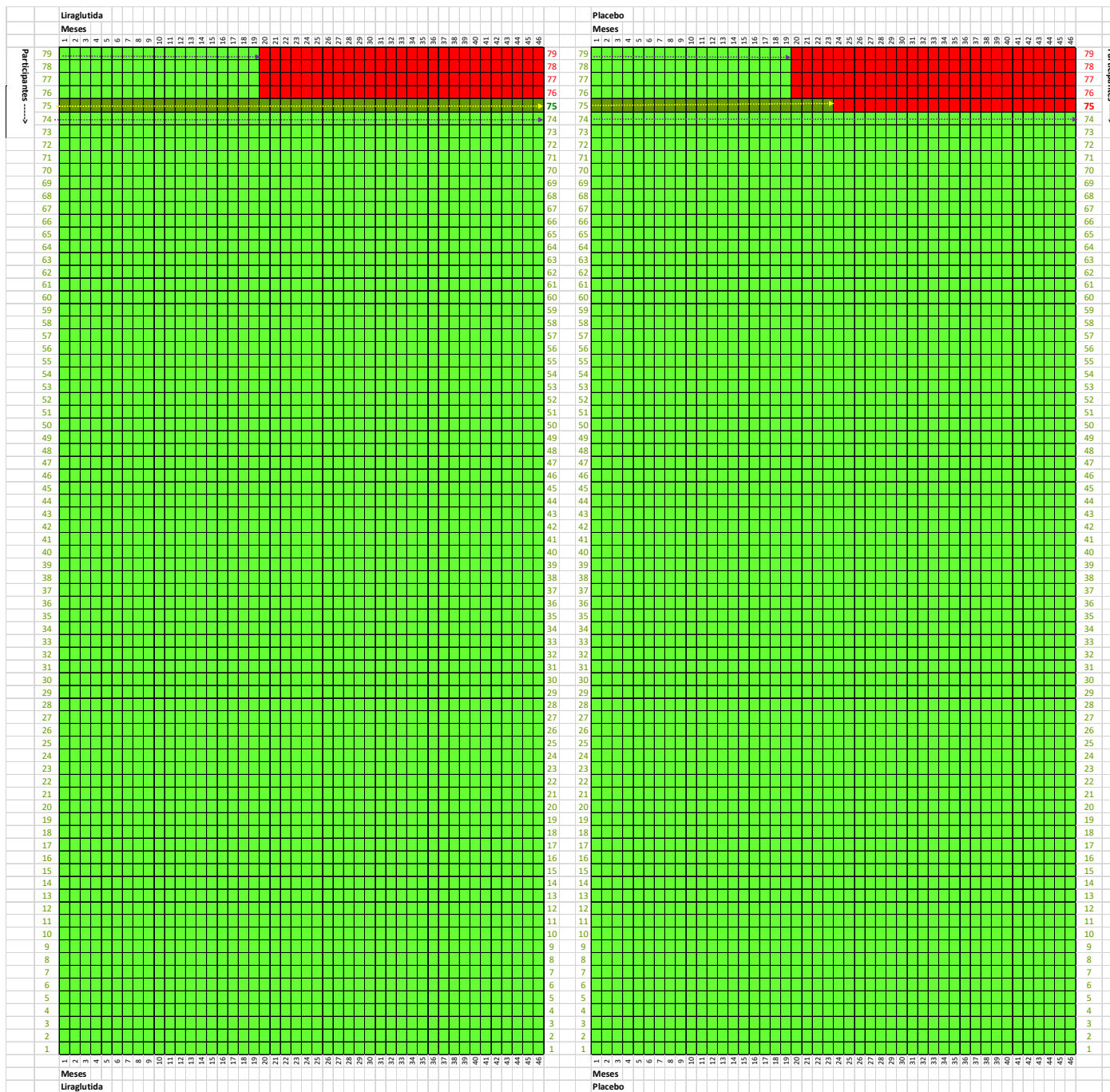


Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS MÁS RELEVANTES REGISTRADOS POR LOS INVESTIGADORES.

ECA LEADER, media de seguimiento 45,8 meses (3,82 años)	Tto estándar + Liraglutida, n= 4668	Tto estándar + Placebo, n= 4672	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 46 meses	Potencia
Eventos adversos de cualquier tipo	2909/4668 (62,32%)	2839/4672 (60,77%)	1,03 (0,99-1,06)	-1,55% (-3,52% a 0,42%)	-64 (238 a -28)	33,77%
Hipoglucemias confirmadas totales	2039/4668 (43,68%)	2130/4672 (45,59%)	0,96 (0,92-1)	1,91% (-0,1% a 3,93%)	52 (25 a -965)	45,90%
Eventos adversos de intensidad "serious" (graves) (*)						
Eventos adversos serious (graves) de cualquier tipo	2320/4668 (49,7%)	2354/4672 (50,39%)	0,99 (0,95-1,03)	0,69% (-1,34% a 2,71%)	146 (37 a -75)	9,72%
<i>Pancreatitis aguda</i>	18/4668 (0,39%)	23/4672 (0,49%)	0,78 (0,42-1,45)	0,11% (-0,18% a 0,38%)	937 (261 a -566)	11,9%
<i>Pancreatitis crónica</i>	0/4668 (0%)	2/4672 (0,04%)	-----	0,04% (-0,07% a 0,13%)	2336 (765 a -1422)	29,25%
<i>Carcinoma de páncreas</i>	13/4668 (0,28%)	5/4672 (0,11%)	2,6 (0,93-7,29)	-0,17% (-0,36% a 0,04%)	-583 (2836 a -281)	47,18%
Eventos adversos de intensidad "severa" (**)						
Eventos adversos de intensidad "severa" de todos los tipos registrados	444/4668 (9,51%)	339/4672 (7,26%)	1,31 (1,14-1,5)	-2,26% (-3,38% a -1,13%)	-44 (-89 a -30)	97,57%
<i>Hipoglucemia de intensidad "severa"</i>	114/4668 (2,44%)	153/4672 (3,27%)	0,75 (0,59-0,95)	0,83% (0,15% a 1,51%)	120 (66 a 669)	67,53%
<i>Colelitiasis</i>	68/4668 (1,46%)	50/4672 (1,07%)	1,36 (0,95-1,96)	-0,39% (-0,84% a 0,08%)	-259 (1294 a -119)	38,68%
<i>Colecistitis aguda</i>	36/4668 (0,77%)	21/4672 (0,45%)	1,72 (1-2,93)	-0,32% (-0,64% a 0,01%)	-311 (8866 a -156)	51,44%
<i>Úlceras en pie diabético</i>	181/4668 (3,88%)	198/4672 (4,24%)	0,91 (0,75-1,11)	0,36% (-0,44% a 1,16%)	277 (86 a -225)	14,07%

(*) 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.

(**) La FDA utiliza la severidad como una escala de intensidad de experiencias negativas. Tal escala tiene tres grados: Leve, Moderado y Severo. Son severos los eventos que interrumpen (incapacitan) las actividades de la vida diaria de los pacientes y generalmente requieren terapia con medicamentos u otros tratamientos.

Abreviaturas: 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.

Hoja información al usuario (FACT BOX)

Nº de pacientes con evento en 46 meses por cada 100 tratados con:

Liraglutida	Placebo
-------------	---------

62	62
-----------	-----------

45	45
-----------	-----------

50	50
-----------	-----------

0,4	0,4
------------	------------

0	0,02
----------	-------------

0,2	0,2
------------	------------

10	7
-----------	----------

2	3
----------	----------

1	1
----------	----------

1	1
----------	----------

4	4
----------	----------