

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

DAPA-CKD: Eventos CV y renales en pacientes con enfermedad renal crónica, con o sin DM2, a cuyo tratamiento estándar se añade Dapagliflozina frente a Placebo, durante 24 meses.

- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, on behalf of the DAPA-CKD Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
- Heerspink HJL, Sjoström CD, Jongs N, Chertow GM, on behalf of the DAPA-CKD Investigators. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. Eur Heart J. 2021 Mar 31;42(13):1216-1227.

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 canagliflozina 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 Terminal.

El presente ECA DAPA-CKD se ha diseñado e implementado para averiguar si dapagliflozina (otro inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, SGLT-2) obtiene beneficios renales y cardiovasculares que compensen los riesgos, inconvenientes y costes en pacientes con enfermedad renal crónica, dos tercios de los cuales son diabéticos y un tercio no diabéticos.

OBJETIVO: Comparar el Primer evento de [Declinación FGe > 50%, FGe <15 ml/min, Diálisis de larga duración, Trasplante renal, Mortalidad por causa CV o Mortalidad por causa Renal] en pacientes con ERC con FGe 25 a 75 ml/min, y ratio albúmina/creatinina 200 a 5000 mg/g, con o sin DM2, a cuyo tratamiento estándar se añade dapagliflozina frente a placebo, durante un tiempo de seguimiento que resultó ser de 2 años.

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

RESULTADOS¹: Se evaluaron los 2152 asignados a dapagliflozina y 2152 asignados a placebo, de edad 62 años (DE 12), mujeres en un 33%, enfermedad renal crónica, con una media de FGe 43 (DE 12) ml/min/1,73 m², diabetes tipo 2 en un 67%, enfermedad CV en un 37% e insuficiencia cardíaca en un 10%. Fueron seguidos durante una media de 23,5 meses.

Los 8 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 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, en este caso se puede asumir como una función lineal.

Dado que la clase de verdad² de cada resultado o evidencia y su grado de verosimilitud están condicionados a la validez³ 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 experienciales⁴

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables: **1) Mortalidad por causa cardiovascular:** con 3% en el grupo de dapagliflozina vs 3,7% en el grupo de placebo; **2) Mortalidad por causa renal:** 0,09% vs 0,28%; **3) Trasplante renal:** 0,14% vs 0,37%. Estimamos una validez ALTA-MODERADA de estos tres resultados o evidencias.

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

1. Mortalidad por cualquier causa (Mort): Hubo un 4,7% de eventos con dapagliflozina frente a un 6,8% con placebo; RR 0,69 (0,54-0,89); RAR 2,09% (0,69% a 3,48%); **NNT 48 (29 a 145) en 24 meses.** Los 3 destinos de este NNT = 48 se distribuyeron así: **a)** 45 libres del evento en ambos grupos; **b)** 2 con el evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre del evento en el grupo de intervención y con el evento en el grupo de control.

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 731 días (24 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 698 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 25 días de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** **8 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención (**tabla nnt-1**).

Al distribuir estos 3 tiempos biográficos sobre los tres destinos del NNT = 48, encontramos que, de cada 48 pacientes tratados: **a)** 45 no tendrán el evento durante los 24 meses en ambos grupos; **b)** 2 tendrán el evento tras 4,5 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 24 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 12 meses en el grupo de control (**gráfico g-1.1**).

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

2. Declinación de FGe > 50% desde el inicio: Hubo un 5,2% de eventos con dapagliflozina frente a un 9,3% con placebo; RR 0,56 (0,45-0,70); RAR 4,14% (2,57% a 5,68%); **NNT 24 (18 a 39) en 24 meses.** Los 3 destinos de este NNT = 24 se distribuyeron así: **a)** 21 libres del evento en ambos grupos; **b)** 2 con el evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre del evento en el grupo de intervención y con el evento en el grupo de control.

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 731 días (24 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 681 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 34 días de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos

² 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/>

³ 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/>

⁴ 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/>

grupos; y **c)** 15 días de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención (**tabla nnt-1**).

Al distribuir estos 3 tiempos biográficos sobre los tres destinos del NNT = 24, encontramos que, de cada 24 pacientes tratados: **a)** 21 no tendrán el evento durante los 24 meses en ambos grupos; **b)** 2 tendrán el evento tras 11,5 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 24 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 12 meses en el grupo de control (**gráfico g-1.2**).

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

3. Declinación de FGe hasta < 15 ml/min: Hubo un 3,9% de eventos con dapagliflozina frente a un 5,6% con placebo; RR 0,70 (0,53-0,92); RAR 1,67% (0,39% a 2,94%); **NNT 60 (34 a 258) en 24 meses**. Los 3 destinos de este NNT = 60 se distribuyeron así: **a)** 57 libres del evento en ambos grupos; **b)** 2 con el evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre del evento en el grupo de intervención y con el evento en el grupo de control.

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 731 días (24 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 704 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 20 días de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** 6 días de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención (**tabla nnt-1**).

Al distribuir estos 3 tiempos biográficos sobre los tres destinos del NNT = 60, encontramos que, de cada 60 pacientes tratados: **a)** 57 no tendrán el evento durante los 24 meses en ambos grupos; **b)** 2 tendrán el evento tras 4 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 24 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 12 meses en el grupo de control (**gráfico g-1.3**).

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

4. Diálisis de larga duración: Hubo un 3,1% de eventos con dapagliflozina frente a un 4,6% con placebo; **NNT 69 (39 a 373) en 24 meses**. Los 3 destinos de este NNT = 69 se distribuyeron así: **a)** 66 libres del evento en ambos grupos; **b)** 2 con el evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre del evento en el grupo de intervención y con el evento en el grupo de control.

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 731 días (24 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 708 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 17 días de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** 5 días de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención (**tabla nnt-1**).

Al distribuir estos 3 tiempos biográficos sobre los tres destinos del NNT = 69, encontramos que, de cada 69 pacientes tratados: **a)** 66 no tendrán el evento durante los 24 meses en ambos grupos; **b)** 2 tendrán el evento tras 5 meses en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 24 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 12 meses en el grupo de control (**gráfico g-1.4**).

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 dapagliflozina en:

1. Enfermedad renal en etapa terminal = Primer evento de [FGe <15 ml/min, Diálisis o Trasplante renal], con un 5,1% frente a un 7,5% de primeros eventos; **NNT 42 (26 a 105) en 24 meses**.

2. Primer evento de [**Declinación FGe > 50%, FGe <15 ml/min, Diálisis de larga duración, Trasplante renal, Mortalidad por causa CV o Mortalidad por causa Renal**], con un 9,15% frente a un 14,5% de primeros eventos; **NNT 19 (14 a 29) en 24 meses.**

Estimamos una validez formal (matemática) ALTA-MODERADA de cada uno de estos dos resultados o evidencias.

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

No se encontraron diferencias en: **a) Abandono del tratamiento por EA: 6%; b) Cetoacidosis diabética: 0% vs 0,09%; c) Fracturas óseas: 4%; d) Eventos que conducen a amputación: 2%; e) EA renales (sin especificar cuáles son): 8%.**

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de dapagliflozina en: **a) Cualquier EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente (“serious”): 29,5% vs 34%; b) Hipoglucemia que requiere asistencia: 0,7% vs 1,3%.**

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en contra de dapagliflozina en: **Contracción del volumen del líquido extracelular: 6% vs 4%.**

Es necesario añadir que los investigadores no informan de qué proporción de cada EA informado se ha relacionado con los tratamientos estudiados (**tabla nnt-2**). Estimamos una validez ALTA-MODERADA del resultado de cetoacidosis diabética, y MODERADA para el resto de Efectos Adversos registrados.

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 62 años (DE 12), con FGe 43 ml/min (DE 12), DM2 en un 67%, enfermedad CV en un 37% e insuficiencia cardíaca en un 10%

| ECA DAPA-CKD, media de seguimiento 23,5 meses (según los "eventos/100 pacientes-año" de la variable principal) | Tto estándar + Dapagliflozina, n= 2152 | Tto estándar + Placebo, n= 2152 | Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas | | | |
|--|--|---------------------------------|---|--------------|--------------------------|----------|
| | Nº Eventos crudos (%) | Nº Eventos crudos (%) | RR (IC 95%) | RAR (IC 95%) | NNT (IC 95%) en 24 meses | Potencia |

Variables experienciales

| Mortalidad por todas las causas (Mort) | 101/2152 (4,69%) | 146/2152 (6,78%) | 0,69 (0,54-0,89) | 2,09% (0,69% a 3,48%) | 48 (29 a 145) | 83,9% |
|--|------------------|------------------|------------------|-----------------------|------------------|---|
| Mort, SG con DM2 | 84/1455 (5,77%) | 113/1451 (7,79%) | 0,74 (0,56-0,97) | 2,01% (0,17% a 3,85%) | 50 (26 a 594) | 57,9% <small>homogeneidad p=0,270</small> |
| Mort, SG sin DM2 | 17/697 (2,44%) | 33/701 (4,71%) | 0,52 (0,29-0,92) | 2,27% (0,22% a 4,23%) | 44 (24 a 445) | 62,7% |
| Mort, SG con FGe < 45 ml/min/1,73 m ² | 67/1272 (5,27%) | 94/1250 (7,52%) | 0,70 (0,52-0,95) | 2,25% (0,32% a 4,16%) | 44 (24 a 317) | 63,8% <small>homogeneidad p=0,861</small> |
| Mort, SG con FGe ≥ 45 ml/min/1,73 m ² | 34/880 (3,86%) | 52/902 (5,76%) | 0,67 (0,44-1,02) | 1,9% (-0,13% a 3,9%) | 53 (26 a -768) | 46,5% |
| Mort, SG albúmina(mg)/ creatinina(g) ≤ 1000 | 46/1104 (4,17%) | 70/1121 (6,24%) | 0,67 (0,46-0,96) | 2,08% (0,2% a 3,93%) | 48 (25 a 500) | 59,7% <small>homogeneidad p=0,797</small> |
| Mort, SG albúmina(mg)/ creatinina(g) > 1000 | 55/1048 (5,25%) | 76/1031 (7,37%) | 0,71 (0,51-1,00) | 2,12% (0% a 4,22%) | 47 (24 a -52612) | 51,3% |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------------|------------------|--------|
| Mortalidad por causa cardiovascular | 65/2152 (3,02%) | 80/2152 (3,72%) | 0,81 (0,59-1,12) | 0,7% (-0,4% a 1,78%) | 143 (56 a -252) | 24,42% |
| Mortalidad por causa renal | 2/2152 (0,09%) | 6/2152 (0,28%) | 0,33 (0,07-1,65) | 0,19% (-0,15% a 0,47%) | 538 (211 a -670) | 29,31% |

| | | | | | | |
|---------------------------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------------|------------------|--------|
| Declinación FGe > 50% desde el inicio | 112/2152 (5,2%) | 201/2152 (9,34%) | 0,56 (0,45-0,70) | 4,14% (2,57% a 5,68%) | 24 (18 a 39) | 100,0% |
| Declinación de FGe hasta < 15 ml/min | 84/2152 (3,9%) | 120/2152 (5,58%) | 0,70 (0,53-0,92) | 1,67% (0,39% a 2,94%) | 60 (34 a 258) | 73,3% |
| Diálisis de larga duración | 68/2152 (3,16%) | 99/2152 (4,6%) | 0,69 (0,51-0,93) | 1,44% (0,27% a 2,6%) | 69 (39 a 373) | 68,7% |
| Trasplante renal | 3/2152 (0,14%) | 8/2152 (0,37%) | 0,38 (0,10-1,41) | 0,23% (-0,14% a 0,56%) | 430 (179 a -718) | 32,6% |

Variables NO experienciales

| | | | | | | |
|--|------------------|------------------|------------------|-----------------------|---------------|--------|
| 1º evento de [Diálisis o Trasplante renal] | 69/2152 (3,21%) | 100/2152 (4,65%) | 0,69 (0,51-0,93) | 1,44% (0,26% a 2,6%) | 69 (38 a 382) | 68,2% |
| Enfermedad renal en etapa terminal = 1º evento de [FGe <15 ml/min, Diálisis o Trasplante renal] | 109/2152 (5,07%) | 161/2152 (7,48%) | 0,68 (0,53-0,86) | 2,42% (0,96% a 3,86%) | 42 (26 a 105) | 190,5% |
| 1º evento de [Declinación FGe > 50%, FGe <15 ml/min, Diálisis de larga duración, Trasplante renal, Mortalidad por causa CV o Mortalidad por causa Renal] | 197/2152 (9,15%) | 312/2152 (14,5%) | 0,63 (0,53-0,75) | 5,34% (3,42% a 7,27%) | 19 (14 a 29) | 100,0% |

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; IC: intervalo de confianza; ml/min: mililitros por minuto; Mort: mortalidad por todas las causas; 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); SG: subgrupo.

| Hoja información al usuario (FACT BOX) | |
|---|---------|
| Nº de pacientes con evento en 24 meses por cada 100 tratados con: | |
| Dapagliflozina | Placebo |

| 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 |

| | |
|---|---|
| 5 | 7 |
| 6 | 8 |
| 2 | 5 |
| 5 | 8 |
| 5 | 5 |
| 4 | 6 |
| 6 | 6 |

| | | | |
|------|-----|-----|----|
| 22,9 | 0,3 | 0,8 | 24 |
|------|-----|-----|----|

meses

| | |
|-----|-----|
| 3 | 3 |
| 0,2 | 0,2 |

| | | | |
|------|---|------|----|
| 23,5 | 0 | 0,45 | 24 |
| 23,9 | 0 | 0,03 | 24 |

meses

meses

| | |
|-----|-----|
| 5 | 9 |
| 4 | 6 |
| 3 | 5 |
| 0,3 | 0,3 |

| | | | |
|-------|-----|------|----|
| 22,4 | 0,5 | 1,1 | 24 |
| 23,1 | 0,2 | 0,7 | 24 |
| 23,3 | 0,2 | 0,6 | 24 |
| 23,97 | 0 | 0,03 | 24 |

meses

meses

meses

meses

| | |
|---|----|
| 3 | 5 |
| 5 | 7 |
| 9 | 14 |

| | | | |
|------|-----|-----|----|
| 23,3 | 0,2 | 0,6 | 24 |
| 22,8 | 0,3 | 0,9 | 24 |
| 21,6 | 0,6 | 1,7 | 24 |

meses

meses

meses

Gráfico g-1.1: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Mortalidad por cualquier causa", durante un seguimiento de 24 meses.

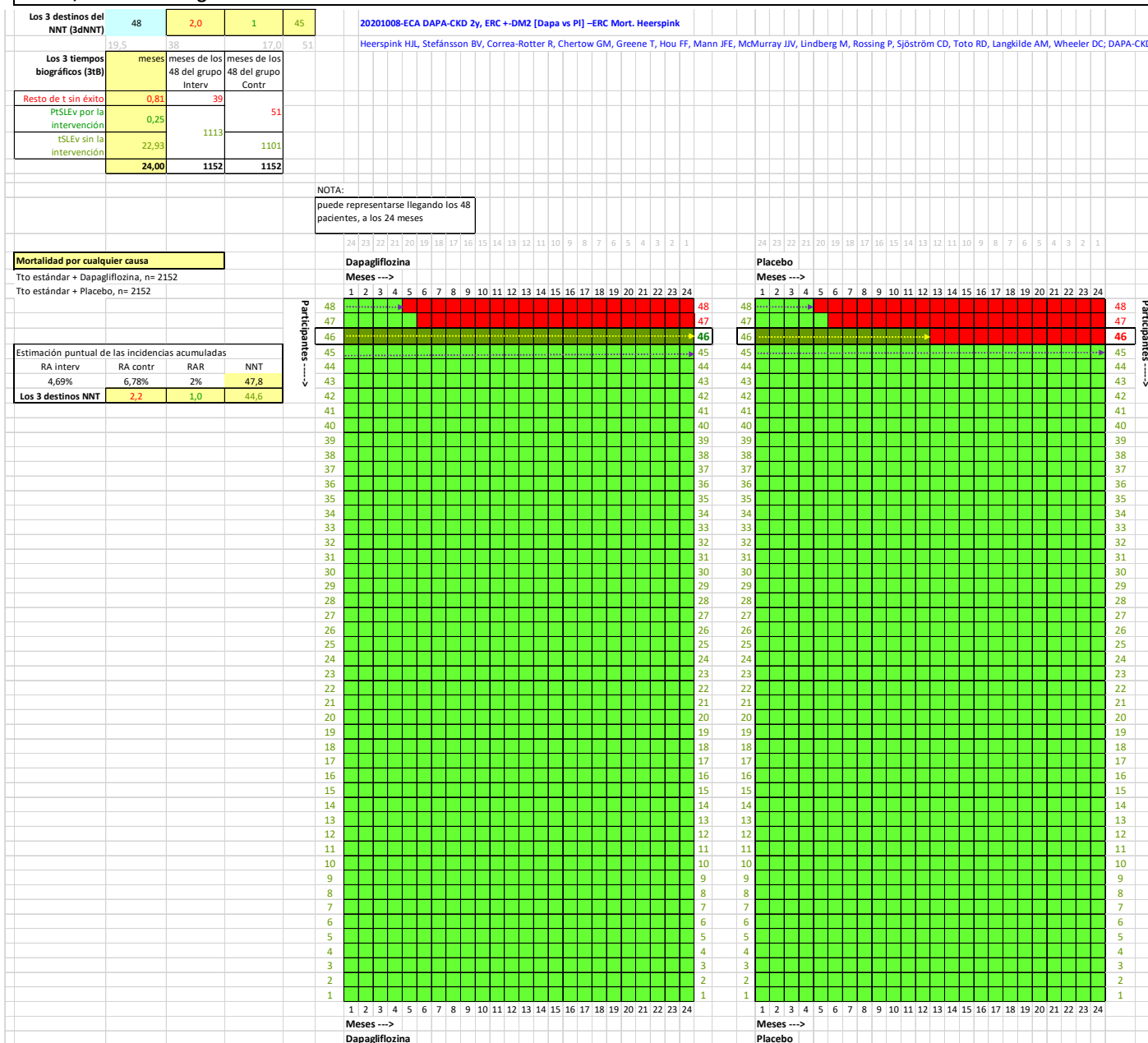


Gráfico g-1.2: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Declinación FGe > 50% desde el inicio", durante un seguimiento de 24 meses.

| | | | | |
|---------------------------------|-------|----------------------------------|---------------------------------|----|
| Los 3 destinos del NNT (3dNNT) | 24 | 2 | 1 | 21 |
| Los 3 tiempos biográficos (3tB) | meses | meses de los 24 del grupo Interv | meses de los 24 del grupo Contr | |
| Resto de t sin éxito | 1,12 | 27 | | 39 |
| PtSLEv por la intervención | 0,50 | | 549 | |
| tSLEv sin la intervención | 22,38 | | 537 | |
| | 24,00 | 576 | 576 | |

20201008-ECA DAPA-CKD 2y, ERC +-DM2 [Dapa vs Pl] –ERC Mort. Heerspink
 Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Tri

NOTA:

puede representarse llegando los 24 pacientes, a los 24 meses

Declinación de FGe en > 50% desde el inicio

Tto estándar + Dapagliflozina, n= 2152

Tto estándar + Placebo, n= 2152

Estimación puntual de las incidencias acumuladas

| RA interv | RA contr | RAR | NNT |
|--------------------|----------|-----|------|
| 5,20% | 9,34% | 4% | 24,2 |
| Los 3 destinos NNT | 1,3 | 1,0 | 21,9 |

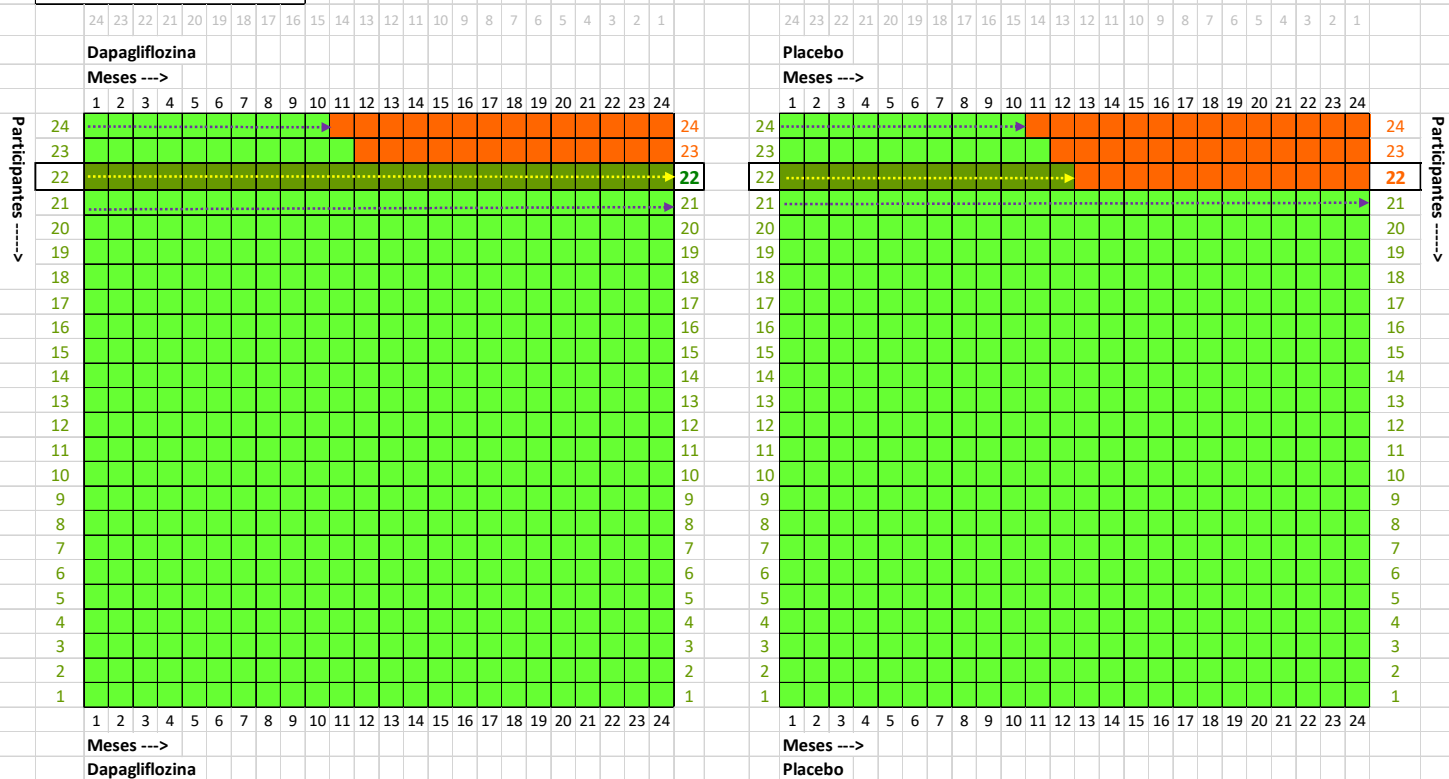


Gráfico g-1.3: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Declinación de FGe hasta < 15 ml/min", durante un seguimiento de 24 meses.

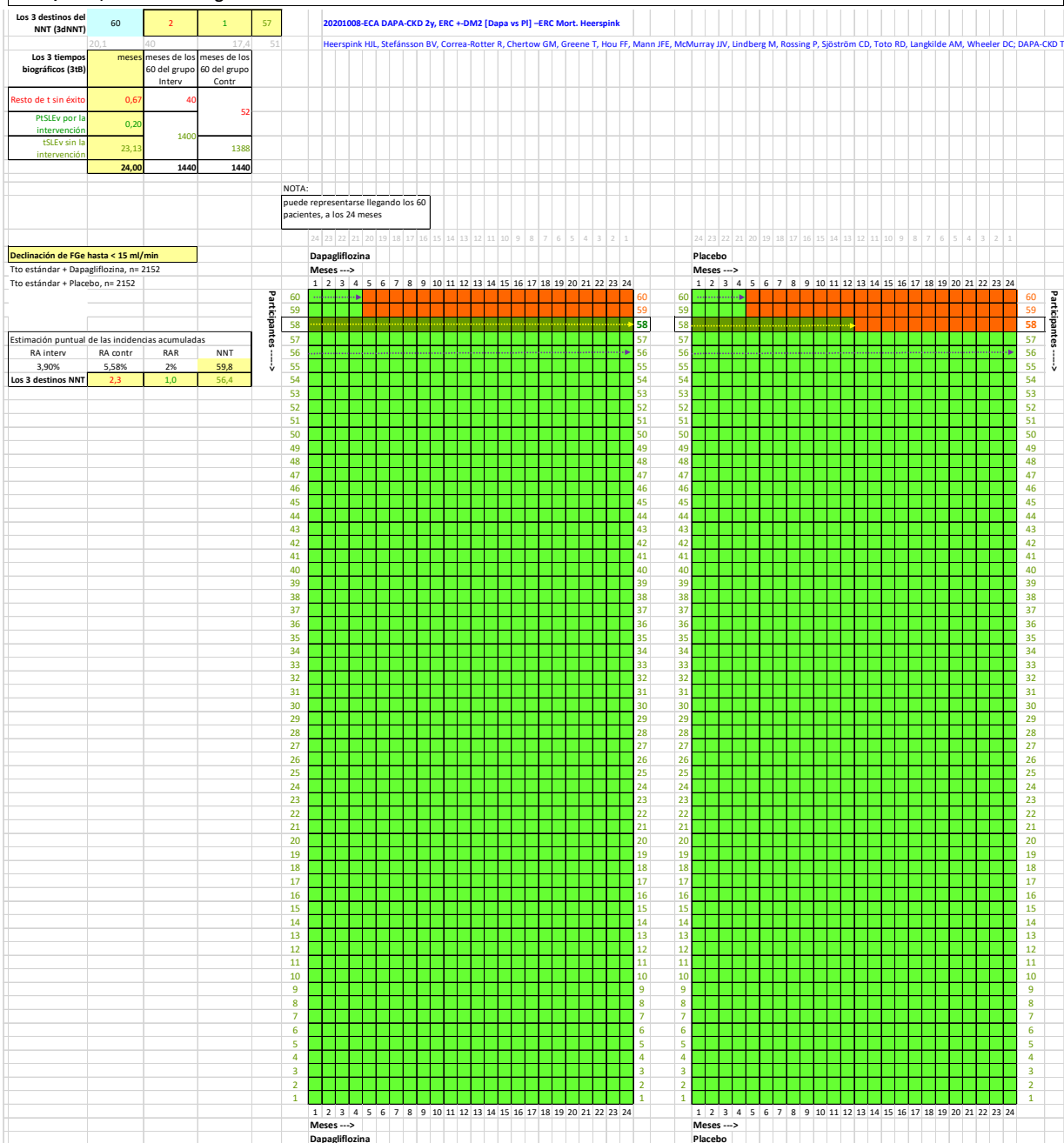


Gráfico g-1.4: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Diálisis de larga duración", durante un seguimiento de 24 meses.

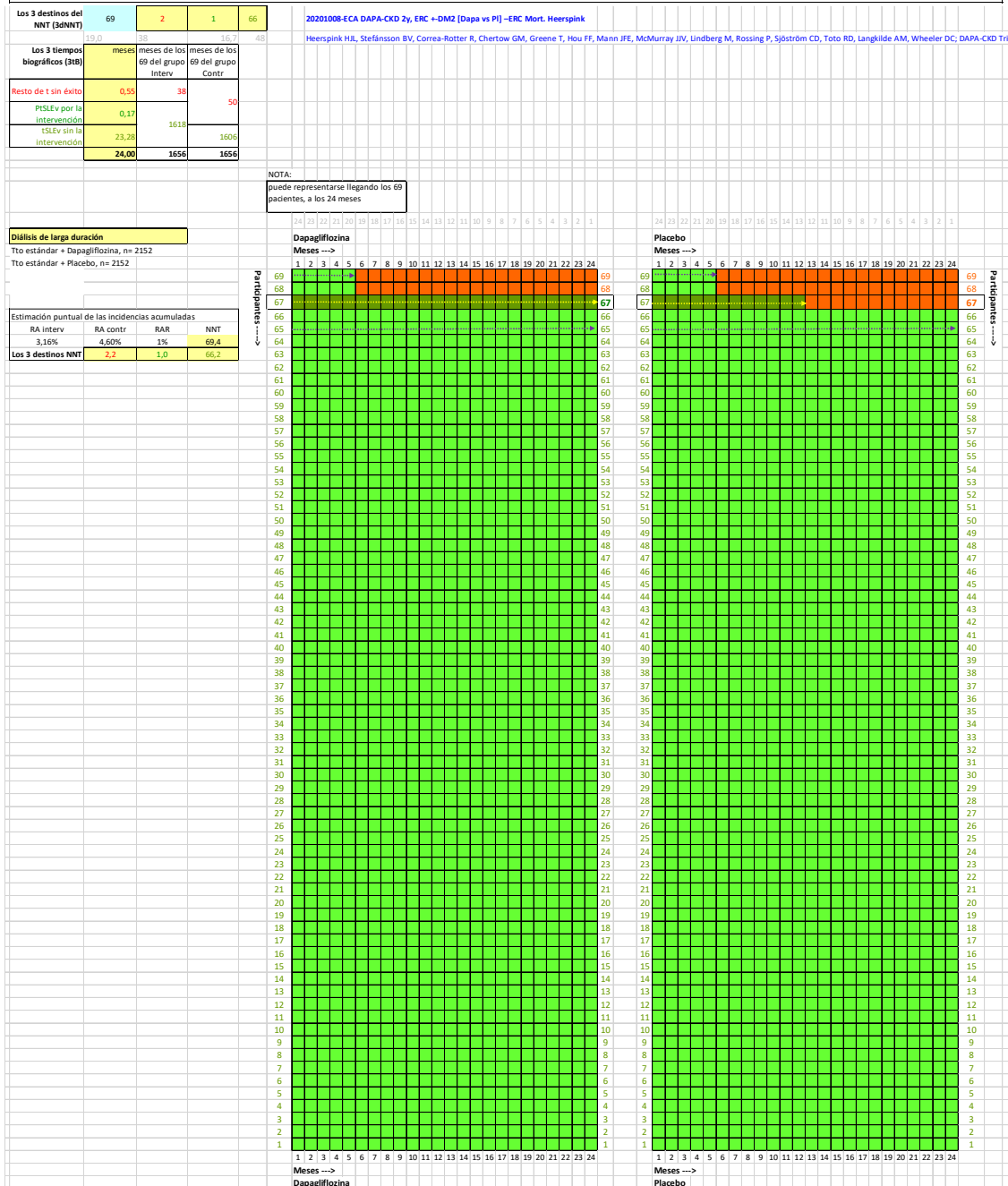


Gráfico g-1.5: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en la "Variable primaria combinada", durante un seguimiento de 24 meses.

| | | | | | |
|---------------------------------|-------|----------------------------------|---------------------------------|----|--|
| Los 3 destinos del NNT (3dNNT) | 19 | 2,0 | 1 | 16 | 20201008-ECA DAPA-CKD 2y, ERC +DM2 [Dapa vs Pl] –ERC Mort. Heerspink |
| | 16,5 | 32 | 15,1 | 45 | Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JVV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD 1 |
| Los 3 tiempos biográficos (3tB) | meses | meses de los 19 del grupo Interv | meses de los 19 del grupo Contr | | |
| Resto de t sin éxito | 1,74 | 33 | | | |
| PtSLEv por la intervención | 0,64 | | 45 | | |
| tSLEv sin la intervención | 21,62 | 423 | 411 | | |
| | 24,00 | 456 | 456 | | |

NOTA:

puede representarse llegando los 19 pacientes, a los 24 meses

Variable no experiencial: ¿1^{er} evento de [Defi50 bajo15 dialtran mortcarren]?

1^{er} evento de [Declinación FGe > 50%, FGe <15 ml/min, Diálisis de larga duración, Trasplante renal, Mortalidad por causa CV o Mortalidad por causa Renal]

Tto estándar + Dapagliflozina, n= 2152

Tto estándar + Placebo, n= 2152

Estimación puntual de las incidencias acumuladas

| | | | |
|--------------------|----------|-----|------|
| RA interv | RA contr | RAR | NNT |
| 9,15% | 14,50% | 5% | 18,7 |
| Los 3 destinos NNT | 1,7 | 1,0 | 16,0 |

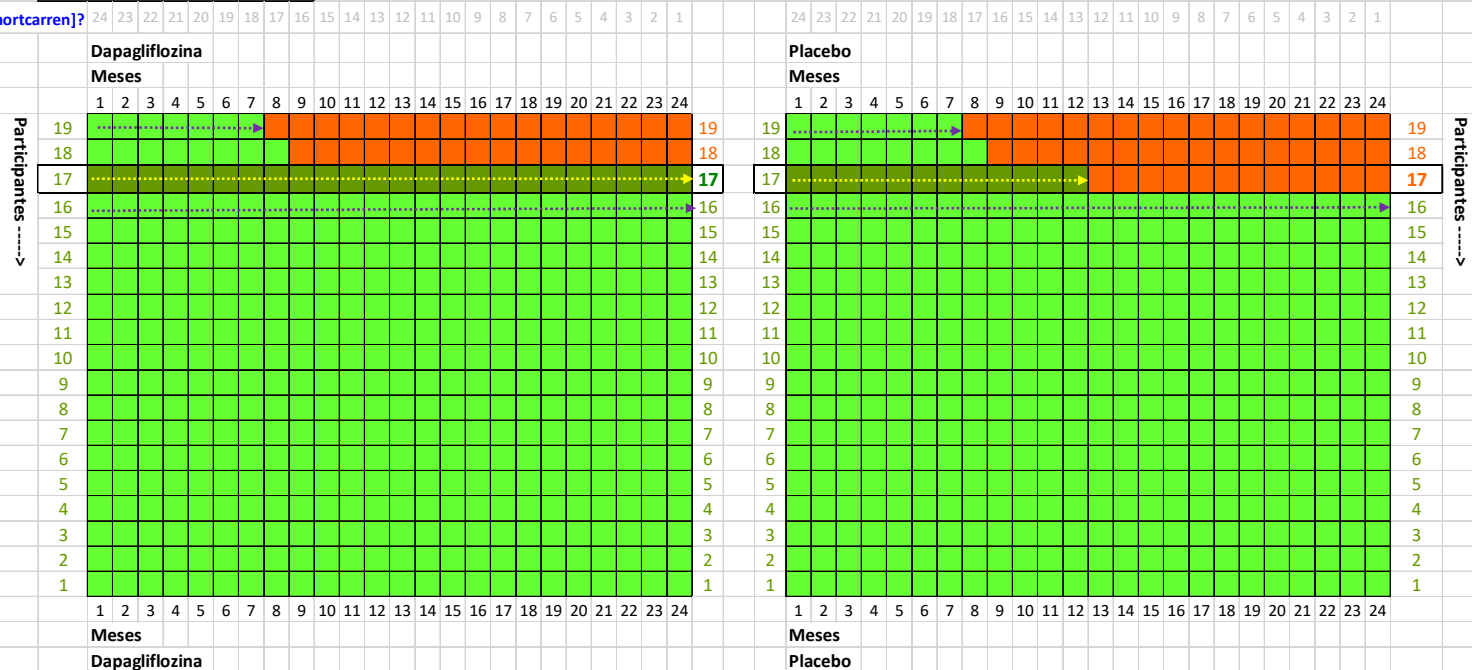


Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS MÁS RELEVANTES INFORMADOS POR LOS INVESTIGADORES

| ECA DAPA-CKD, media de seguimiento 23,5 meses | Tto estándar + Dapagliflozina, n= 2149 | Tto estándar + Placebo, n= 2149 | Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas | | | |
|---|--|---------------------------------|---|--------------|--------------------------|----------|
| | Nº Eventos crudos (%) | Nº Eventos crudos (%) | RR (IC 95%) | RAR (IC 95%) | NNT (IC 95%) en 24 meses | Potencia |

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

| | | | | | | |
|---|-------------------|-------------------|------------------|-------------------------|-------------------|--------|
| Cualquier EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente ("serious") (*) | 633/2149 (29,46%) | 729/2149 (33,92%) | 0,87 (0,8-0,95) | 4,47% (1,69% a 7,25%) | 22 (14 a 59) | 88,25% |
| Abandono del tratamiento por EA | 118/2149 (5,49%) | 123/2149 (5,72%) | 0,96 (0,75-1,23) | 0,23% (-1,15% a 1,62%) | 430 (62 a -87) | 5,17% |
| Hipoglucemia que requiere asistencia | 14/2149 (0,65%) | 28/2149 (1,3%) | 0,5 (0,26-0,95) | 0,65% (0,02% a 1,25%) | 154 (80 a 4920) | 58,35% |
| Cetoacidosis diabética | 0/2149 (0%) | 2/2149 (0,09%) | ----- | 0,09% (-0,15% a 0,28%) | 1075 (352 a -655) | 29,27% |
| Contracción del volumen del líquido extracelular | 127/2149 (5,91%) | 90/2149 (4,19%) | 1,41 (1,08-1,84) | -1,72% (-3,03% a -0,4%) | -58 (-251 a -33) | 73,16% |
| Fracturas óseas | 85/2149 (3,96%) | 69/2149 (3,21%) | 1,23 (0,9-1,68) | -0,74% (-1,86% a 0,38%) | -134 (261 a -54) | 25,88% |
| Eventos que conducen a amputación | 35/2149 (1,63%) | 39/2149 (1,81%) | 0,9 (0,57-1,41) | 0,19% (-0,61% a 0,98%) | 537 (102 a -163) | 6,80% |
| EA renales (sin especificar cuáles son) | 155/2149 (7,21%) | 188/2149 (8,75%) | 0,82 (0,67-1,01) | 1,54% (-0,09% a 3,16%) | 65 (32 a -1084) | 45,92% |

(*) 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.

Hoja información al usuario (FACT BOX)

Nº de pacientes con evento en 24 meses por cada 100 tratados con:

| | |
|----------------|---------|
| Dapagliflozina | Placebo |
|----------------|---------|

| | |
|-----|------|
| 29 | 34 |
| 6 | 6 |
| 0,7 | 1,3 |
| 0 | 0,05 |
| 6 | 4 |
| 4 | 4 |
| 2 | 2 |
| 8 | 8 |