

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

CREDESCENCE: Prevención de Enfermedad Renal Terminal en pacientes DM2 con Enfermedad Renal Crónica y Enfermedad CV establecida o alto riesgo de la misma, tras el tratamiento con Canaglifozina o con Placebo durante 2,5 años.

Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, on behalf of the CREDESCENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.

Abreviaturas: **ACV:** accidente cerebrovascular; **CV:** cardiovascular; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ERC:** enfermedad renal crónica; **ERT:** enfermedad renal en etapa terminal; **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; **RR:** riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas).

INTRODUCCIÓN: La DM2 es la principal causa de insuficiencia renal en todo el mundo, pero son pocos los tratamientos disponibles que sean efectivos a largo plazo. En algunos ensayos clínicos de SGLT2 (inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2) que han evaluado eventos cardiovasculares, se han obtenido también algunos resultados exploratorios que han sugerido que estos medicamentos podrían mejorar los resultados renales en DM2. El ensayo CREDESCENCE se ha diseñado e implementado para averiguarlo.

OBJETIVO: Evaluar el efecto en la prevención de Enfermedad Renal en etapa Terminal en pacientes con DM2 con Enfermedad Renal Crónica (en el contexto diabético) y Enfermedad CV establecida o en alto riesgo de la misma, a los que se trata con Canaglifozina frente a Placebo durante 2,6 años.

MÉTODOS: Ensayo clínico controlado aleatorizado y multicéntrico. La variable principal de seguridad fue una combinada de [Enfermedad renal en etapa terminal, Duplicación de creatinina, o Muerte por enfermedad CV o Renal]. Ésta y las demás variables de beneficios y daños añadidos se muestran en las **tablas 1, 2 y 3**.

RESULTADOS: Se evaluaron 4.401 diabéticos tipo 2 de 63 años (DE 9) con enfermedad renal crónica, el 50% de los cuales tenían enfermedad cardiovascular, los cuales fueron seguidos durante una mediana de 2,5 años (si bien en realidad fueron 2,62 años).

Variables primarias y secundarias de eficacia y seguridad

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: 1) **Mortalidad por cualquier causa**; 2) **Mortalidad por causa cardiovascular**; 3) **Mortalidad por causa renal**; 4) **[Diálisis o Trasplante renal]**.

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

1) Enfermedad renal en etapa terminal [Diálisis, Trasplante renal, o FGe <15 ml/min]: Hubo un 5% de primeros eventos con canaglifozina vs un 7,4% con placebo; HR 0,68 (0,54-0,86); **NNT 107 (75 a 246) por año**, equivalente a un NNT 44 (30 a 100) en 2,5 años. Analizada el área bajo la curva de supervivencia, esto equivale a una *Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* de 7,6 días en 2,5 años

La contribución a este resultado combinado desde la segunda variable individual es la siguiente:

FGe <15 ml/min/1,73 m²: Hubo 3,4% vs 5,6% eventos; HR 0,6 (0,45-0,8); **NNT 113 (82 a 227) por año**, equivalente a un NNT 46 (33 a 92) en 2,5 años.

2) **Duplicación de creatinina:** Hubo 5,1% vs 8,5% eventos; HR 0,6 (0,45-0,8); **NNT 75 (54 a 150) por año**, equivalente a un NNT 30 (22 a 61) en 2,5 años.

3) **Hospitalización por Insuficiencia cardíaca:** Hubo 3,9% vs 6,3% eventos; HR 0,61 (0,47-0,8); **NNT 102 (75 a 200) por año**; equivalente a un NNT 41 (30 a 81) en 2,5 años.

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

Efectos adversos no incluidos en las variables primarias ni secundarias

Cetoacidosis diabética: Hubo 0,5% eventos con canaglifozina vs 0,05% con placebo; RR 10,99 (6,09-19,81); **NND 220 (118 a 673) en 2,5 años**.

Éstos y los demás efectos adversos los mostramos con más detalle en la **tabla 3**.

CONCLUSIONES del/la evaluador/a y de la Oficina Eval Mtos: En pacientes de 63 años (DE 9), con DM2 de 15 años de duración, con Enfermedad Renal Crónica y Enfermedad CV establecida o alto riesgo de la misma, al comparar el tratamiento entre canaglifozina y placebo en 2,5 años de tratamiento y seguimiento:

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en Mortalidad cardiovascular, Mortalidad renal, Mortalidad por todas las causas y [Diálisis o Transplante renal].

2º Con una calidad de evidencia moderada (GRADE), se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de canaglifozina, en:

a) **Enfermedad Renal en etapa Terminal [Diálisis, Transplante renal, o FGe <15 ml/min]:** con un NNT 44 (30 a 100) en 2,5 años. Analizada el área bajo la curva de supervivencia, esto equivale a una *Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* de 7,6 días en 2,5 años. A este resultado combinado contribuye fundamentalmente su segunda variable individual **FGe <15 ml/min/1,73 m²:** con un NNT 46 (33 a 92) en 2,5 años.

b) **Hospitalización por Insuficiencia cardíaca:** con un NNT 41 (30 a 81) en 2,5 años.

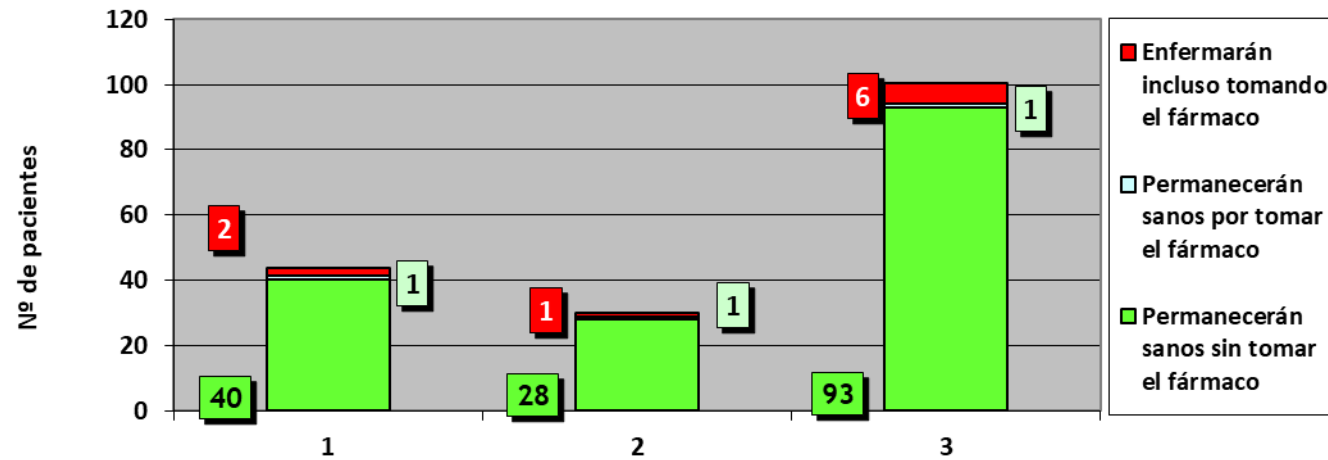
3º No se encuentra una diferencia estadísticamente significativa en los eventos adversos atribuibles a canaglifozina excepto en una incidencia 0,5% vs 0,05% de Cetoacidosis diabética en 2,5 años.

FACT BOX: Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box que se muestra en la **tabla 4**.

Tabla 1: Pacientes de 63 años (DE 9), con DM2 de 15 años de duración, con Enf Renal Crónica, y Enf CV establecida o alto riesgo de la misma.						
ECA CREDESCENCE, seguim 2,5 años	% Eventos, Grupo Canaglifozina, n=2202	% Eventos, Grupo Placebo, n=2199	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%) por año	NNT (IC 95%) por año	NNT (IC 95%) en 2,5 años
Enf renal en etapa terminal [Diálisis, Transplante renal, o FGe <15 ml/min]	2,01%	2,94%	0,68 (0,54-0,86)	0,93% (0,41% a 1,34%)	107 (75 a 246)	44 (30 a 100)
Dialisis o trasplante renal	1,31%	1,77%	0,74 (0,55-1,01)	0,46% (-0,02% a 0,79%)	219 (126 a -5701)	88 (51 a -2312)
FGe <15 ml/min/1,73 m ²	1,34%	2,22%	0,6 (0,45-0,8)	0,88% (0,44% a 1,21%)	113 (82 a 227)	46 (33 a 92)
Duplicación de creatinina	2,04%	3,38%	0,6 (0,45-0,8)	1,34% (0,67% a 1,84%)	75 (54 a 150)	30 (22 a 61)
[Enf renal en etapa terminal, Duplicación de creatinina, Mort CV o renal]	4,32%	6,12%	0,7 (0,59-0,82)	1,8% (1,07% a 2,46%)	56 (41 a 93)	23 (17 a 39)
Muerte por cualquier causa	2,91%	3,50%	0,83 (0,68-1,02)	0,59% (-0,07% a 1,11%)	171 (90 a -1455)	70 (37 a -599)
Muerte por causa renal (desde el RR)	0,04%	0,09%	0,4 (0,08-2,06)	0,05% (-0,1% a 0,08%)	1852 (1208 a -1048)	741 (483 a -419)
Muerte por causa cardiovascular	1,91%	2,44%	0,78 (0,61-1)	0,53% (0% a 0,94%)	Atraviesa infinito	Atraviesa infinito
Hospitalización por Insuficiencia cardíaca	1,55%	2,53%	0,61 (0,47-0,8)	0,98% (0,5% a 1,33%)	102 (75 a 200)	41 (30 a 81)
Mort CV, IAM o ACV	3,92%	4,87%	0,8 (0,67-0,95)	0,95% (0,24% a 1,58%)	105 (63 a 421)	43 (26 a 175)
Mort CV u Hospitalización por Insuf cardíaca	3,16%	4,54%	0,69 (0,57-0,83)	1,38% (0,76% a 1,93%)	72 (52 a 132)	30 (21 a 55)
Mort CV, IAM, ACV, Hospitalización por linsuf cardíaca o Angor inestable	4,99%	6,69%	0,74 (0,63-0,86)	1,7% (0,91% a 2,42%)	59 (41 a 110)	25 (17 a 46)
Enfermedad renal estadio final, Mort CV o renal	3,81%	5,12%	0,74 (0,61-0,87)	1,31% (0,65% a 1,96%)	77 (51 a 154)	32 (21 a 64)
Diálisis, trasplante renal o Muerte por causa renal	1,34%	1,86%	0,72 (0,54-0,97)	0,52% (0,06% a 0,85%)	193 (117 a 1809)	78 (47 a 734)
Abreviaturas: ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica; ERT: enfermedad renal en etapa terminal; FGe: filtración glomerular estimada en ml/ minuto/ 1,73 m ² 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; RR: riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas).						

Regla del 1 en: Enfermedad Renal en etapa Terminal.

El NNT 44 (IC 95%, 30 a 100) es el nº de personas que hay que tratar con Canaglifozina durante 2,5 años para beneficiar a "1" persona más que si se trata con Placebo. Salvo esta diferencia de 1 persona, en el resto de personas Canaglifozina y Placebo tienen un comportamiento similar.



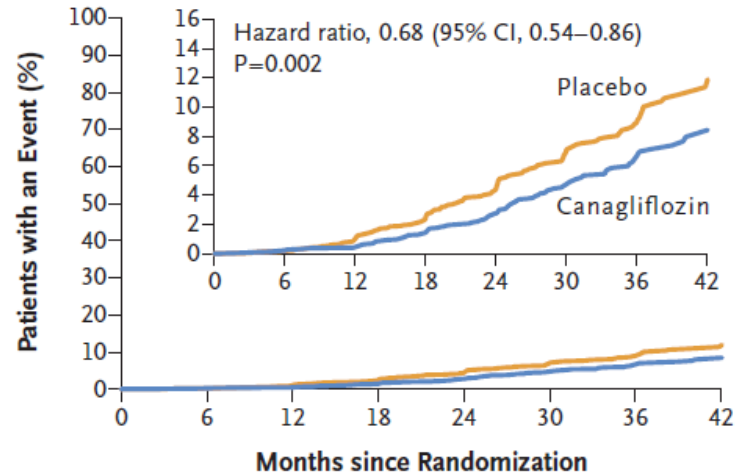
NNT: el 1 es la estimación puntual. El 2 y el 3 son los límites del IC 95%

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

En un área de: 2,5 años	Canaglifozina	Placebo	Dif Medias = PtSLEv, años	Dif Medias = PtSLEv, días
	Media t con Ev, años	Media t con Ev, años		
Enf renal etapa terminal final [Diálisis, Trasplante renal, o FGe <15 ml/min]	0,03	0,05	0,02	7,6

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

C End-Stage Kidney Disease



No. at Risk		0	6	12	18	24	30	36	42
Placebo		2199	2182	2141	2063	1752	1152	641	178
Canagliflozin		2202	2182	2146	2091	1798	1217	654	199

Resto de t sin éxito	años	0,03	1,3%
PtSLEv por la intervención		0,02	0,8%
tSLEv sin la intervención		2,45	97,9%
		2,50	

Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento

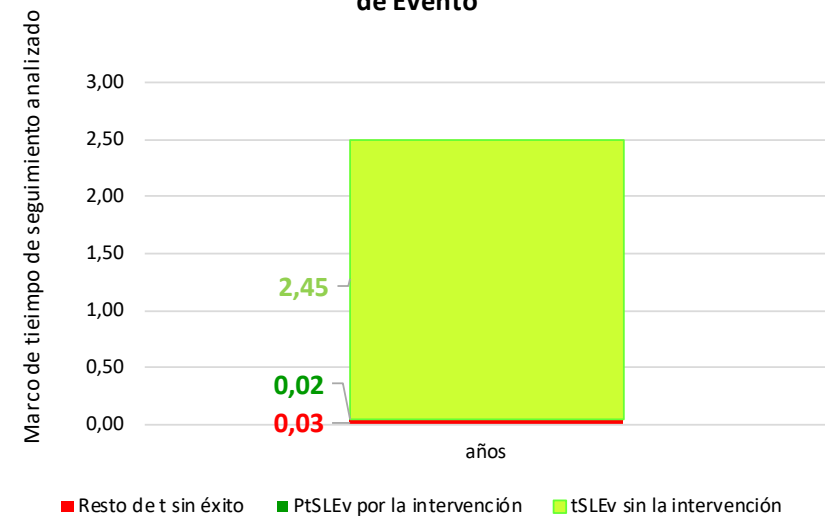


Tabla 3: EFECTOS ADVERSOS						
ECA CREDENCE, seguim 2,62 años	Nº eventos (%), Grupo Canaglifozina, n=2202	Nº eventos (%), Grupo Placebo n=2199	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 2,62 años	NNT (IC 95%) en 2,62 años	Potencia
Cualquier evento adverso	1784/2200 (81,09%)	1860/2197 (84,66%)	0,96 (0,94-0,98)	3,57% (5,79% a 1,34%)	28 (17 a 74)	88,14%
Cualquier evento adverso "serious"	737/2200 (33,5%)	806/2197 (36,69%)	0,91 (0,86-0,97)	3,19% (6% a 0,37%)	31 (17 a 274)	60,01%
Cualquier EA relacionado con el fármaco del ensayo	62/2200 (2,82%)	42/2197 (1,91%)	1,47 (1,15-1,88)	-0,91% (0% a -1,83%)	-110 (-26637 a -55)	50,71%
Amputaciones	70/2200 (3,18%)	63/2197 (2,87%)	1,11 (0,88-1,4)	-0,31% (0,71% a -1,34%)	-318 (141 a -75)	8,83%
Fracturas	67/2200 (3,05%)	68/2197 (3,1%)	0,98 (0,78-1,25)	0,05% (1,08% a -0,98%)	2013 (92 a -102)	3,11%
Carcinoma células renales	1/2200 (0,05%)	5/2197 (0,23%)	0,2 (0,03-1,42)	0,18% (0,49% a -0,07%)	549 (205 a -1507)	37,29%
Cáncer Mama	8/761 (1,05%)	3/763 (0,39%)	2,67 (1,34-5,33)	-0,66% (0,26% a -1,7%)	-152 (387 a -59)	32,90%
Cáncer hematológico	10/2200 (0,45%)	9/2197 (0,41%)	1,11 (0,6-2,06)	-0,04% (0,38% a -0,47%)	-2227 (265 a -212)	4,15%
Pancreatitis	5/2200 (0,23%)	2/2197 (0,09%)	2,5 (1,04-5,99)	-0,14% (0,14% a -0,45%)	-734 (730 a -224)	20,41%
Hipercalcemia	151/2200 (6,86%)	181/2197 (8,24%)	0,83 (0,71-0,97)	1,37% (2,94% a -0,19%)	73 (34 a -528)	40,72%
Fallo renal agudo	86/2200 (3,91%)	98/2197 (4,46%)	0,88 (0,71-1,08)	0,55% (1,75% a -0,64%)	181 (57 a -157)	14,76%
Cetoacidosis diabética	11/2200 (0,5%)	1/2197 (0,05%)	10,99 (6,09-19,81)	-0,45% (-0,15% a -0,85%)	-220 (-673 a -118)	82,34%



Tabla 4.1: Hoja de información al usuario (Fact Box)		
		
CRECENCE (*): Enfermedad Renal Terminal y Eventos CV en pacientes DM2 con Enfermedad Renal Crónica y Enfermedad CV establecida o alto riesgo de la misma, tras el tratamiento con Canaglifozina o con Placebo durante 2,5 años.		
Número esperable de Pacientes de 63 años (DE 9) con evento, durante 2,5 años de tratamiento y seguimiento con Canaglifozina frente a Placebo (**)		
	De cada 100 personas CON canaglifozina	De cada 100 personas SIN canaglifozina
Beneficios (personas que padecen un evento)		
Muerte por cualquier causa	8	8
Muerte por causa renal	0,2	0,2
Muerte por causa cardiovascular	5	5
Dialisis o trasplante renal	4	4
FGe <15 ml/min/1,73 m ²	3	6
Duplicación de creatinina	5	8
Hospitalización por Insuficiencia cardíaca	4	6
Daños añadidos (personas que padecen un evento)		
Pacientes con al menos 1 efecto adverso "serious"	34	37
Cualquier EA relacionado con el fármaco del ensayo	2	2
Hipercalcemia	8	8
Fallo renal agudo	4	4
Amputaciones	3	3
Fracturas	3	3
Cetoacidosis diabética	1	0
Carcinoma células renales	0,1	0,1
(*) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, on behalf of the CRECENCE Trial Investigators. Canaglifozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.		

Tabla 4.2: Hoja de información al usuario (Fact Box)		
		
CRECENCE (*): Enfermedad Renal Terminal y Eventos CV en pacientes DM2 con Enfermedad Renal Crónica y Enfermedad CV establecida o alto riesgo de la misma, tras el tratamiento con Canaglifozina o con Placebo durante 2,5 años.		
Número esperable en Pacientes de 63 años (DE 9) que permanecen sin evento, durante 2,5 años de tratamiento y seguimiento con Canaglifozina frente a Placebo (**)		
	De cada 100 personas CON canaglifozina	De cada 100 personas SIN canaglifozina
Beneficios (personas que permanecen sin evento)		
Muerte por cualquier causa	92	92
Muerte por causa renal	99,8	99,8
Muerte por causa cardiovascular	95	95
Dialisis o trasplante renal	96	96
FGe <15 ml/min/1,73 m ²	97	94
Duplicación de creatinina	95	92
Hospitalización por Insuficiencia cardíaca	96	94
Daños añadidos (personas que permanecen sin evento)		
Pacientes con al menos 1 efecto adverso "serious"	967	963
Cualquier EA relacionado con el fármaco del ensayo	998	998
Hipercalcemia	992	992
Fallo renal agudo	996	996
Amputaciones	997	997
Fracturas	997	997
Cetoacidosis diabética	999	1000
Carcinoma células renales	999,9	999,9
(*) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, on behalf of the CRECENCE Trial Investigators. Canaglifozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.		

