

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

**REWIND: Prevención de Eventos CV en pacientes DM2 con y sin Enfermedad CV, tras el tratamiento durante 5 años con antidiabéticos a los que se añade Dulaglutida frente a Placebo.**

Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121-130.

**Abreviaturas:** **ACV:** accidente cerebrovascular; **CV:** cardiovascular; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **FGe:** filtración glomerular estimada en ml/ minuto/ 1,73 m<sup>2</sup> 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).

**NOTA:** Todos los intervalos de confianza que mostramos entre paréntesis, a la derecha de la estimación puntual, están calculados para un nivel de confianza del 95%.

**INTRODUCCIÓN:** La diabetes sigue teniendo aumentado el riesgo de muerte y eventos cardiovasculares entre 1,5 y 2 veces. Algunos antidiabéticos han probado reducir los eventos cardiovasculares en estos últimos años. El ensayo REWIND se ha diseñado e implementado para averiguar en qué medida dulaglutida reduce los eventos cardiovasculares mayores en DM2.

**OBJETIVO:** Evaluar la reducción de eventos CV en pacientes DM2 con y sin enfermedad CV establecida<sup>1</sup>, tratados con antidiabéticos a los que se añade dulaglutida frente a placebo durante 5 años.

**MÉTODOS:** Ensayo clínico controlado aleatorizado y multicéntrico. Las variables de beneficios y daños añadidos se muestran en las **tablas 1, 2 y 3**.

**RESULTADOS:** Se evaluaron 9.901 pacientes diabéticos tipo 2 desde hace 10 años, con una edad en el inicio de 66 años (DE 7), el 33% de los cuales tenían enfermedad cardiovascular, que fueron seguidos durante una mediana de 5,4 años.

**Variables de resultados en salud experienciales<sup>2</sup>**

**1º** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: 1) **Mortalidad por cualquier causa**; 2) **Mortalidad por causa cardiovascular**; 3) **Infarto de miocardio fatal**; 4) **Infarto de miocardio no fatal**; 5) **ACV fatal**; 6) **Hospitalización por Insuficiencia cardíaca**; 7) **Hospitalización por angina inestable**.

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

1) **ACV no fatal:** Hubo un 2,6% de primeros eventos con dulaglutida vs un 3,5% con placebo; HR 0,76 (0,61-0,95); **NNT 122 (75 a 589) en 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 10,3 días en 5 años.

<sup>1</sup> **Enfermedad cardiovascular:** infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable con cambios en el electrocardiograma, isquemia miocárdica en imágenes o prueba de esfuerzo, o revascularización coronaria, carotídea o periférica.

<sup>2</sup> **Experiencial:** variable de resultado en salud cuya denominación es una inducción categórica que surge de un conjunto común de experiencias naturales de falta de salud, que las personas identifican específicamente (es decir como una especie con significado que está separada y no se con-funde con otra especie).

Dentro del ACV no fatal: **a)** no se encontró diferencia significativa en **ACV no fatal y NO discapacitante** entre el 1% y 1,3% de eventos en 5 años de ambos grupos; y **b)** sí se encontró en **ACV no fatal y discapacitante** entre el 1,6% y 2,2% de eventos en ambos grupos; HR 0,74 (0,56-0,99); **NNT 180 (106 a 4702) en 5 años**. Analizada el área bajo la curva, equivale a una *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* de 7,2 días en 5 años.

### **Variables de resultados en salud NO experienciales<sup>3</sup>**

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en: a) **[Muerte CV, IAM o ACV]**, con un **NNT 67 (38 a 808) en 5 años**; b) **Variable renal**: [Nueva microalbuminuria, Declinación sostenida de la FGe >30% desde el inicio, o Terapia de reemplazo renal], con un **NNT 36 (23 a 78) en 5 años**.

No se encontró diferencia significativa en una **Variable ocular**: [Fotocoagulación, terapia con anti-factor de crecimiento endotelial vascular, o vitectomía].

Todos estos resultados los mostramos con más detalle en la **Tabla 1: NNT**, acompañada por sus correspondientes **Gráficos de la Regla del 1**, la **Tabla 2: PtSLEv mediante Área Bajo la Curva**, y el **Gráfico PtSLEv x Rg1** (que muestra la combinación de la PtSLEv con la Regla del 1).

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

**EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente (“serious”)**: Sin diferencias entre un 4,63% en el grupo de dulaglutida y un 5,25% en el grupo de placebo.

**EA Gastrointestinal**: Diferencias en contra del **41%** con dulaglutida frente al 34% con placebo. Pero sin diferencias cuando se trata de **EA Gastrointestinal Grave**: con 2,4% frente a 2,5%.

**Otros EA sin haberse atribuido al tratamiento**: se encuentran en frecuencias similares en ambos grupos.

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 10 años de duración, con y sin Enfermedad CV establecida, al comparar el tratamiento con antidiabéticos a los que se añade dulaglutida frente a placebo durante 5 años de tratamiento y seguimiento:

**1º** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en 1) Mortalidad por cualquier causa; 2) Mortalidad por causa cardiovascular; 3) Infarto de miocardio fatal; 4) Infarto de miocardio no fatal; 5) ACV fatal; 6) Hospitalización por Insuficiencia cardíaca; 7) Hospitalización por angina inestable.

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

a) **ACV no fatal**: con un NNT 122 (75 a 589) en 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 10,3 días en 5 años. A este resultado combinado contribuye fundamentalmente el **ACV no fatal y discapacitante** con un NNT 180 (106 a 4702) en 5 años; y

<sup>3</sup> **NO experiencial**: variable de resultado en salud que es un constructo cuyo conjunto en bloque NO surge de un conjunto común de experiencias naturales de falta de salud, que las personas identifican específicamente (es decir como una especie con significado que está separado y no se con-funde con otra especie). A pesar de su inespecificidad experiencial, tal constructo puede ser válido y estar justificado con fines metodológicos de investigación científica.

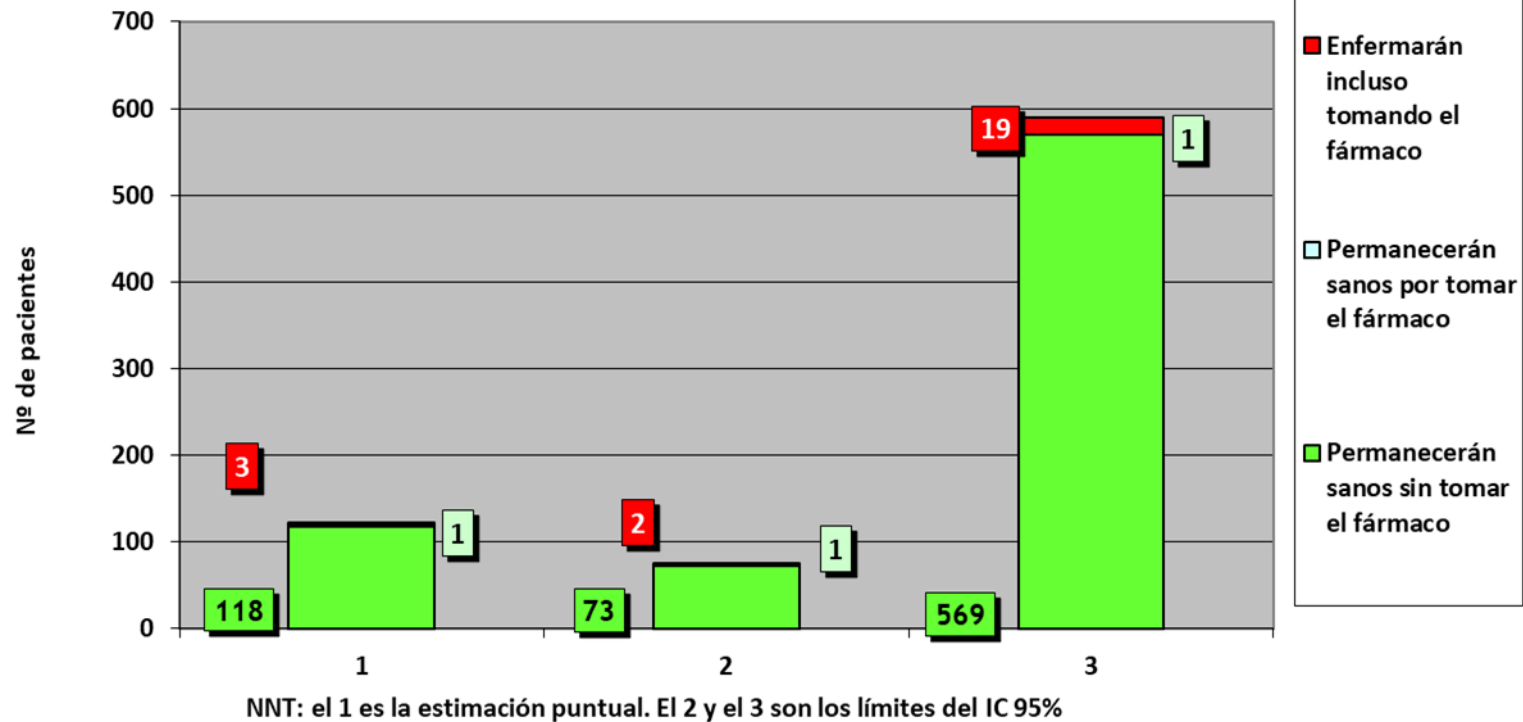
analizada el área bajo la curva, equivale a una *Prolongación de la Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* de 7,2 días en 5 años.

**3º** Se encuentra una diferencia estadísticamente significativa en los efectos **adversos gastrointestinales** entre el 41% con dulaglutida frente al 34% con placebo, pero no cuando se refiere a los **EA gastrointestinales graves** (2,5% vs 2,5%). Tampoco se encuentran diferencias en los **EA que amenazan la vida o el funcionamiento del paciente**.

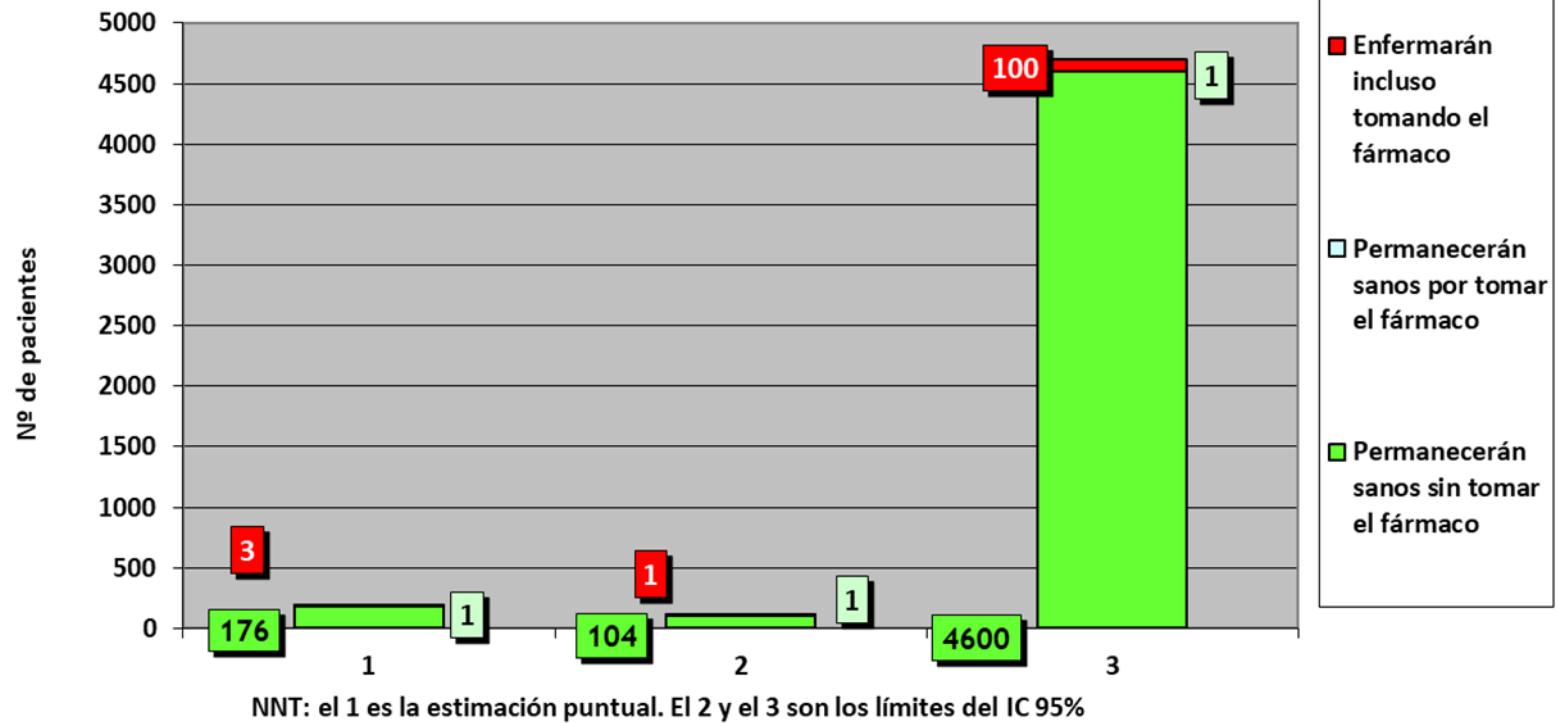
**FACT BOX:** Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box que se muestra en la **tabla 4**.

<b>Tabla 1: Pacientes de 66 años (DE 7), con DM2 de 10 años de duración, con Enfermedad Cardiovascular en 1 de cada 3 participantes en el estudio.</b>						
ECA REWIND, seguimiento 5 años	Nº eventos crudos (%) Grupo Dulaglutida, n= 4949	Nº eventos crudos (%) Grupo Placebo n= 4952	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%) por año	NNT (IC 95%) por año	NNT (IC 95%) en 5 años
Infartos de miocardio totales	0,87%	0,91%	0,96 (0,79-1,15)	0,04% (-0,14% a 0,19%)	2759 (525 a -736)	562 (107 a -151)
IAM fatal	0,08%	0,08%	0,96 (0,79-1,16)	0% (-0,01% a 0,02%)	31262 (5954 a -7816)	6262 (1192 a -1566)
IAM no fatal	0,81%	0,84%	0,96 (0,79-1,15)	0,03% (-0,13% a 0,18%)	2988 (569 a -798)	608 (115 a -163)
ACV totales	0,62%	0,81%	0,76 (0,62-0,94)	0,19% (0,05% a 0,31%)	516 (326 a 2065)	105 (66 a 420)
ACV fatal	0,10%	0,13%	0,78 (0,47-1,3)	0,03% (-0,04% a 0,07%)	3498 (1452 a -2566)	701 (291 a -515)
ACV no fatal	0,52%	0,69%	0,76 (0,61-0,95)	0,17% (0,03% a 0,27%)	605 (372 a 2908)	122 (75 a 589)
ACV no fatal y discapacitante	0,32%	0,43%	0,74 (0,56-0,99)	0,11% (0% a 0,19%)	896 (529 a 23305)	180 (106 a 4702)
Muerte por causa cardiovascular	0,86%	0,95%	0,91 (0,78-1,06)	0,09% (-0,06% a 0,21%)	1175 (480 a -1763)	239 (98 a -360)
Mortalidad por todas las causas	2,06%	2,29%	0,9 (0,8-1,01)	0,23% (-0,02% a 0,45%)	441 (220 a -4418)	92 (46 a -929)
Hospitalización por Insuficiencia cardíaca	0,83%	0,89%	0,93 (0,77-1,12)	0,06% (-0,11% a 0,2%)	1612 (490 a -941)	328 (99 a -192)
Hospitalización por angina inestable	0,34%	0,30%	1,14 (0,84-1,54)	-0,04% (-0,16% a 0,05%)	-2385 (2086 a -619)	-480 (419 a -125)
Muerte CV, IAM o ACV	2,34%	2,66%	0,88 (0,79-0,99)	0,32% (0,03% a 0,55%)	317 (181 a 3810)	67 (38 a 808)
Variable ocular: [Fotocoagulación, terapia con anti-factor de crecimiento endotelial vascular, o vitrectomía]	0,37%	0,30%	1,24 (0,92-1,68)	-0,07% (-0,2% a 0,02%)	-1391 (4172 a -491)	-280 (839 a -99)
Variable renal: [Nueva microalbuminuria, Declinación sostenida de la FGe >30% desde el inicio, o Terapia de reemplazo renal]	3,47%	4,07%	0,85 (0,77-0,93)	0,6% (0,28% a 0,92%)	167 (109 a 358)	36 (23 a 78)
<b>Abreviaturas:</b> ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; 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).						

**Regla del 1 para "ACV no fatal"** El NNT 122 (IC 95%, 75 a 589) es el nº de personas que hay que tratar con Dulaglutida durante 5 años para beneficiar a "1" persona más (de ACV no fatal), que si se trata con Placebo. En el resto de personas ambos tienen un comportamiento similar.



**Regla del 1 para "ACV discapacitante"** El NNT 180 (IC 95%, 106 a 4702) es el nº de personas que hay que tratar con Dulaglutida durante 5 años para beneficiar a "1" persona más (de ACV discapacitante), que si se trata con Placebo. En el resto de personas ambos tienen un comportamiento similar.

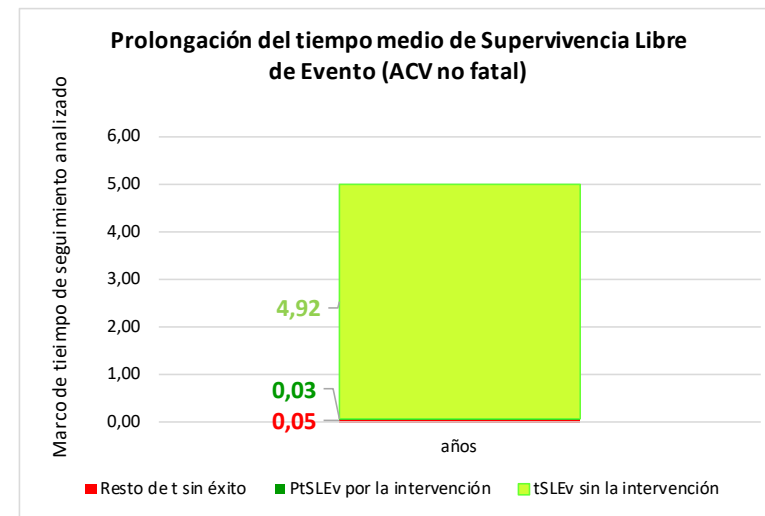
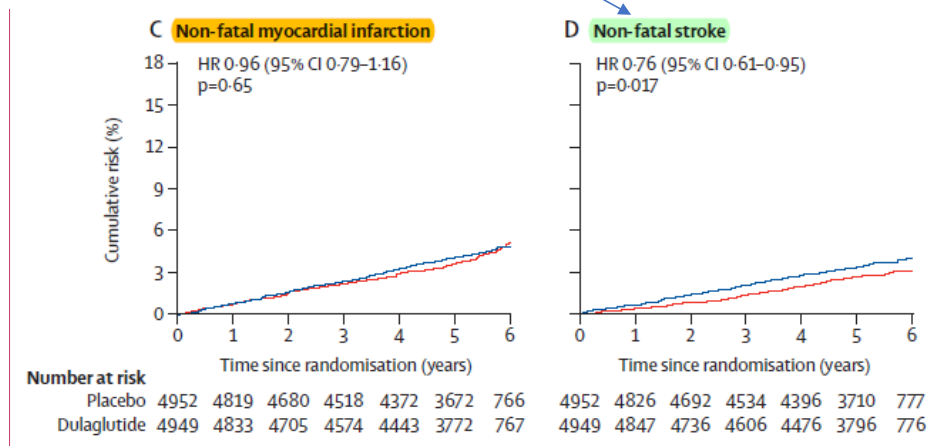


**Tabla 2.1 : Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento" (tSLEv) por las áreas bajo las curvas**

En un área de: 5 años	Dulaglutida	Placebo	Dif Medias = PtSLEv, años	Dif Medias = PtSLEv, días
	Media t con Ev, años	Media t con Ev, años		
ACV no fatal	0,05	0,08	0,03	10,3

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

	años		días
Resto de t sin éxito	0,05	1,1%	20
PtSLEv por la intervención	0,03	0,6%	10
tSLEv sin la intervención	4,92	98,3%	1796
	<b>5,00</b>		<b>1826</b>

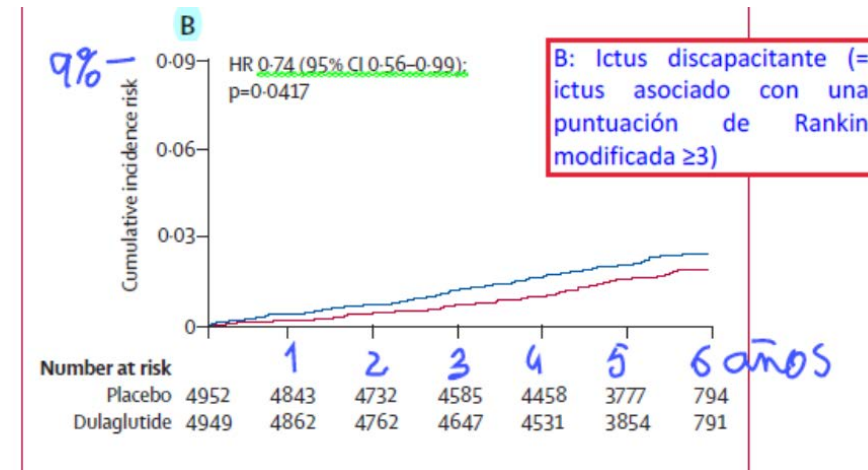


**Tabla 2.2: Cálculo del "Tiempo de Supervivencia Libre de Evento" (tSLEv) por las áreas bajo las curvas**

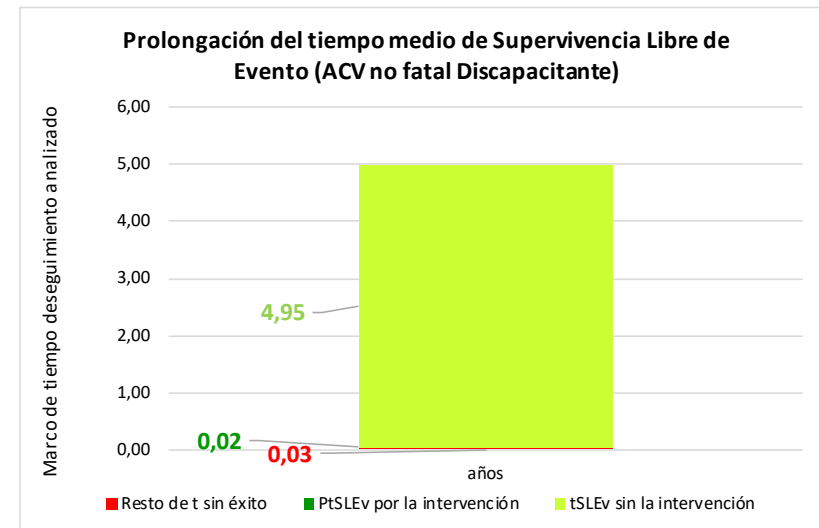
En un área de: 5 años	Dulaglutida	Placebo	Dif Medias = PtSLEv, años	Dif Medias = PtSLEv, días
	Media t con Ev, años	Media t con Ev, años		
ACV no fatal y Discapacitante	0,03	0,05	0,02	7,2

**Abreviaturas:** tSLEv: tiempo de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

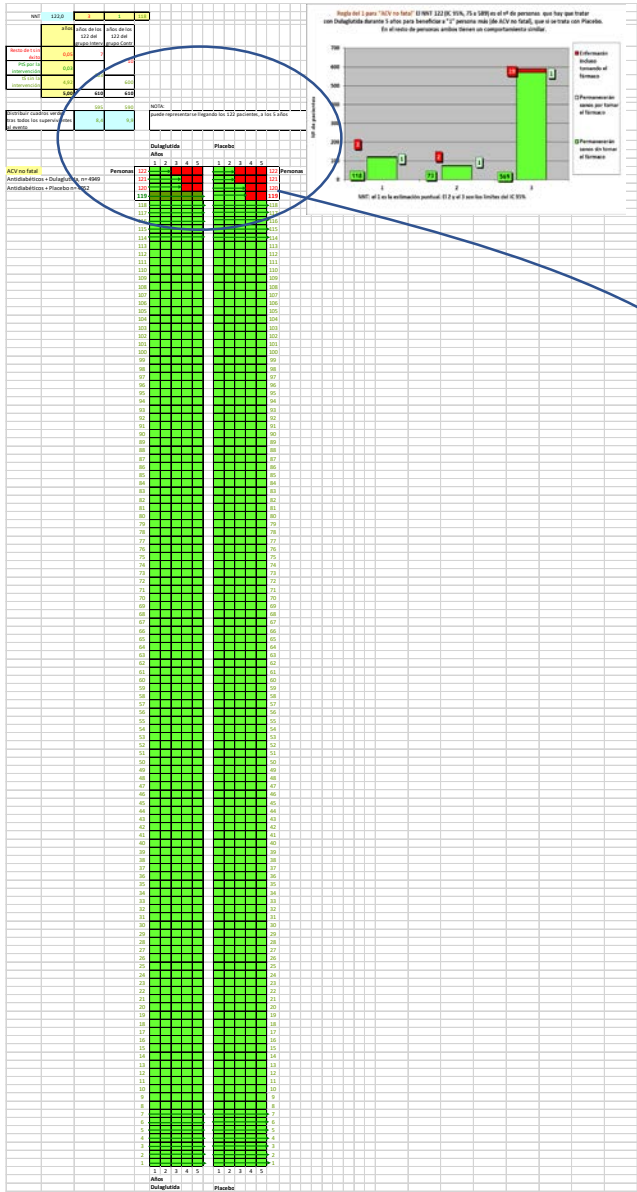
ACV no fatal discapacitante = ACV asociado con una puntuación de Rankin modificada  $\geq 3$ )



	años		días
Resto de t sin éxito	0,03	0,7%	12
PtSLEv por la intervención	0,02	0,4%	7
tSLEv sin la intervención	4,95	98,9%	1.807
	<b>5,00</b>		<b>1.826</b>



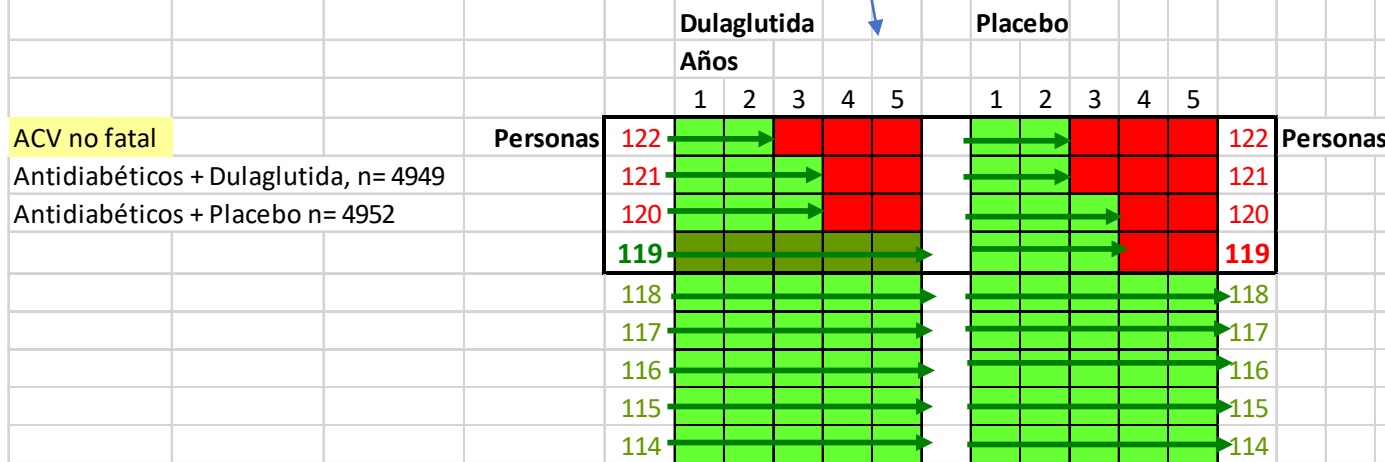




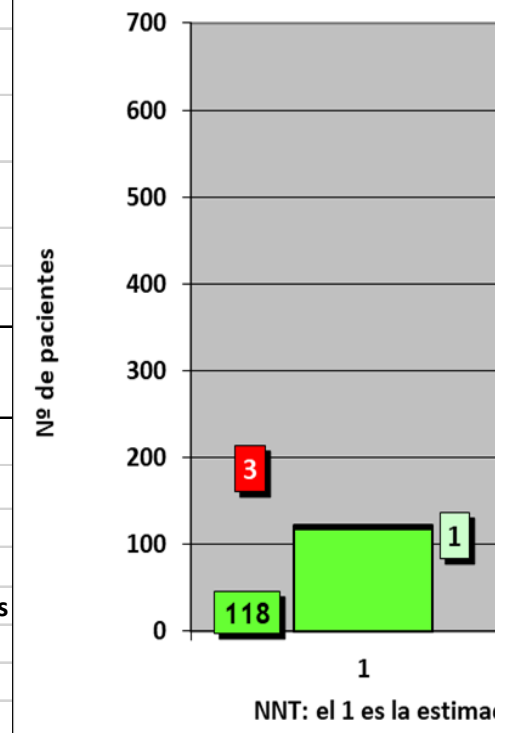
### Gráfico PtSLEv x Rg 1

NNT	122	3	1	118
años	años de los 122 del grupo Interv	años de los 122 del grupo Contr		
Resto de t sin éxito	0,05	7	10	
PtS por la intervención	0,03	603	600	
tS sin la intervención	4,92	610	610	
	5,00	610	610	
		595	590	
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	8,4	9,9		

NOTA: puede representarse llegando los 122 pacientes, a los 5 años



Regla del 1 para "ACV no fata con Dulaglutida durante 5 años par En el resto c



<b>Tabla 3: Efectos adversos (EA)</b>						
ECA REWIND, seguimiento 5,4 años	Nº eventos (%), Grupo Dulaglutida, n= 4949	Nº eventos (%), Grupo Placebo n= 4952	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 5,4 años	NNT (IC 95%) en 5,4 años	Potencia
EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente ("serious")	229/4949 (4,63%)	260/4952 (5,25%)	0,88 (0,74-1,05)	0,62% (-0,23% a 1,48%)	160 (-427 a 68)	29,84%
EA Gastrointestinal	2047/4949 (41,36%)	1687/4952 (34,07%)	1,21 (1,15-1,28)	-7,29% (-9,2% a -5,4%)	-14 (-11 a -19)	100%
EA Gastrointestinal Grave	120/4949 (2,42%)	127/4952 (2,56%)	0,95 (0,74-1,21)	0,14% (-0,48% a 0,76%)	715 (-209 a 132)	6,50%
EA Hepatico Grave	25/4949 (0,51%)	40/4952 (0,81%)	0,63 (0,38-1,03)	0,3% (-0,03% a 0,62%)	330 (-3316 a 160)	46,19%
EA Renal o Urinario Grave	84/4949 (1,7%)	93/4952 (1,88%)	0,9 (0,67-1,21)	0,18% (-0,35% a 0,71%)	553 (-288 a 142)	10,00%
Pancreatitis aguda	23/4949 (0,46%)	13/4952 (0,26%)	1,77 (0,9-3,49)	-0,2% (-0,44% a 0,05%)	-495 (-225 a 1857)	38,65%
Hipoglucemia grave	64/4949 (1,29%)	74/4952 (1,49%)	0,87 (0,62-1,21)	0,2% (-0,27% a 0,67%)	497 (-373 a 150)	13,43%
Cancer Medular Tiroides	1/4949 (0,02%)	0/4952 (0%)	-----	-0,02% (-0,1% a 0,07%)	-4949 (-1005 a 1352)	16,86%
Cancer Tiroides	7/4949 (0,14%)	3/4952 (0,06%)	2,33 (0,6-9,02)	-0,08% (-0,22% a 0,07%)	-1237 (-457 a 1340)	24,40%
Cancer de Pancreas	19/4949 (0,38%)	12/4952 (0,24%)	1,58 (0,77-3,26)	-0,14% (-0,37% a 0,1%)	-706 (-271 a 1030)	24,23%
Reacción Inmunologica	8/4949 (0,16%)	20/4952 (0,4%)	0,4 (0,18-0,91)	0,24% (0,01% a 0,45%)	413 (11083 a 220)	62,15%
Arritmia (Taquicardia supraventricular)	216/4949 (4,36%)	192/4952 (3,88%)	1,13 (0,93-1,36)	-0,49% (-1,27% a 0,3%)	-205 (-79 a 334)	22,96%
Abandono del tratamiento por EA	451/4949 (9,11%)	310/4952 (6,26%)	1,46 (1,27-1,67)	-2,85% (-3,9% a -1,8%)	-35 (-26 a -56)	99,96%



Tabla 4.1: Hoja de información al usuario (Fact Box)		
		
<b>REWIND (*):</b> Prevención de Eventos CV en pacientes DM2 con y sin Enfermedad CV, tras el tratamiento durante 5 años con antidiabéticos a los que se añade Dulaglutida frente a Placebo.		
Número esperable de Pacientes de 66 años (DE 7) con evento, durante 5 años de tratamiento y seguimiento con Dulaglutida frente a Placebo (**)		
	De cada 100 personas CON dulaglutida	De cada 100 personas SIN dulaglutida
<b>Beneficios (personas que padecen un evento)</b>		
Mortalidad por todas las causas	11	11
Mortalidad por causa cardiovascular	7	7
ACV fatal	0,6	0,6
ACV no fatal	2,6	3,5
<i>ACV no fatal y discapacitante</i>	1,6	2,2
IAM fatal	0,4	0,4
IAM no fatal	4	4
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	4	4
Hospitalización por angina inestable	2	2
<b>Daños añadidos (personas que padecen un evento)</b>		
Efectos adversos que amenazan la vida o el funcionamiento del paciente ("serious")	5	5
Efectos adversos gastrointestinales	41	34
Efectos adversos gastrointestinales graves	2	2
Arritmia (taquicardia arritmia supraventricular)	4	4
Efectos adversos que motivan abandono del tratamiento	9	6
Otros sin haberse atribuido al tratamiento	<b>similares</b>	
(*) Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo controlled trial. Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121-130.		
(**) Viñeta disponible en: <a href="http://evalmedicamento.weebly.com/vintildeetas/vineta-del-eca-rewind-prevencion-de-eventos-cv-en-pacientes-dm2-con-y-sin-enfermedad-cv-tras-el-tratamiento-durante-5-anos-con-antidiabeticos-a-los-que-se-ane-dulaglutida-frente-a-placebo-gersteine-et-al-2019">http://evalmedicamento.weebly.com/vintildeetas/vineta-del-eca-rewind-prevencion-de-eventos-cv-en-pacientes-dm2-con-y-sin-enfermedad-cv-tras-el-tratamiento-durante-5-anos-con-antidiabeticos-a-los-que-se-ane-dulaglutida-frente-a-placebo-gersteine-et-al-2019</a>		

Tabla 4.2: Hoja de información al usuario (Fact Box)		
		
<b>REWIND (*):</b> Prevención de Eventos CV en pacientes DM2 con y sin Enfermedad CV, tras el tratamiento durante 5 años con antidiabéticos a los que se añade Dulaglutida frente a Placebo.		
Número esperable en Pacientes de 66 años (DE 7) que permanecen sin evento, durante 5 años de tratamiento y seguimiento con Dulaglutida frente a Placebo (**)		
	De cada 100 personas CON dulaglutida	De cada 100 personas SIN dulaglutida
<b>Beneficios (personas que permanecen sin evento)</b>		
Mortalidad por todas las causas	89	89
Mortalidad por causa cardiovascular	93	93
ACV fatal	99,4	99,4
ACV no fatal	97,4	96,6
<i>ACV no fatal y discapacitante</i>	98,4	97,9
IAM fatal	99,6	99,6
IAM no fatal	96	96
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	96	96
Hospitalización por angina inestable	98	98
<b>Daños añadidos (personas que permanecen sin evento)</b>		
Efectos adversos que amenazan la vida o el funcionamiento del paciente ("serious")	995	995
Efectos adversos gastrointestinales	959	966
Efectos adversos gastrointestinales graves	998	998
Arritmia (taquicardia arritmia supraventricular)	996	996
Efectos adversos que motivan abandono del tratamiento	991	994
Otros sin haberse atribuido al tratamiento	<b>similares</b>	
(*) Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo controlled trial. Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121-130.		
(**) Viñeta disponible en: <a href="http://evalmedicamento.weebly.com/vintildeetas/vineta-del-eca-rewind-prevencion-de-eventos-cv-en-pacientes-dm2-con-y-sin-enfermedad-cv-tras-el-tratamiento-durante-5-anos-con-antidiabeticos-a-los-que-se-ane-dulaglutida-frente-a-placebo-gersteine-et-al-2019">http://evalmedicamento.weebly.com/vintildeetas/vineta-del-eca-rewind-prevencion-de-eventos-cv-en-pacientes-dm2-con-y-sin-enfermedad-cv-tras-el-tratamiento-durante-5-anos-con-antidiabeticos-a-los-que-se-ane-dulaglutida-frente-a-placebo-gersteine-et-al-2019</a>		

