

# Interpretació d'assajos clínics en seguretat cardiovascular

Dr. José Miguel González Clemente.  
Consultor. S. Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Parc Taulí. Sabadell.  
jmgonzalez@tauli.cat

SIMPOSI PRE-XXIIè CONGRÉS DE LA SCEN.  
Protecció cardiorenal en el pacient amb DM2,  
més enllà del control glucèmic

28 de Novembre de 2019



# Conflictos de interés

AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly,  
Menarini, Jansen, Merck Sharp & Dohme,  
Novo-Nordisk, Sanofi

# Interpretando.....

1. Lo aprendido del pasado
2. Y la FDA se preocupa del riesgo CV....
3. ... Y los demás también
4. Resumiendo

Lo aprendido del  
pasado

# Hipoglucemiantes: 1.922-2.019



1.995



1.995-Glimepirida

1.990-Acarbosa

1.986-Insulina humana (S. cereviase), gliclazida

1.982-Insulina humana (E. Coli)

1.961-Glibenclamida

1.957-Fenformina, metformina.

1.956-Carbutamida; tolbutamida.

1.950-Insulina NPH.

1.922-Insulina canina.



1.922

IAG  
Insulina humana  
Biguanidas  
Sulfonilureas  
Insulina animal

# Hipoglucemiantes: 1.922-2.019



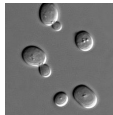
2.005



2.003-Insulina Glargina  
2.000-Insulina Aspart  
1.997-Rosiglitazona, Pioglitazona, Repaglinida  
1.996-Insulina Lispro

Análogos insulina lenta  
Glitazonas / Glinidas  
Análogos insulina rápida

1.995



1.995-Glimepirida  
1.990-Acarbosa  
1.986-Insulina humana (S. cereviase), gliclazida  
1.982-Insulina humana (E. Coli)  
1.961-Glibenclamida  
1.957-Fenformina, metformina.  
1.956-Carbutamida; tolbutamida.  
1.950-Insulina NPH.

IAG  
Insulina humana  
Biguanidas  
Sulfonilureas  
Insulina animal

1.922

1.922-Insulina canina.

# Hipoglucemiantes: 1.922-2.019



2.019-Semaglutida, Ertugliflozina  
2.016-Insulina Degludec, Glargina U-300, Alogliptina  
2.015-Canagliflozina, Empagliflozina  
2.014-Dulaglutide  
2.013-Dapagliflozina, Lixisenatide  
2.012-Exenatide LAR  
2.009-Vildagliptina, Liraglutide, Saxagliptina  
2.008-Sitagliptina  
2.006-Insulina Detemir, insulina Glulisina  
2.005-Exenatide

Nuevas insulinas basales  
ISGLT2  
IDDP4  
ARGLP1

2.005



2.003-Insulina Glargina  
2.000-Insulina Aspart  
1.997-Rosiglitazona, Pioglitazona, Repaglinida  
1.996-Insulina Lispro

Análogos insulina lenta  
Glitazonas / Glinidas  
Análogos insulina rápida

1.995



1.995-Glimepirida  
1.990-Acarbosa  
1.986-Insulina humana (S. cereviase), gliclazida  
1.982-Insulina humana (E. Coli)  
1.961-Glibenclamida  
1.957-Fenformina, metformina.  
1.956-Carbutamida; tolbutamida.  
1.950-Insulina NPH.

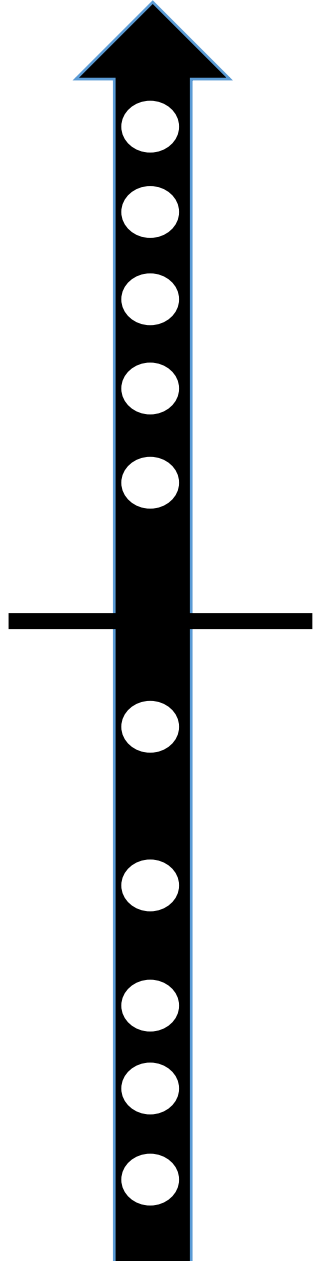
IAG  
Insulina humana  
Biguanidas  
Sulfonilureas  
Insulina animal



1.922

1.922-Insulina canina.

# Ensayos clínicos y RCV (1.961-11/2.019)



12/2.008

2.008-UKDPS(2). 2.008-ACCORD.  
2.008-ADVANCE. 2.009-VADT

2.005-PROactive. 2.005-Muraglitazar.  
2.007 -MA-Rosiglitazona

2.003-Steno-2, STOP-NIDDM

1.998-UKPDS.

1.969-UGDP

Ensayos de  
intensificación,  
multifactoriales o  
con acarbosa o  
glitazonas



# Ensayos clínicos y RCV (1.961-11/2.019)

2.017-ACE

2.016- IRIS, TOSCA.IT

2.015-EMPA-REG OUTCOMCES. 2.017-CANVAS. 2018-DECLARE

2.015-ELIXA. 2.016-LEADER, SUSTAIN-6. 2.017- EXSCCEL.  
2018-Harmony. 2019-REWIND, PIONEER-6

2.013-SAVOR-TIMI, EXAMINE. 2015-TECOS. 2018-CARMELINA. 2019-CAROLINA

2.012-ORIGIN. 2017-DEVOTE

## 12/2.008-Normas FDA

2.008-UKDPS(2). 2.008-ACCORD.

2.008-ADVANCE. 2.009-VADT

2.005-PROactive. 2.005-Muraglitazar.

2.007 -MA-Rosiglitazona

2.003-Steno-2, STOP-NIDDM

1.998-UKPDS.

1.969-UGDP

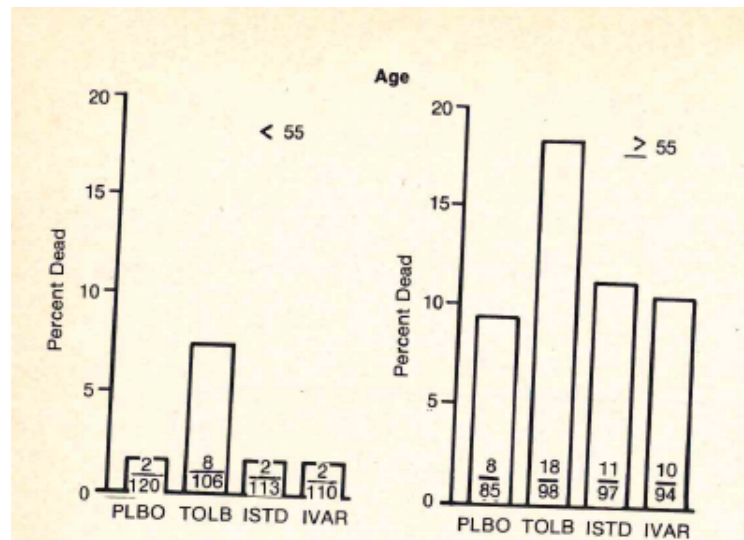
COVTs  
*(cardiovascular  
outcomes trials)*

Ensayos de  
intensificación,  
multifactoriales o  
con acarbosa o  
glitazonas

# UGDP: 1961-1969

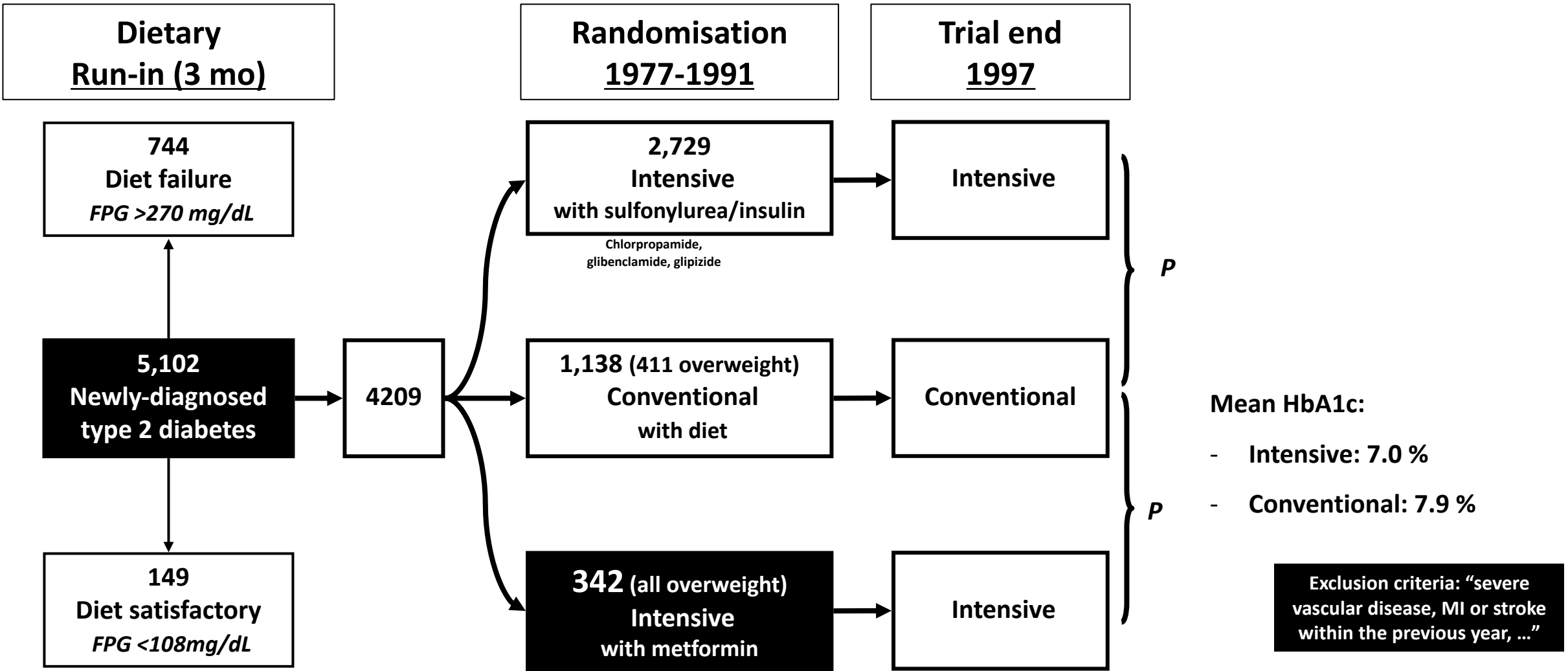
## Effects of Hypoglycemic Agents on Vascular Complications in Patients With Adult-Onset Diabetes

### III. Clinical Implications of UGDP Results



# 1.977

# UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study



Mean age 54 years (IQR 48-60)

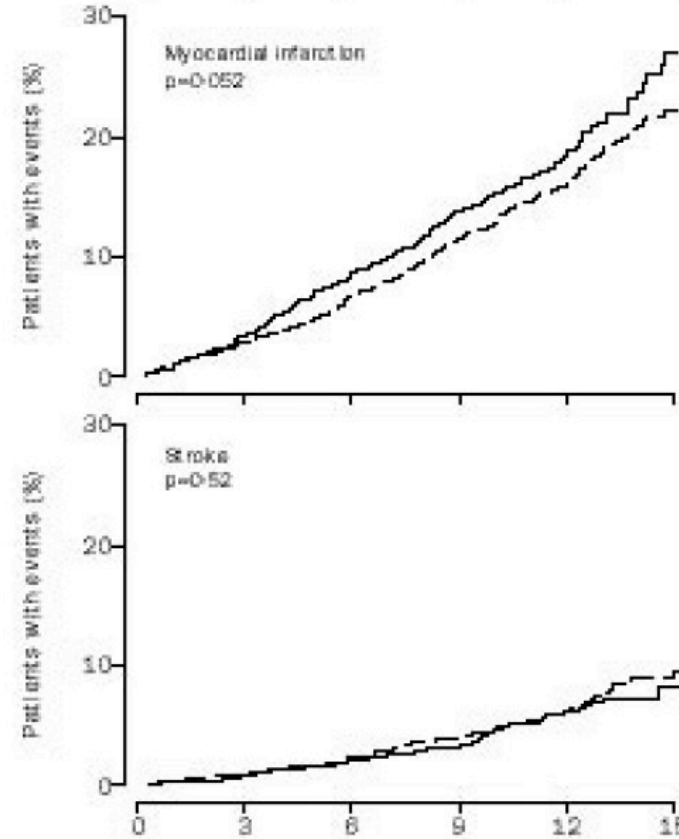
**Intensive. Aim: FPG < 108 mg/dL**

**Conventional. Aim: Best achievable FPG. with diet (add drugs if hyperglycemic symptoms or FPG > 270 mg/dL.**

# 1.998

## Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)

|   |        |     |     |      |       |      |              |  |  |
|---|--------|-----|-----|------|-------|------|--------------|--|--|
| <b>Death from peripheral vascular disease</b> | p=0.26 |     |     |      |       |      |              |  |  |
| Chlorpropamide (n=615)                        | 0      | 3   | 0   | 0.3  |       |      |              |  |  |
| Glibenclamide (n=615)                         | 2      | 3   | 0.2 | 0.3  | 0.60  | 0.62 | [0.06-6.56]  |  |  |
| Insulin (n=911)                               | 2      | 3   | 0.2 | 0.3  |       |      |              |  |  |
| <b>Amputation</b>                             | p=0.21 |     |     |      |       |      |              |  |  |
| Chlorpropamide (n=615)                        | 5      | 15  | 0.8 | 1.6  | 0.13  | 0.47 | [0.12-1.77]  |  |  |
| Glibenclamide (n=615)                         | 8      | 15  | 0.8 | 1.8  | 0.14  | 0.48 | [0.13-1.80]  |  |  |
| Insulin (n=911)                               | 15     | 15  | 1.5 | 1.6  | 0.50  | 0.55 | [0.37-2.45]  |  |  |
| <b>Death from renal disease</b>               | p=0.17 |     |     |      |       |      |              |  |  |
| Chlorpropamide (n=615)                        | 2      | 2   | 0.3 | 0.2  | 0.72  | 1.43 | [0.11-18.7]  |  |  |
| Glibenclamide (n=615)                         | 4      | 2   | 0.6 | 0.2  | 0.21  | 2.84 | [0.30-26.41] |  |  |
| Insulin (n=911)                               | 1      | 2   | 0.1 | 0.2  | 0.53  | 0.47 | [0.02-11.07] |  |  |
| <b>Renal failure</b>                          | p=0.60 |     |     |      |       |      |              |  |  |
| Chlorpropamide (n=615)                        | 6      | 8   | 0.9 | 0.8  | 0.88  | 1.09 | [0.27-4.37]  |  |  |
| Glibenclamide (n=615)                         | 4      | 8   | 0.6 | 0.8  | 0.59  | 0.72 | [0.15-3.50]  |  |  |
| Insulin (n=911)                               | 5      | 8   | 0.5 | 0.8  | 0.38  | 0.61 | [0.14-2.64]  |  |  |
| <b>Retinal photocoagulation</b>               | p=0.54 |     |     |      |       |      |              |  |  |
| Chlorpropamide (n=615)                        | 55     | 101 | 9.7 | 11.2 | 0.11  | 0.77 | [0.50-1.18]  |  |  |
| Glibenclamide (n=615)                         | 45     | 101 | 7.1 | 11.2 | 0.066 | 0.63 | [0.40-1.00]  |  |  |
| Insulin (n=911)                               | 72     | 101 | 7.6 | 11.2 | 0.083 | 0.67 | [0.45-0.99]  |  |  |
| <b>Vitreous haemorrhage</b>                   | p=0.28 |     |     |      |       |      |              |  |  |
| Chlorpropamide (n=615)                        | 8      | 10  | 1.2 | 1.1  | 0.79  | 1.44 | [0.34-3.86]  |  |  |
| Glibenclamide (n=615)                         | 5      | 10  | 0.8 | 1.1  | 0.56  | 0.73 | [0.18-2.98]  |  |  |
| Insulin (n=911)                               | 5      | 10  | 0.5 | 1.1  | 0.17  | 0.48 | [0.12-1.98]  |  |  |
| <b>Blind in one eye</b>                       | p=0.60 |     |     |      |       |      |              |  |  |
| Chlorpropamide (n=615)                        | 21     | 36  | 3.3 | 3.9  | 0.52  | 0.84 | [0.41-1.70]  |  |  |
| Glibenclamide (n=615)                         | 15     | 36  | 2.3 | 3.9  | 0.56  | 0.61 | [0.27-1.34]  |  |  |
| Insulin (n=911)                               | 25     | 36  | 3.0 | 3.9  | 0.25  | 0.75 | [0.39-1.43]  |  |  |
| <b>Cataract extraction</b>                    | p=0.28 |     |     |      |       |      |              |  |  |
| Chlorpropamide (n=615)                        | 33     | 70  | 5.2 | 7.7  | 0.051 | 0.67 | [0.38-1.15]  |  |  |
| Glibenclamide (n=615)                         | 44     | 70  | 6.9 | 7.7  | 0.43  | 0.91 | [0.55-1.50]  |  |  |
| Insulin (n=911)                               | 50     | 70  | 5.2 | 7.7  | 0.37  | 0.68 | [0.42-1.10]  |  |  |
| <b>Death from hyperglycaemia</b>              | n/a    |     |     |      |       |      |              |  |  |
| Chlorpropamide (n=615)                        | 0      | 1   | 0   | 0.1  |       |      |              |  |  |
| Glibenclamide (n=615)                         | 0      | 1   | 0   | 0.1  |       |      |              |  |  |
| Insulin (n=911)                               | 0      | 1   | 0   | 0.1  |       |      |              |  |  |
| <b>Death from hypoglycaemia</b>               | p=0.51 |     |     |      |       |      |              |  |  |
| Chlorpropamide (n=615)                        | 0      | 0   | 0   | 0    |       |      |              |  |  |
| Glibenclamide (n=615)                         | 0      | 0   | 0   | 0    |       |      |              |  |  |
| Insulin (n=911)                               | 1      | 0   | 0.1 | 0    |       |      |              |  |  |
| <b>Fatal accident</b>                         | p=0.20 |     |     |      |       |      |              |  |  |
| Chlorpropamide (n=615)                        | 0      | 2   | 0   | 0.2  | 0.79  | 0.72 | [0.03-16.66] |  |  |
| Glibenclamide (n=615)                         | 1      | 2   | 0.2 | 0.2  | 0.46  | 1.68 | [0.20-17.55] |  |  |
| Insulin (n=911)                               | 4      | 2   | 0.4 | 0.2  |       |      |              |  |  |
| <b>Death from cancer</b>                      | p=0.64 |     |     |      |       |      |              |  |  |
| Chlorpropamide (n=615)                        | 36     | 46  | 5.4 | 4.8  | 0.61  | 1.12 | [0.63-1.99]  |  |  |
| Glibenclamide (n=615)                         | 25     | 46  | 4.4 | 4.8  | 0.68  | 0.91 | [0.49-1.67]  |  |  |
| Insulin (n=911)                               | 45     | 46  | 4.6 | 4.8  | 0.78  | 0.94 | [0.55-1.62]  |  |  |
| <b>Death from any other specific cause</b>    | p=0.52 |     |     |      |       |      |              |  |  |
| Chlorpropamide (n=615)                        | 21     | 27  | 3.2 | 3.8  | 0.74  | 1.10 | [0.52-2.33]  |  |  |
| Glibenclamide (n=615)                         | 14     | 27  | 2.1 | 3.8  | 0.37  | 0.75 | [0.32-1.74]  |  |  |
| Insulin (n=911)                               | 27     | 27  | 2.7 | 3.8  | 0.66  | 0.55 | [0.47-1.52]  |  |  |
| <b>Death from unknown cause</b>               | p=0.15 |     |     |      |       |      |              |  |  |
| Chlorpropamide (n=615)                        | 6      | 2   | 0.9 | 0.2  | 0.058 | 4.26 | [0.52-34.92] |  |  |
| Glibenclamide (n=615)                         | 4      | 2   | 0.6 | 0.2  | 0.20  | 2.91 | [0.31-27.05] |  |  |
| Insulin (n=911)                               | 2      | 2   | 0.2 | 0.2  | 0.98  | 0.56 | [0.07-12.63] |  |  |



IM=IMf + IMnf +  
Muerte súbita  
(p=0,052)

AVC=AVCf + AVCnf  
(p=0,72)

### Aggregate end points:

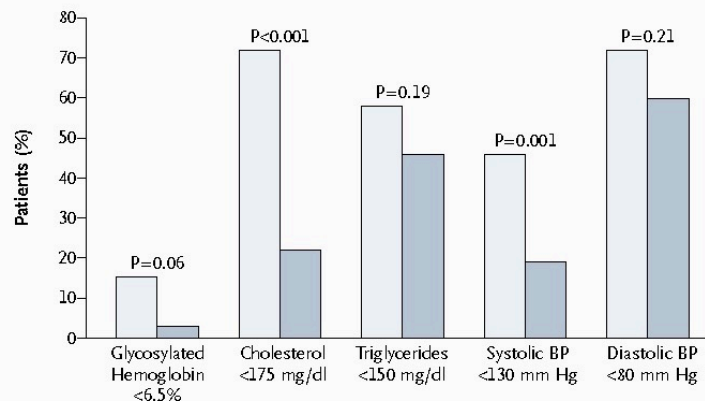
- Any diabetes related end point (sudden death, death from hyperglycaemia or hypoglycaemia, fatal or non-fatal myocardial infarction, angina, heart failure, stroke, renal failure, amputation [of at least one digit], vitreous haemorrhage, retinopathy requiring photocoagulation, blindness in one eye, or cataract extraction). **HR: 0.88 (0.78-0.99)**
- Any diabetes related death (death from myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease, renal disease, hyper or hypoglycaemia, sudden death). HR: 0,90 (0,73-1,11)
- All cause mortality HR: 0,90 (0,78-1,03)

# 2.003

## Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes

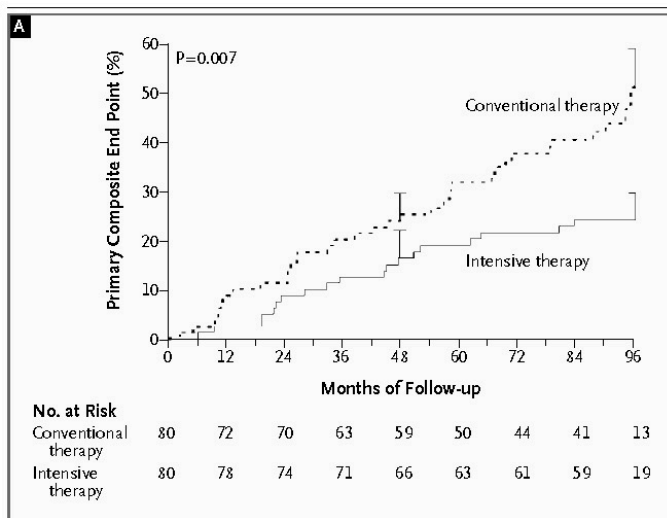
ECA abierto; intensificado IMF (N=80) / Convencional IMF (N=80)

- DM2+microalbuminuria. Edad: 55,1 a. IMC aprox. 30. HbA1c: 8,6 %. Md seguimiento: 7,8 a



**OP1: MACE-3, revascularización, amputación.  
HR: 0,47 (0,24-0,73)**

- Nefropatía: HR: **0,39** (0,17-0,87)
- Retinopatía: HR: **0,42** (0,21-0,86)
- Neuropatía autonómica: HR: **0,37** (0,18-0,79)



Tras 7,8 a de intervención: todos a intensificado y seguimiento: A los 21,2 a desde el inicio (Diabetologia 2016; 59:2298-2307):

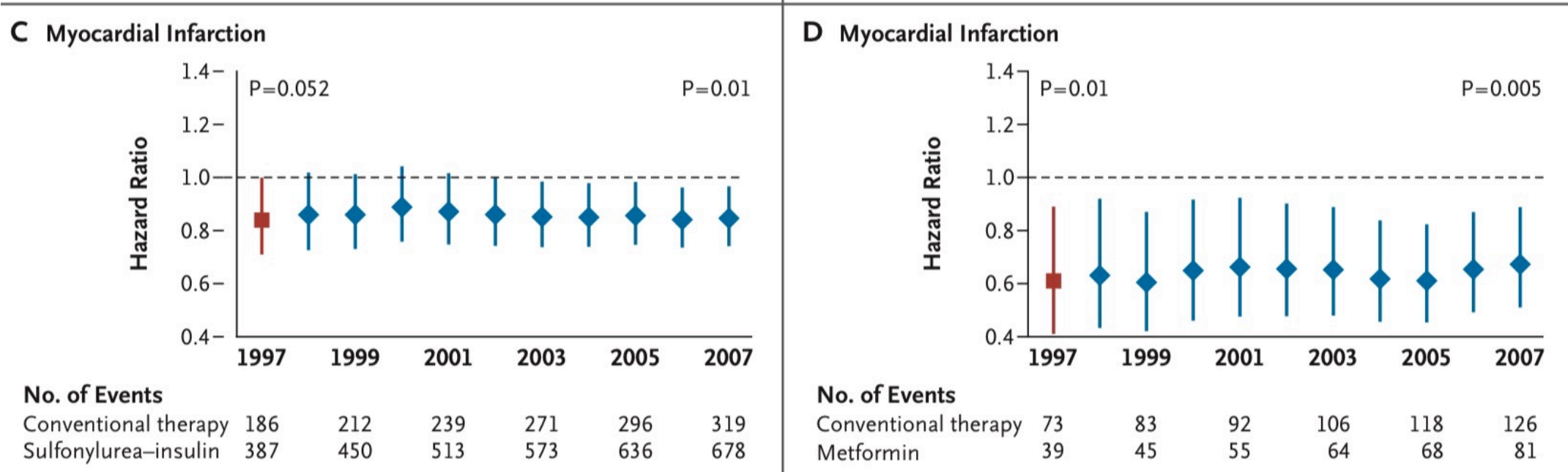
- MT: HR: 0,55 (0,36-0,83)
- Md años de vida ganados: 7,9 (8,1 antes primer evento CV)
- No diferencias en neuropatía periférica

# 2.008

## 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D.,  
David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P.

**N publicaciones 1.998/2.008: 4.209/2.628 (pérdidas: 38 %)**



**Su-unsulina.  
IM: -15 % (p=0,01)**

**Metformina:  
IM: -33 % (p=0,005)**

# 2.008

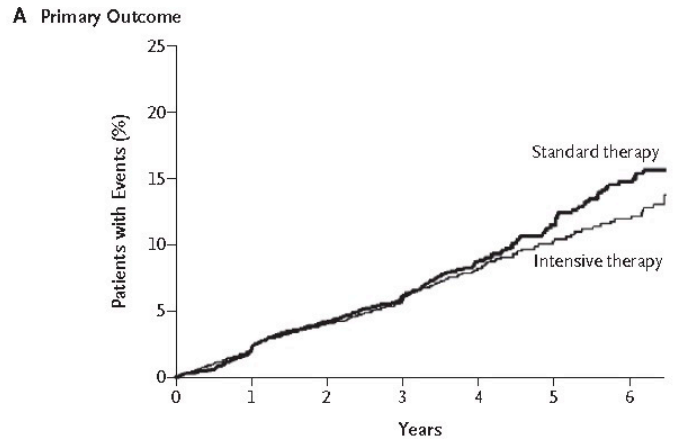
## Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group\*

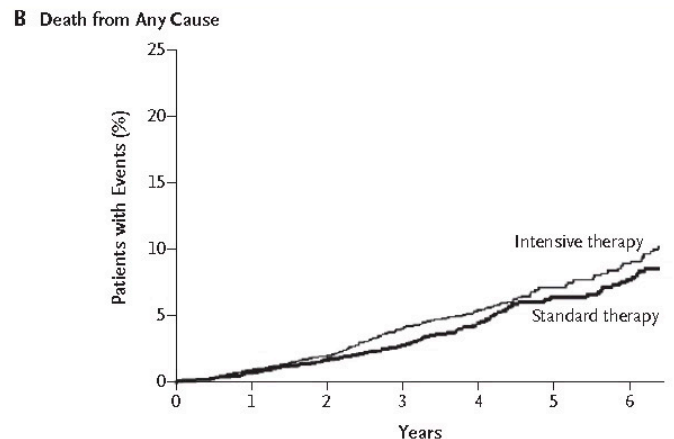
### ACCORD:

ECA: Intensivo (HbA1c < 6 %)/estándar (HbA1c: 7,0-7,9 %)

- N=10.251 (edad media 62 a; Md HbA1c: 8,1; 38 % ECV previa)
- OP1= *MACE-3* HR: 0,90 (0,78-1,04)



| No. at Risk       | 0    | 1    | 2    | 3    | 4    | 5   | 6   |
|-------------------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| Intensive therapy | 5128 | 4843 | 4390 | 2839 | 1337 | 475 | 448 |
| Standard therapy  | 5123 | 4827 | 4262 | 2702 | 1186 | 440 | 395 |



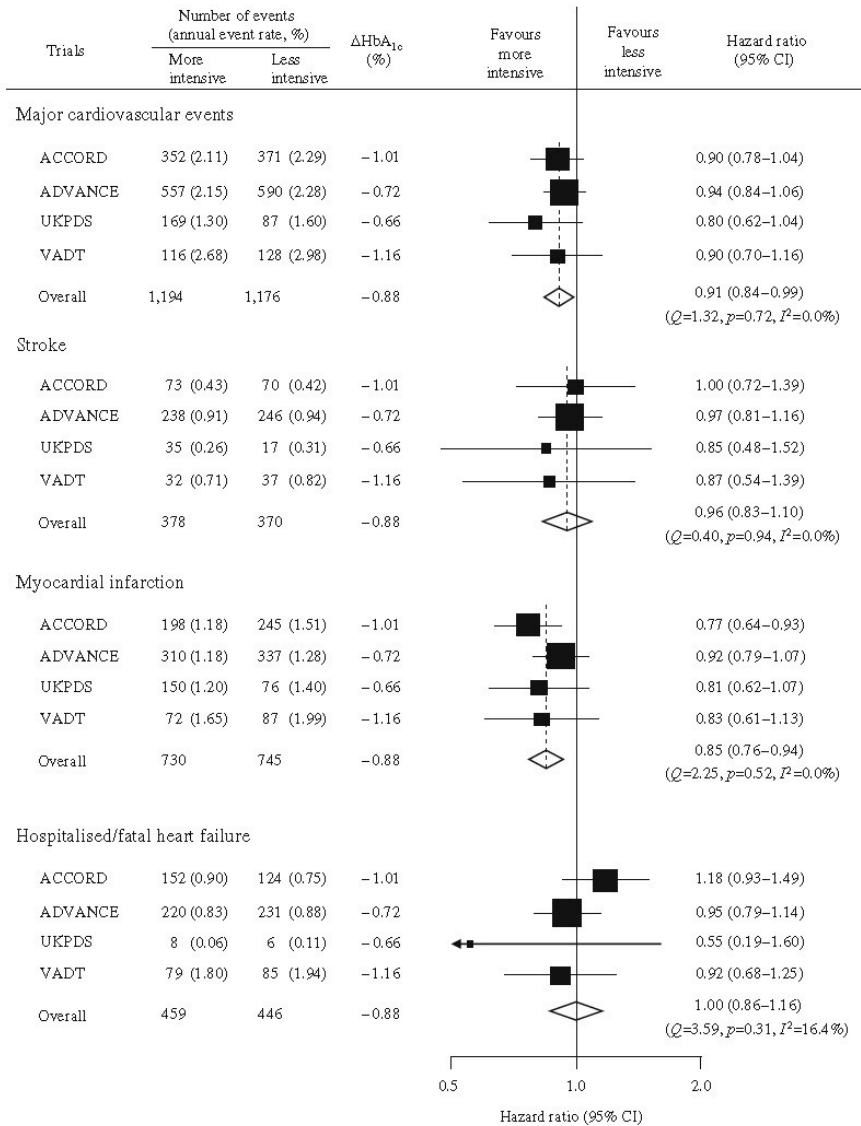
| No. at Risk       | 0    | 1    | 2    | 3    | 4    | 5   | 6   |
|-------------------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| Intensive therapy | 5128 | 4972 | 4803 | 3250 | 1748 | 523 | 506 |
| Standard therapy  | 5123 | 4971 | 4700 | 3180 | 1642 | 499 | 480 |

- Se suspende tras 3,5 a de seguimiento medio por aumento de la MT: HR: 1,22 (1,01-1,46)

- Más frecuencia de hipoglucemia grave y de aumento de peso en el grupo con tratamiento intensivo

# 2.009

## Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes



MA: UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT

**MACE-3 (MCV, IMnf, AVCnf) HR: 0,91 (0,84-0,99)**

AVC: HR: 0,96 (0,83-1,10)

**IM: HR: 0,85 (0,76-0,94)**

IC: Hosp. o muere: HR: 1,00 (0,56-1,16)



# 2007

## Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes

**Table 4.** Rates of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes.

| Study                                   | Rosiglitazone Group<br><i>no. of events/total no. (%)</i> | Control Group<br><i>no. of events/total no. (%)</i> | Odds Ratio<br>(95% CI) | P Value |
|---|---|---|------------------------|---------|
| <b>Myocardial infarction</b>            |   |   |                        |         |
| Small trials combined                   | 44/10,285 (0.43)  | 22/6106 (0.36)                                      | 1.45 (0.88–2.39)       | 0.15    |
| DREAM                                   | 15/2,635 (0.57)   | 9/2634 (0.34)                                       | 1.65 (0.74–3.68)       | 0.22    |
| ADOPT                                   | 27/1,456 (1.85)   | 41/2895 (1.42)                                      | 1.33 (0.80–2.21)       | 0.27    |
| Overall                                 |   |   | 1.43 (1.03–1.98)       | 0.03    |
| <b>Death from cardiovascular causes</b> |   |   |                        |         |
| Small trials combined                   | 25/6,845 (0.36)   | 7/3980 (0.18)                                       | 2.40 (1.17–4.91)       | 0.02    |
| DREAM                                   | 12/2,635 (0.46)   | 10/2634 (0.38)                                      | 1.20 (0.52–2.78)       | 0.67    |
| ADOPT                                   | 2/1,456 (0.14)  | 5/2895 (0.17)                                       | 0.80 (0.17–3.86)       | 0.78    |
| Overall                                 |   |   | 1.64 (0.98–2.74)       | 0.06    |

### Rosiglitazona

- MA 42 ECAs, DM2, con datos sobre IM y MCV , > 24 s, grupo control que no recibe Rosi

- IM: OR: 1,43 (i,03-1,98)
- MCV: OR: 1,64 (0,98-2,74)

Y la FDA se  
preocupa del  
riesgo CV

# 2.008

## Guidance for Industry

### Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes

Ensayos F2 y F3 de suficiente tamaño y duración para permitir la evaluación del RCV y facilitar su meta-análisis. Los eventos CV deberían incluir: MCV, IM y AVC (otros: hospitalización por SCA o por IC, revascularización urgente)

Adjudicación independiente eventos CV

Al menos 2 años de seguimiento

Límite superior del IC95% (bilateral) de la diferencia entre grupos (MA o *Cardiovascular Outcome trial* –CVOT–)

< 1,0

< 1,3

< 1,8

< 1,0: Límite superioridad

≥ 1,8: No autorización

≥ 1,3 - <1,8: Límite pre-marketing (temporal)

≥ 1,0- < 1,3 Límite aceptable de seguridad CV (necesario)

....Y los demás  
también

# CVOTs

| Ensayo            | Hipoglucemiante                |
|-------------------|--------------------------------|
| DECLARE           | Dapagliflozina                 |
| CANVAS            | Canagliflozina                 |
| EMPA-REG          | Empagliflozina                 |
| <b>PIONEER-6*</b> | <b>Semaglutida oral diaria</b> |
| REWIND            | Dulagluida                     |
| Harmony           | Albiglutida                    |
| EXSCEL            | Exenatida LAR                  |
| SUSTAIN-6         | Semaglutida semanal            |
| LEADER            | Liraglutida                    |
| <b>ELIXA*</b>     | <b>Lixisenatida</b>            |
| <b>CAROLINA*</b>  | <b>Linagliptina</b>            |
| CARMELINA         | Linaglipina                    |
| TECOS             | Sitagliptina                   |
| <b>EXAMINE*</b>   | <b>Alogliptina</b>             |
| SAVOR             | Saxagliptina                   |

# Interpretando los CVOTs .....

1. No inferioridad/superioridad. PP. ITT
2. Tamaño muestral
3. Criterios de inclusión
4. Período de run-in
5. Intervenciones. Aleatorización. Enmascaramientos
6. Seguimiento. Exposición
7. Objetivo primario. Análisis de sensibilidad y de subgrupos
8. Diseño adaptativo
9. Objetivos secundarios y exploratorios
10. Evaluación de efectos adversos

Antes que nada: Todos los análisis deben pre-especificarse en el *SAP (Statistic Analysis Plan)*; evitar análisis *post hoc*

# 1

No inferioridad/Superioridad.  
Población por protocolo (PP) o  
por intención de tratar (ITT)

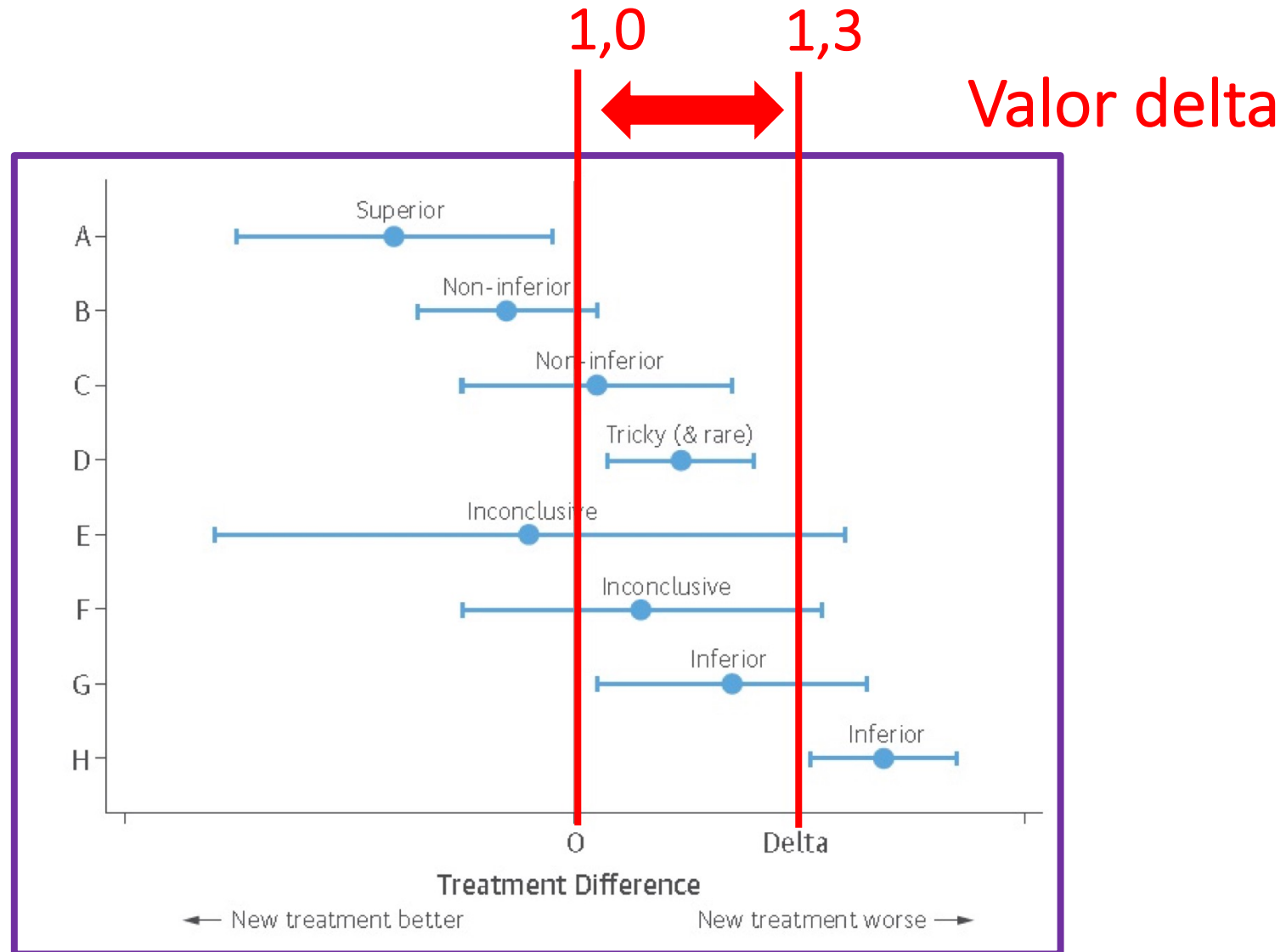


# CVOTs: ¿ No inferioridad o superioridad ?

| EEnsayo   | Objetivo inicial              |
|-----------|-------------------------------|
| DECLARE   | No inferioridad               |
| CANVAS    | No inferioridad (HR <1,5-1,3) |
| EMPA-REG  | No inferioridad (HR <1,8-1,3) |
| REWIND    | Superioridad                  |
| Harmony   | No inferioridad               |
| EXSCEL    | No inferioridad               |
| SUSTAIN-6 | No inferioridad (HR < 1,8)    |
| LEADER    | No inferioridad               |
| CARMELINA | No inferioridad               |
| TECOS     | No inferioridad               |
| SAVOR     | No inferioridad               |

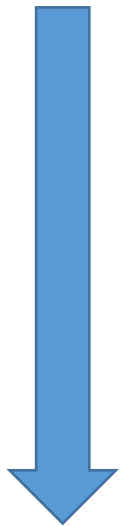
Todos los CVOTs han mostrado no inferioridad, y algunos superioridad

# CVOTs: No inferioridad: Posibles resultados



# CVOTs: No inferioridad frente a superioridad

Hipótesis de inferioridad



Hipótesis de superioridad

La “no inferioridad” no puede establecerse con la ausencia de diferencias significativas entre tratamientos en un estudio de superioridad

Tampoco puede establecerse con un meta-análisis de múltiples pequeños estudios (con escasa potencia, p.e. de  $n < 800$ ) que no muestre diferencias significativas

# CVOTs: Poblaciones de análisis

| <b>Análisis por protocolo (PP) O<br/>“<i>As treated</i>”</b> | <b>Análisis por intención de tratar<br/>(<i>intention-to-treat</i> –ITT–)</b>   |
|--|---|
| Se excluyen todos los que no acaban el tratamiento asignado  | Se analizan todos los pacientes según su tratamiento asignado (lo cumplan o no) |
|  | Diluiría cualquier efecto del fármaco, favoreciendo la no inferioridad          |

Se deberían hacer los dos tipos para confirmar congruencia

2

Tamaño muestral

# Tipos de error estadístico

Error tipo II (beta): "El fármaco X NO aumenta el riesgo de IAM" (pero lo hace)  
(FALSO NEGATIVO)

Error tipo I (alfa): "El fármaco X aumenta el riesgo de IAM"  
(pero no lo hace)  
(FALSO POSITIVO)

Potencia = 1 - error tipo II

# CVOTs: Factores que condicionan el tamaño muestral

A MÁS tasa eventos  
grupo control, MENOS  
tamaño

A MÁS reducción  
RA, MENOS tamaño

Tamaño  
muestral

A MÁS error alfa,  
MENOS tamaño  
*Suele ser 0,05 bilateral*

A MÁS delta,  
MENOS tamaño

A MÁS potencia,  
MÁS tamaño

Depende el número total  
de eventos : *event-driven*  
*(suelen ser > 700 para HR*  
*de 1,3)*

*Pasar el HR de 1,25 a 1,1 aumenta > 6  
veces el tamaño (> 50000 pacientes)*

# CVOT: Número de eventos

| Ensayo         | Eventos previstos | Evento observados |
|----------------|-------------------|-------------------|
| DECLARE (MACE) | 1390              | 1559              |
| CANVAS         | 688               | 1011              |
| EMPA-REG       | 691               | 722               |
| REWIND         | 1200              | 1257              |
| Harmony        | 611               | 776               |
| EXSCEL         | 1360              | 1744              |
| SUSTAIN-6      | 122               | 254               |
| LEADER         | 611               | 1302              |
| CARMELINA      | 611               | 854               |
| TECOS          | 1300              | 1690              |
| SAVOR          | 1040              | 1222              |



# 3

## Criterios de inclusión

# CVOT: Criterios inclusión

| Característica   | Valor mínimo       | Valor máximo                     |
|--|--------------------|----------------------------------|
| Edad (media, años)   | 61 (TECOS)         | 66,2 (REWIND)                    |
| Sexo (% mujeres)   | 26 (SAVOR)         | 46,2 (REWIND)                    |
| HbA1c inicio (%)   | 7,3 (REWIND)       | 8,7 (Harmony, SUSTAIN-6, LEADER) |
| FG < 60 mg/min/1,73 m <sup>2</sup>   | 7 (DECLARE)        | 62,9 (CARMELINA)                 |
| Sin ECV previa<br>(Prevención primaria)                                    | 0 (Harmony, TECOS) | 69 (REWIND)                      |
| .....  |                    |                                  |
| .....  |                    |                                  |
|  |                    |                                  |
| Eventos objetivo primario del grupo control<br>(%/año = 100 pacientes-año) | 2,4 (DECLARE)      | 5,9 (Harmony)                    |

# CVOT: Los criterios de prevención primaria dependen del estudio

## Prevención primaria DECLARE:

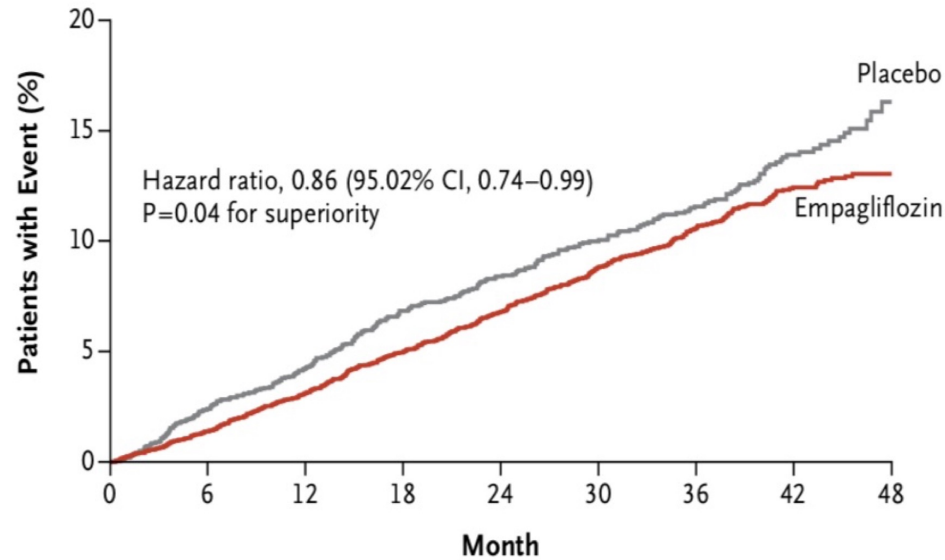
- Varón  $\geq 50$  a. o mujer  $\geq 60$  a
- + HTA, DISLIPEMIA (LDL  $> 130$  mg/dL o con hipolipemiantes) o TABAQUISMO activo

## Prevención primaria CANVAS:

- Edad  $\geq 50$  a.
- + al menos dos: DURACIÓN DM2  $\geq 10$  a., TAS  $> 140$  mm Hg (con 1 o 2 antihipertensivos), TABAQUISMO activo, MICRO O MACROALBUMIURIA o HDL  $< 38,7$  mg/dL

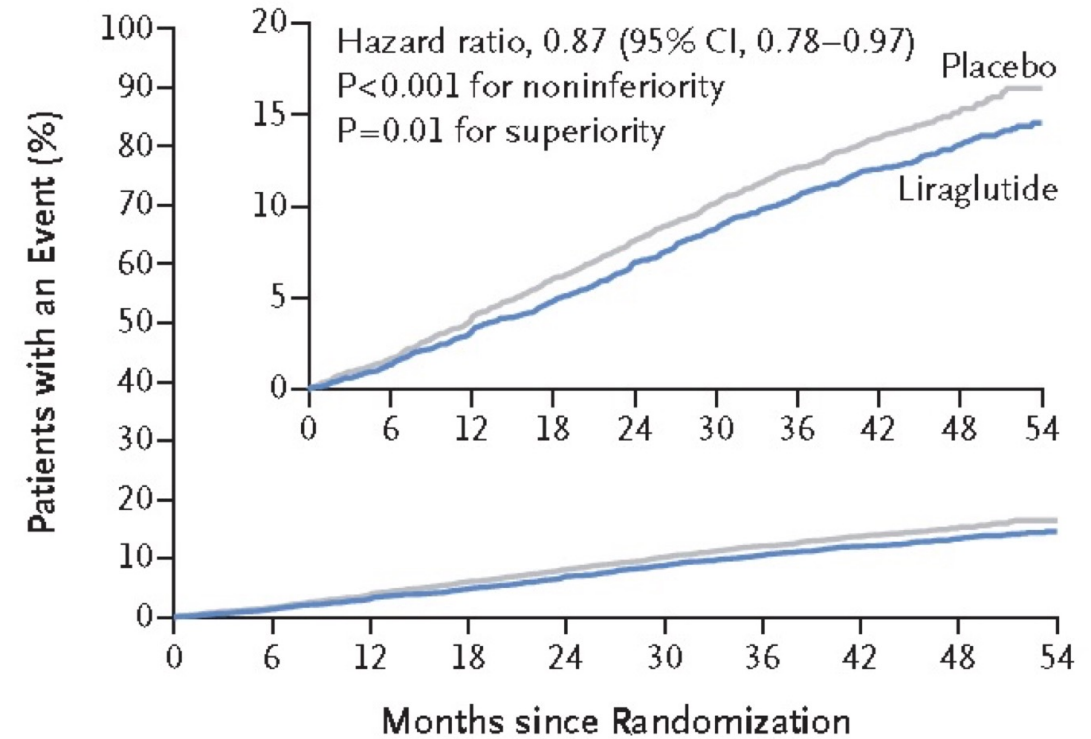
# CVOTs: Evolución temporal (Curvas Kaplan-Meier)

A Primary Outcome



**EMPA-REG: MACE-3**

A Primary Outcome



**LEADER: MACE-3**

4

Período de *run-in*

# CVOTs: Período de *run-in*

1. Precede a la aleatorización
2. Objetivo: confinar el estudio a los que puedan cumplir con la toma del placebo o del fármaco activo
3. Si existe, mejora la adherencia al tratamiento y su tolerabilidad, aunque disminuye la generalización de resultados (validez externa)

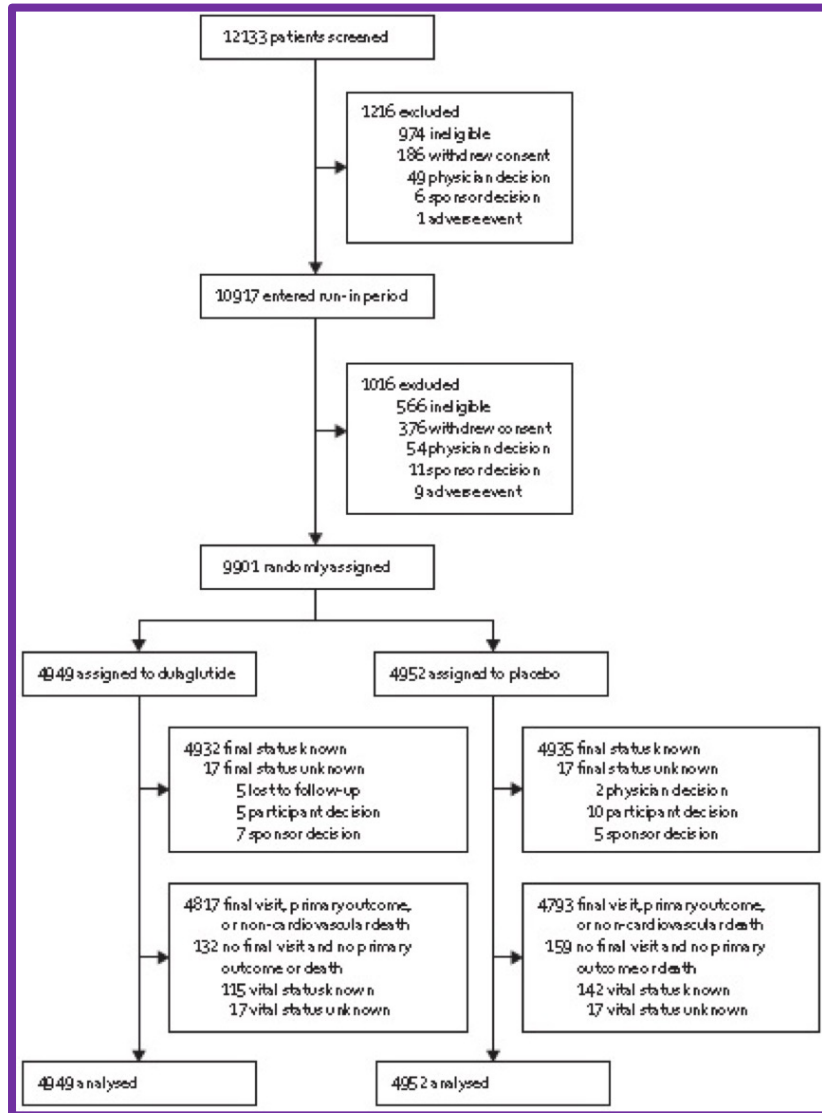
# CVOTs: *Run-in* en el REWIND (3 semanas)

Inicio *run-in*: n= 10917

Final *run-in*: n = 9901

Causa de las pérdidas:

- Desconocida: 566
- Retirada consentimiento: 376
- Decisión del médico: 54
- Decisión del sponsor: 11
- Efectos adversos: 9



# 5

Intervenciones. Aleatorización.  
Enmascaramiento.



# CVOTs: Diseño

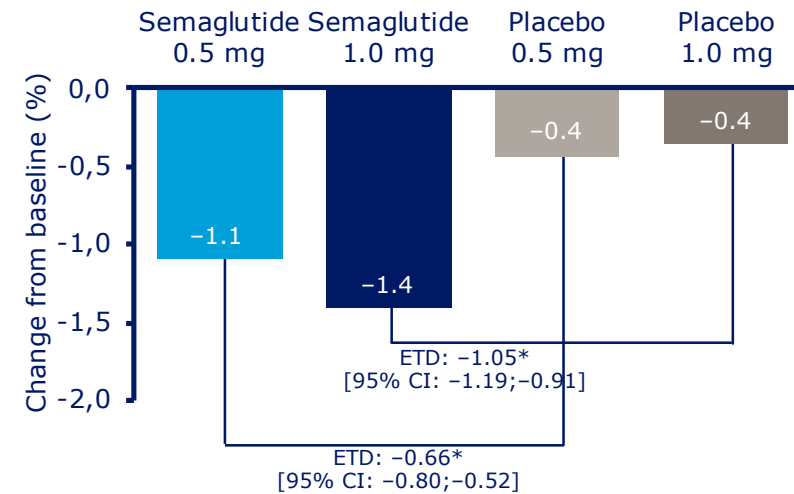
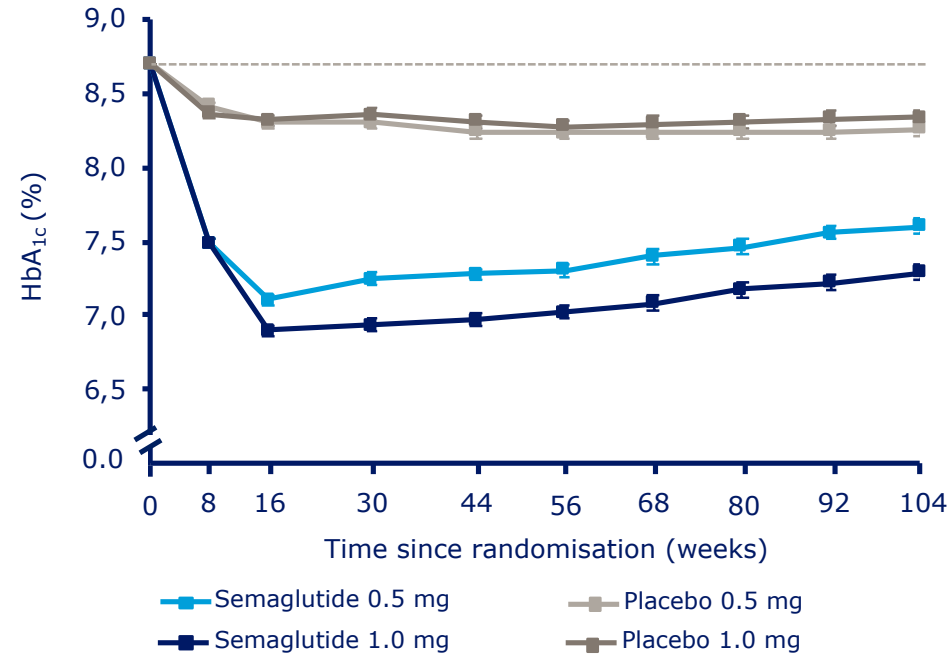
| EEnsayo   | Diseño                             |
|-----------|------------------------------------|
| DECLARE   | Aleatorizado, doble ciego, placebo |
| CANVAS    | Aleatorizado, doble ciego, placebo |
| EMPA-REG  | Aleatorizado, doble ciego, placebo |
| REWIND    | Aleatorizado, doble ciego, placebo |
| Harmony   | Aleatorizado, doble ciego, placebo |
| EXSCEL    | Aleatorizado, doble ciego, placebo |
| SUSTAIN-6 | Aleatorizado, doble ciego, placebo |
| LEADER    | Aleatorizado, doble ciego, placebo |
| CARMELINA | Aleatorizado, doble ciego, placebo |
| TECOS     | Aleatorizado, doble ciego, placebo |
| SAVOR     | Aleatorizado, doble ciego, placebo |

En todos: se añade placebo o fármaco activo a su tratamiento habitual, buscando el equilibrio glucémico (*glycemic equipoise*)

# CVOTs: *Glycemic equipoise?*: HbA1c siempre más alta en el grupo placebo

## SUSTAIN 6

Overall mean at baseline: 8.7%



Data are estimated mean  $\pm$  standard error of the mean based on in-trial data for scheduled visits from the full analysis set, analysed by a mixed model for repeated measures with treatment group (semaglutide 0.5 and 1.0 mg and corresponding placebo doses) and stratification (9 levels) as fixed factors and the corresponding baseline value as a covariate, all nested within visit. \* $p < 0.0001$ . CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference.

Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.

# CVOTs: Aleatorización

| Methods of randomization | Methods of randomization |  |
|--------------------------|--------------------------|--|
| Simple randomization     | Simple randomization     | Like coin tossing, with no connection between allocations. May lead to treatment imbalance in numbers or key patient factors.  |
| Random permuted blocks   | Random permuted blocks   | Treatment numbers are equal after each block of patients. Order of treatments within each block is random. Block sizes may vary to avoid predictability if trial not double-blinded.   |
| Stratification           | Stratification           | Aims to ensure balance for key patient factors across treatment groups. Each combination of factors (e.g., center and sex) has its own random permuted blocks. Must avoid overstratification (e.g., 4 binary factors – 16 strata), which may introduce imbalances. |
| Minimization             | Minimization             | A dynamic approach. Each treatment allocation is done to achieve the best balance across several patient factors.  |
| Unequal randomization    | Unequal randomization    | Can allocate more patients on new treatment (e.g., 2:1 ratio). Increases knowledge of new treatment and may enhance investigator/patient enthusiasm. Requires more patients.   |

Todos los participantes tienen la misma probabilidad de incluirse en un grupo u otro.  
Garantiza el equilibrio entre grupos de todas las variables (conocidas o no) que puedan afectar los resultados

6

Seguimiento. Exposición

# CVOT: Seguimiento y exposición

| Ensayo    | Paciente aleatorizados (n) | Mediana seguimiento (años) | No Finalizaan con el tratamiento (%) | Seguimiento (pacientes-año) |
|-----------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| DECLARE   | 17160                      | 4,2                        | 23                                   | 69.547                      |
| CANVAS    | 10142                      | 3,6                        | 30                                   |                             |
| EMPA-REG  | 7020                       | 3,1                        | 25                                   |                             |
| REWIND    | 9901                       | 5,4                        | 27                                   |                             |
| Harmony   | 9463                       | 1,6                        | 26                                   |                             |
| EXSCEL    | 14752                      | 3,2                        | 44                                   |                             |
| SUSTAIN-6 | 3297                       | 2,1                        | 20                                   |                             |
| LEADER    | 9340                       | 3,8                        | 20                                   |                             |
| CARMELINA | 6979                       | 2,2                        | 26                                   |                             |
| TECOS     | 14671                      | 3                          | 23                                   |                             |
| SAVOR     | 16492                      | 2,1                        | 19                                   |                             |

7

Objetivo primario. Análisis de sensibilidad y de subgrupos

# CVOTs: Objetivo primario: tiempo hasta el primer *MACE*\*

| Ensayo    | Objetivo primario |
|-----------|-------------------|
| DECLARE   | Co-primario       |
| CANVAS    | MACE-3            |
| EMPA-REG  | MACE-3            |
| REWIND    | MACE-3            |
| Harmony   | MACE 3            |
| EXSCEL    | MACE-3            |
| SUSTAIN-6 | MACE-3            |
| LEADER    | MACE-3            |
| CARMELINA | MACE-3            |
| TECOS     | MACE-4            |
| SAVOR     | MACE-3            |

MACE-3: Mortalidad CV (MCV) o infarto no fatal (IMnf) o accidente vasculocerebral no fatal (AVCnf)

MACE-4: MACE-3 o hospitalización por angor inestable (HAI)

Co-primario:

- MACE-3
- MCV o hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC)

\*Modelo de regresión de Cox.

# CVOTs: Objetivo primario: Formas de medirlo

1. Reducción de riesgo relativo (RRR) asumiendo que la *Hazard Ratio* (HR) es similar al riesgo relativo (RR)
2. Reducción de riesgo absoluto (RRA)
3. *Number needed-to-treat (NNT)*: NNT NO es la inversa de la RRA en un modelo de regresión de Cox



# CVOTs con objetivo primario que cumple superioridad (*Hazard Ratio*, IC 95 %)

| Ensayo            | Límite inferior | Estimación puntual | Límite superior |
|-------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| DECLARE (MCV+HIC) | 0,73            | 0,83               | 0,95            |
| CANVAS            | 0,75            | 0,86               | 0,97            |
| EMPA-REG          | 0,74            | 0,86               | 0,99            |
| REWIND            | 0,79            | 0,88               | 0,99            |
| Harmony           | 0,68            | 0,78               | 0,90            |
| SUSTAIN-6         | 0,55            | 0,74               | 0,95            |
| LEADER            | 0,78            | 0,87               | 0,97            |

# CVOT con Objetivo primario que cumple superioridad (RRA, NNT)

| Ensayo            | Seuugimiento (Md años) | Reducción RA (%/año) | N needed-to-treat |
|-------------------|------------------------|----------------------|-------------------|
| DECLARE (MCV+HIC) | 4,2                    | 0,9                  | NEJM              |
| CANVAS            | 3,7-2,4                | 0,46                 | NEJM              |
| EMPA-REG          | 3,1                    | 1,6                  | NEJM              |
| REWIND            | 5,4                    | 0,3                  | Lancet            |
| Harmony           | 1,6                    | 1,3                  | Lancet            |
| SUSTAIN-6         | 2,1                    | 2,3                  | NEJM              |
| LEADER            | 3,8                    | 1,9                  | NEJM              |

# CVOTs: Objetivos primarios compuestos

Aumenta la potencia al aumentar el número de eventos (menor tamaño muestral)

Puede capturar mejor el efecto de fármaco

Siempre mostrar sus componentes por separado



En el tiempo aparecen antes los componentes más leves (p.e HAI)

Si un componente es poco relevante (p.e. HAI), se diluye el efecto (favorece la no inferioridad)

# CVOTs: Objetivos primarios compuesto

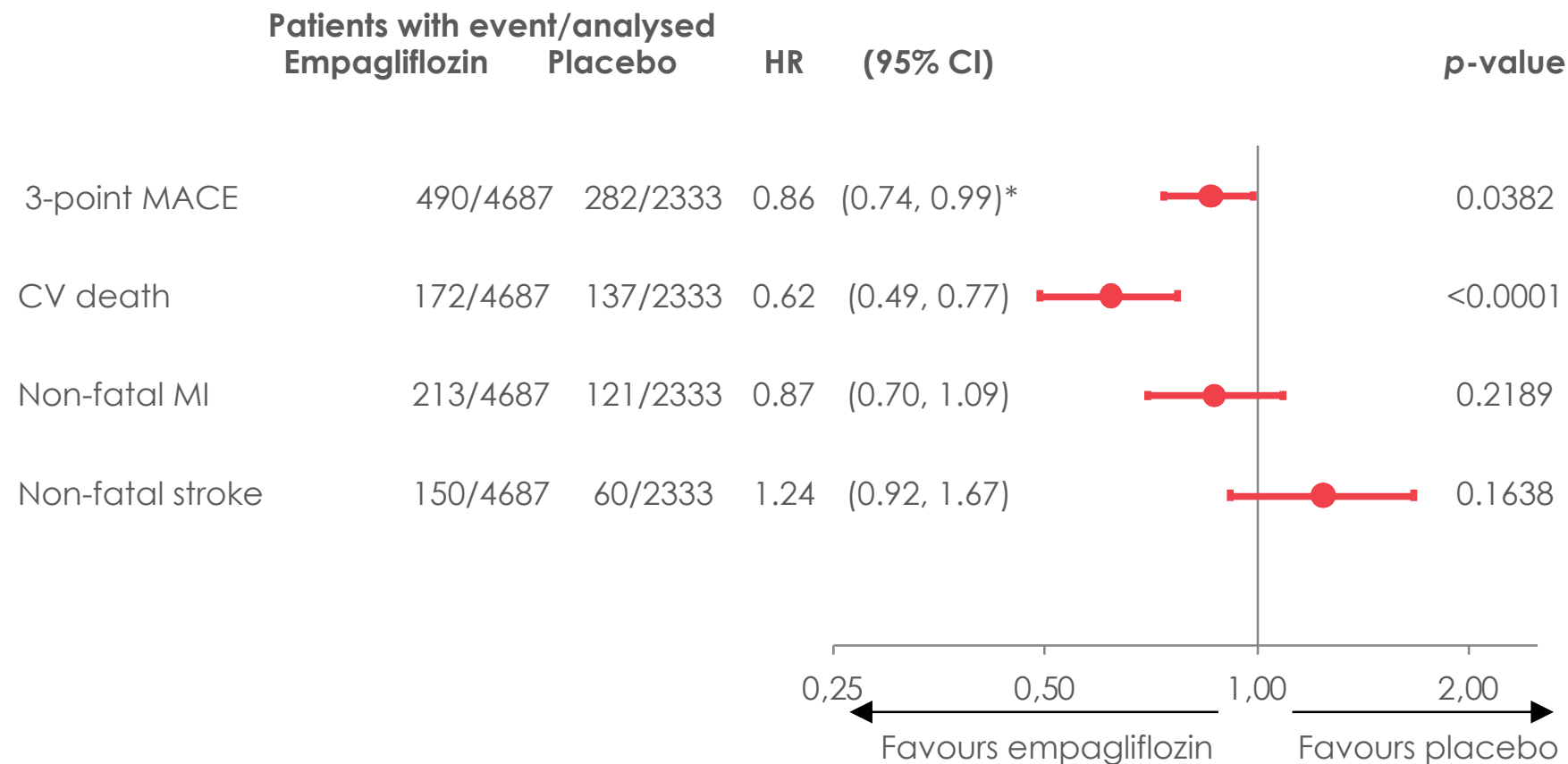
| Ensayo           | Total ventos | MCV        | IM no fatal | AVC no fatal |
|------------------|--------------|------------|-------------|--------------|
| DECLARE (MACE)   | 1559         |            |             |              |
| CANVAS           | 1011         |            |             |              |
| <b>EMPA-REG*</b> | <b>722</b>   | <b>309</b> | <b>334</b>  | <b>210</b>   |
| REWIND           | 1257         | 663        | 417         | 310          |
| Harmony          | 776          | 252        |             |              |
| EXSCEL           | 1744         | 723        | 836         | 362          |
| SUSTAIN-6        | 254          | 90         | 111         | 71           |
| LEADER           | 1302         | 497        | 598         | 336          |
| CARMELINA        | 854          | 446        | 286         | 122          |
| <b>TECOS</b>     | <b>1690*</b> | <b>602</b> | <b>561</b>  | <b>302</b>   |
| SAVOR            | 1222         | 529        | 543         | 298          |

\*225: HAI

\*Todos los componentes en el mismo sentido salvo en el EMA-REG

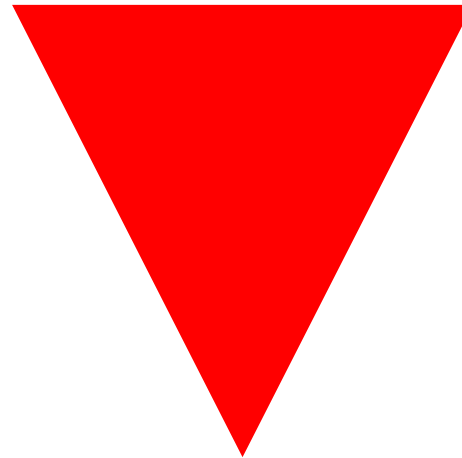
# CVOTs: EMPA-REG Y EL AVC

## CV death, MI and stroke



# CVOTs: Objetivo primario: Análisis de sensibilidad

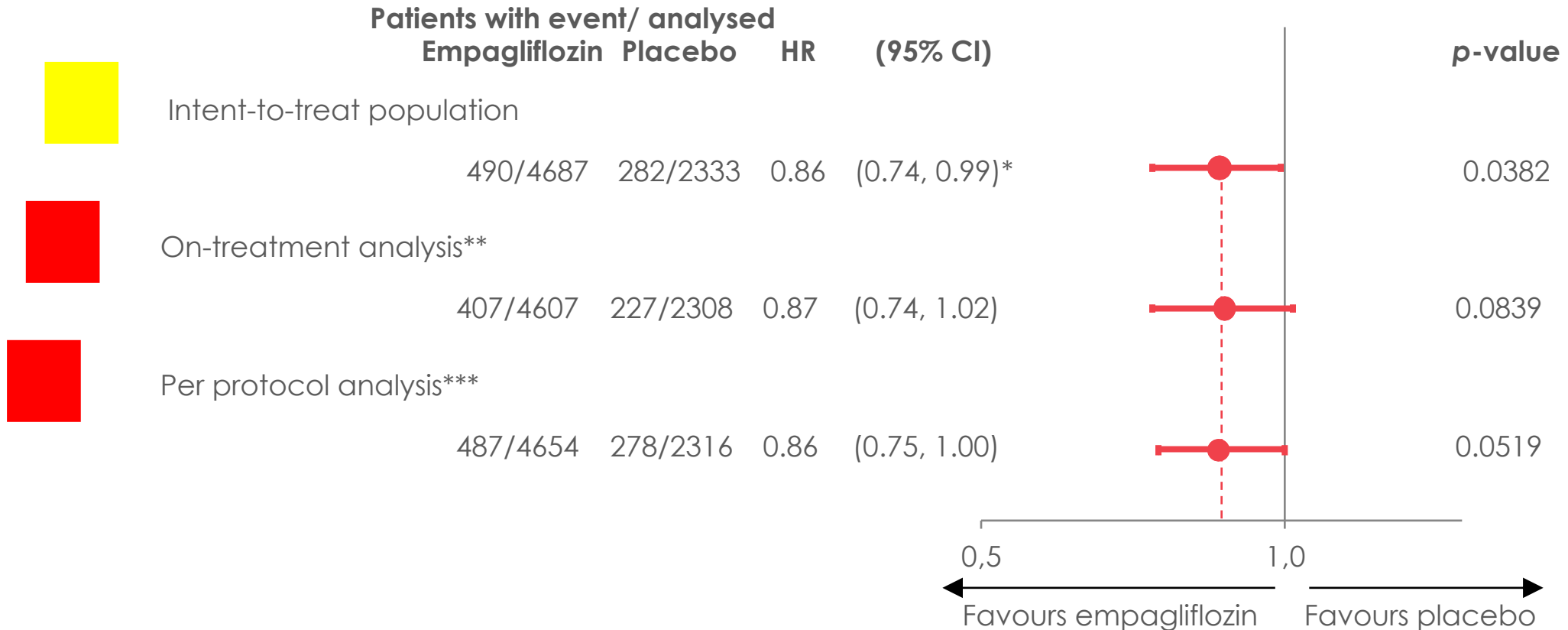
Aumentan la robustez del resultado principal



Evalúa si se confirma el resultado sobre el objetivo primario al considerar, p.e, usar la población PP o la ITT, cambios en el objetivo primario, evaluar o no los *missing* o la adherencia al tratamiento,...

# CVOTs: EMPA-REG: Análisis de sensibilidad

## EMPA-REG: 3-point MACE: sensitivity analyses



Cox regression analysis. MACE, Major Adverse Cardiovascular Event; HR, hazard ratio.

\*95.02% CI.

\*\*Excluding events >30 days after last intake of study drug and patients who received study drug for <30 days (cumulative).

\*\*\*Patients treated with ≥1 dose of study drug who did not have important protocol violations.

# CVOTs: Análisis de subgrupos

Exploran la heterogeneidad del efecto del tratamiento en subgrupos de pacientes (p de interacción)

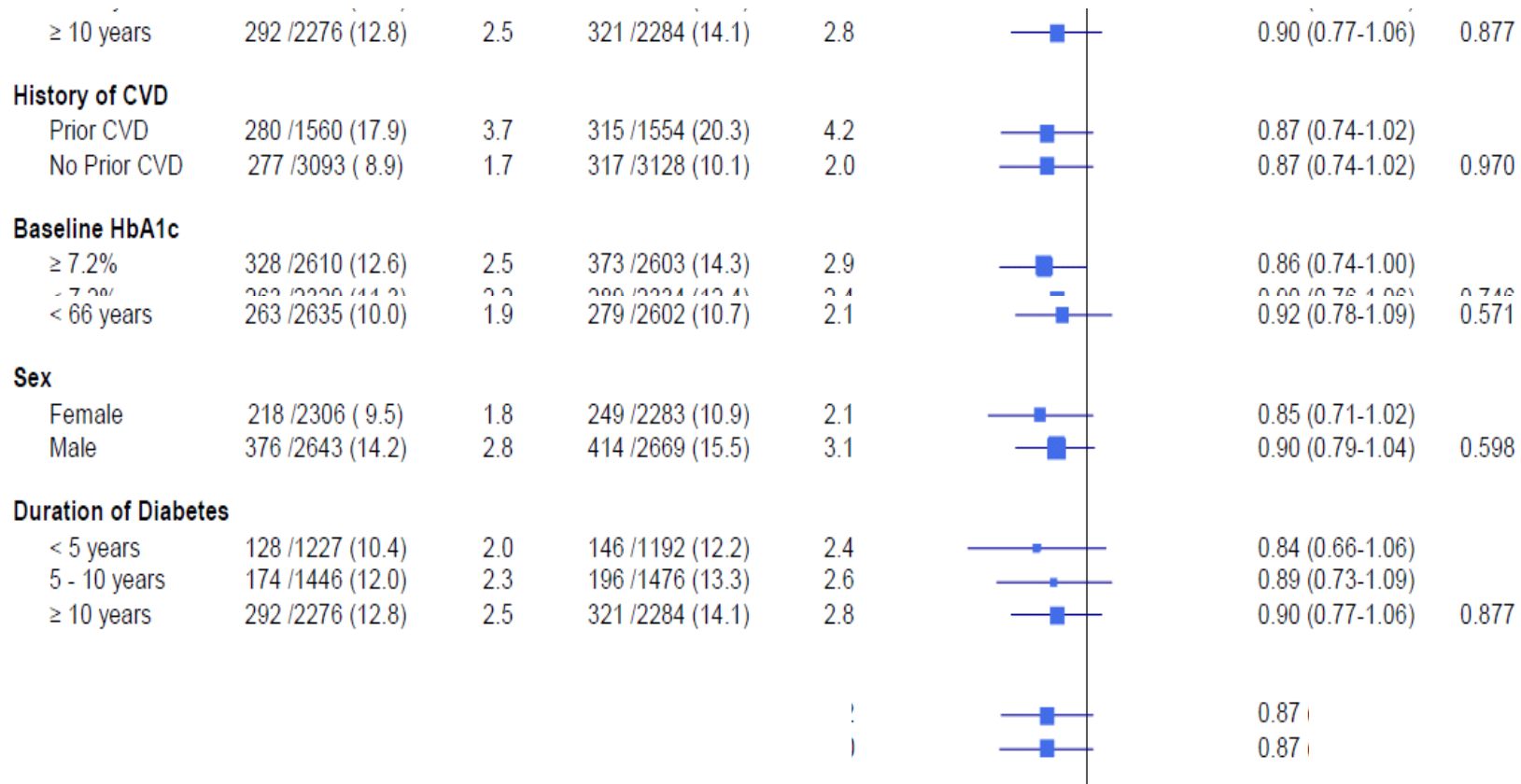
Problema: falsos positivos: si se hacen 10 análisis con una p interacción significativa  $< 0,05$ , el riesgo de al menos un falso positivo es  $> 40\%$

Solución: deberían evaluarse con tests para comparaciones múltiples (p.e. Bonferroni y otras)



# CVOTs: REWIND: Análisis de subgrupos

## REWIND: CV Composite in Prespecified Subgroups



Los análisis de subgrupos siempre son exploratorio; no permite hacer estimaciones

# CVOTs: Meta-análisis ARGLP-1

## 1: History of CVD

LEADER

SUSTAIN-6

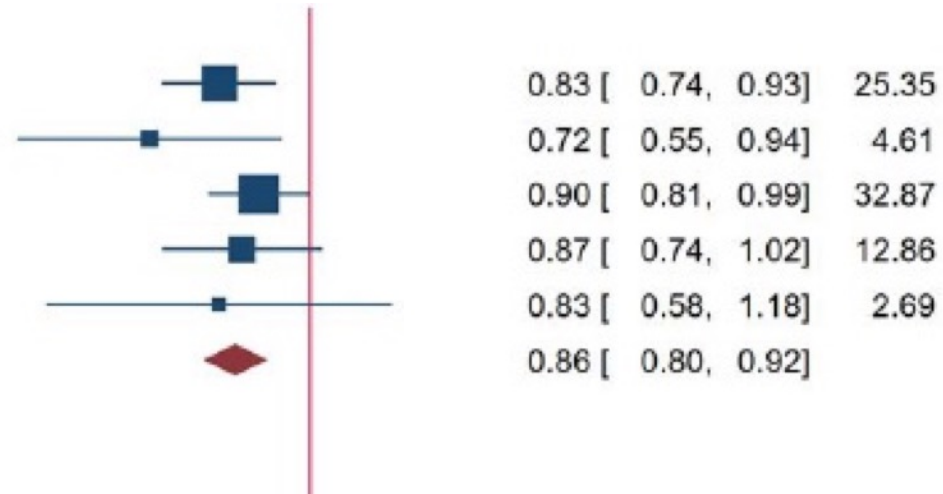
EXSCEL

REWIND

PIONEER 6

Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.00$ ,  $I^2 = 0.00\%$ ,  $H^2 = 1.00$

Test of  $\theta_i = \theta_j$ :  $Q(4) = 2.90$ ,  $p = 0.57$



## 2: No history of CVD

LEADER

SUSTAIN-6

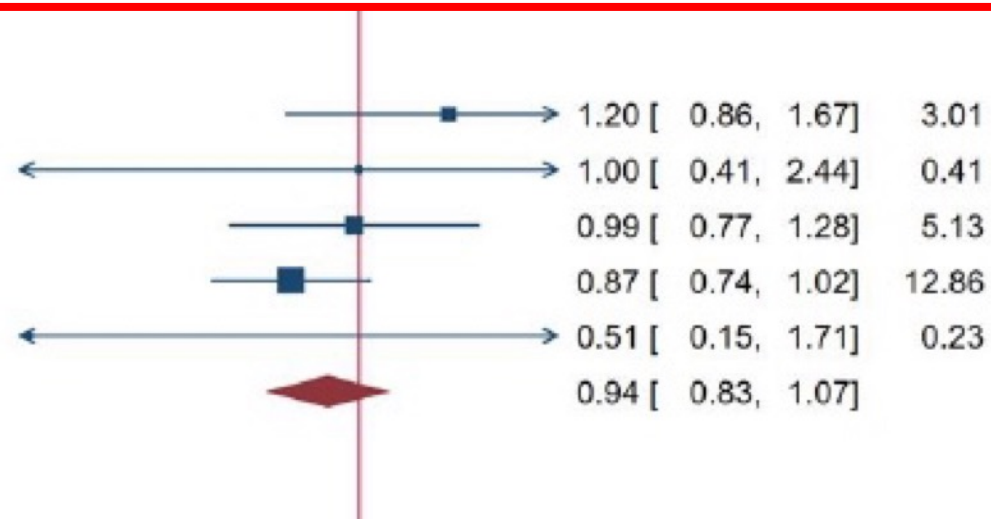
EXSCEL

REWIND

PIONEER 6

Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.00$ ,  $I^2 = 2.32\%$ ,  $H^2 = 1.02$

Test of  $\theta_i = \theta_j$ :  $Q(4) = 4.13$ ,  $p = 0.39$



8

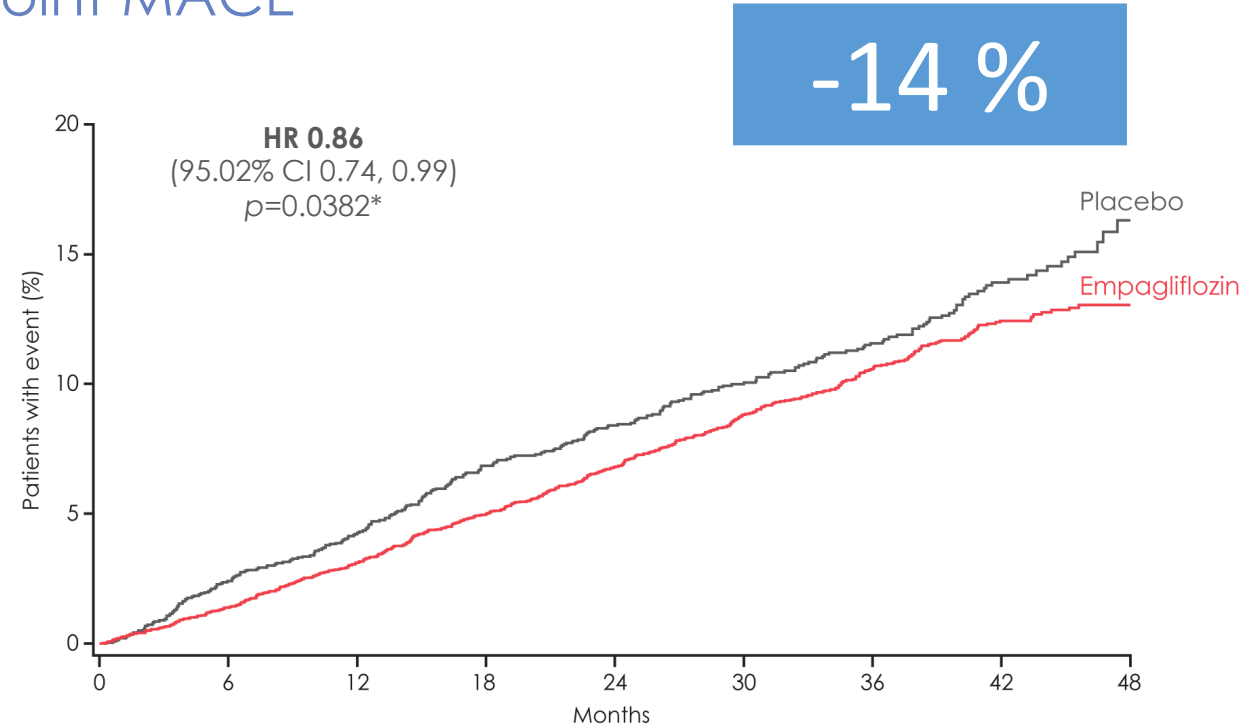
Diseño adaptativo

# CVOTs: Diseños adaptativos

1. Mejorarían la eficiencia de los ensayos clínicos aleatorizados, con potenciales beneficios para los pacientes, reduciendo costes y aumentando las probabilidades de encontrar un posible beneficio, caso de existir.
2. Hay diversos tipos, según la fase del ensayo.
3. En un ensayo en marcha deberían hacerse sin conocer los resultados que se van acumulando en el estudio (de forma ciega), y mejor si se pre-especifican.

# CVOTs: EMPA-REG: Objetivo primario: No inferioridad demostrada; superioridad ?

EMPA-REG: Primary outcome: 3-point MACE



Cumulative incidence function. MACE, Major Adverse Cardiovascular Event; HR, hazard ratio.  
\* Two-sided tests for superiority were conducted (statistical significance was indicated if  $p \leq 0.0498$ )

# CVOTs: EMPA-REG: Objetivo primario e infarto silente

| Outcome   | Placebo<br>(N= 2333) |                         | Empagliflozin<br>(N= 4687) |                         | Hazard Ratio<br>(95% CI) | P Value  |
|---|----------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|--------------------------|----------|
|   | no. (%)              | rate/1000<br>patient-yr | no. (%)                    | rate/1000<br>patient-yr |                          |          |
| Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke: primary outcome <sup>a</sup>  | 282 (12.1)           | 43.9                    | 490 (10.5)                 | 37.4                    | 0.86 (0.74–0.99)         |          |
| Noninferiority  |                      |                         |                            |                         |                          | <0.001 † |
| Superiority   |                      |                         |                            |                         |                          | 0.04 †   |
| Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina: key secondary outcome <sup>a</sup> | 333 (14.3)           | 52.5                    | 599 (12.8)                 | 46.4                    | 0.89 (0.78–1.01)         |          |
| Noninferiority  |                      |                         |                            |                         |                          | <0.001 † |
| Superiority   |                      |                         |                            |                         |                          | 0.08 †   |
| <b>Death</b>  |                      |                         |                            |                         |                          |          |
| From any cause  | 194 (8.3)            | 28.6                    | 269 (5.7)                  | 19.4                    | 0.68 (0.57–0.82)         | <0.001   |
| From cardiovascular causes  | 137 (5.9)            | 20.2                    | 172 (3.7)                  | 12.4                    | 0.62 (0.49–0.77)         | <0.001   |
| Fatal or nonfatal myocardial infarction excluding silent myocardial infarction  | 126 (5.4)            | 19.3                    | 223 (4.8)                  | 16.8                    | 0.87 (0.70–1.09)         | 0.23     |
| Nonfatal myocardial infarction excluding silent myocardial infarction   | 121 (5.2)            | 18.5                    | 213 (4.5)                  | 16.0                    | 0.87 (0.70–1.09)         | 0.22     |
| Silent myocardial infarction ‡  | 15 (1.2)             | 5.4                     | 38 (1.6)                   | 7.0                     | 1.28 (0.70–2.33)         | 0.42     |
| Hospitalization for unstable angina   | 66 (2.8)             | 10.0                    | 133 (2.8)                  | 10.0                    | 0.99 (0.74–1.34)         | 0.97     |
| Coronary revascularization procedure  | 186 (8.0)            | 29.1                    | 329 (7.0)                  | 25.1                    | 0.86 (0.72–1.04)         | 0.11     |
| Fatal or nonfatal stroke  | 69 (3.0)             | 10.5                    | 164 (3.5)                  | 12.3                    | 1.18 (0.89–1.56)         | 0.26     |
| Nonfatal stroke   | 60 (2.6)             | 9.1                     | 150 (3.2)                  | 11.2                    | 1.24 (0.92–1.67)         | 0.16     |
| Transient ischemic attack   | 23 (1.0)             | 3.5                     | 39 (0.8)                   | 2.9                     | 0.85 (0.51–1.42)         | 0.54     |
| Hospitalization for heart failure   | 95 (4.1)             | 14.5                    | 126 (2.7)                  | 9.4                     | 0.65 (0.50–0.85)         | 0.002    |
| Hospitalization for heart failure or death from cardiovascular causes excluding fatal stroke  | 198 (8.5)            | 30.1                    | 265 (5.7)                  | 19.7                    | 0.66 (0.55–0.79)         | <0.001   |

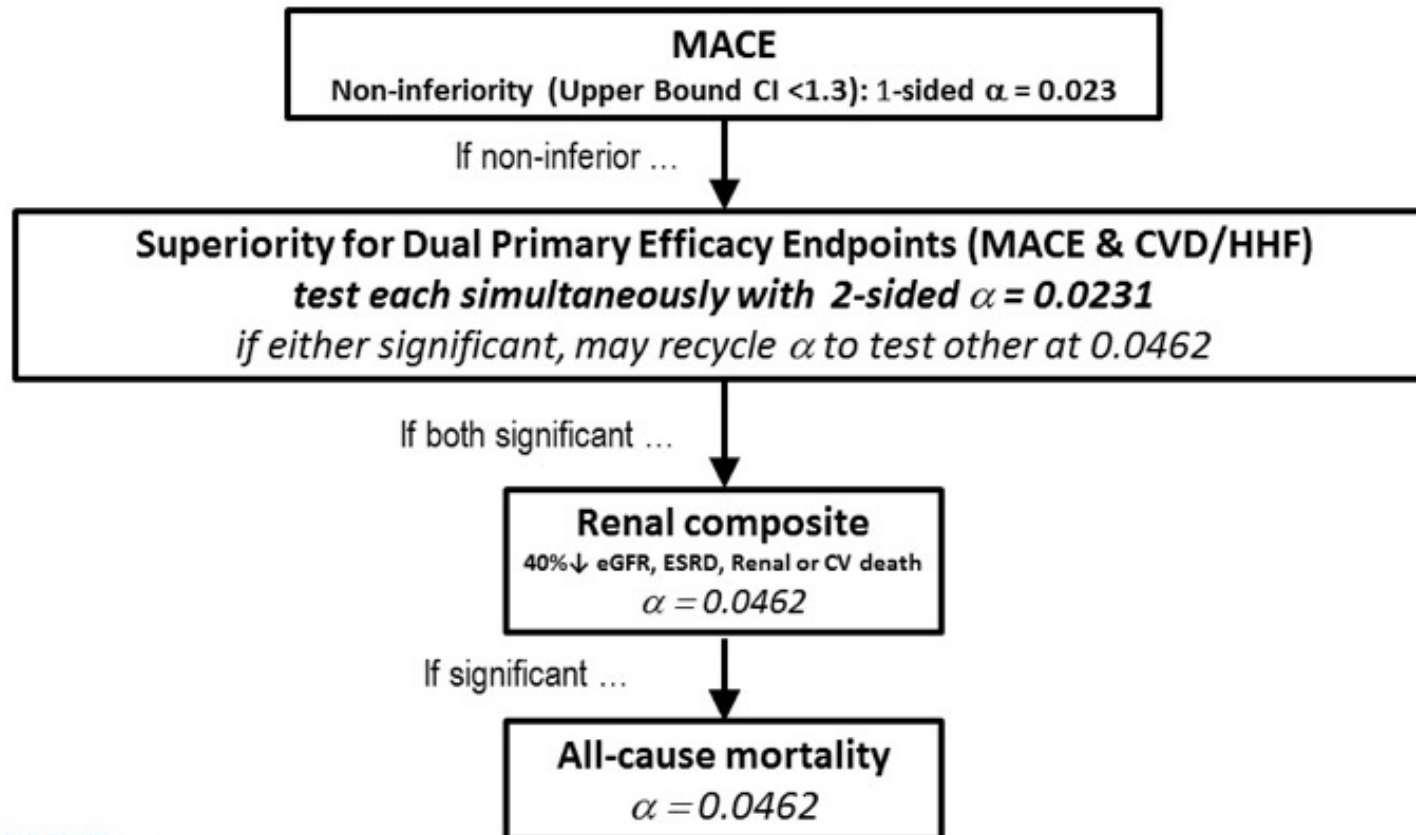
EMPA-REG inicio como estudio de no inferioridad para conseguir una *HR* < 1,8; luego siguió para pasar el límite de < 1,3

|                                |          |     |          |     |                  |      |
|--------------------------------|----------|-----|----------|-----|------------------|------|
| Silent myocardial infarction ‡ | 15 (1.2) | 5.4 | 38 (1.6) | 7.0 | 1.28 (0.70–2.33) | 0.42 |
|--------------------------------|----------|-----|----------|-----|------------------|------|

# CVOTs: DECLARE Y SU OBJETIVO CO-PRIMARIO



## Analytic Plan



# CVOTs: DECLARE Y SU OBJETIVO CO-PRIMARIO



## Primary Endpoints



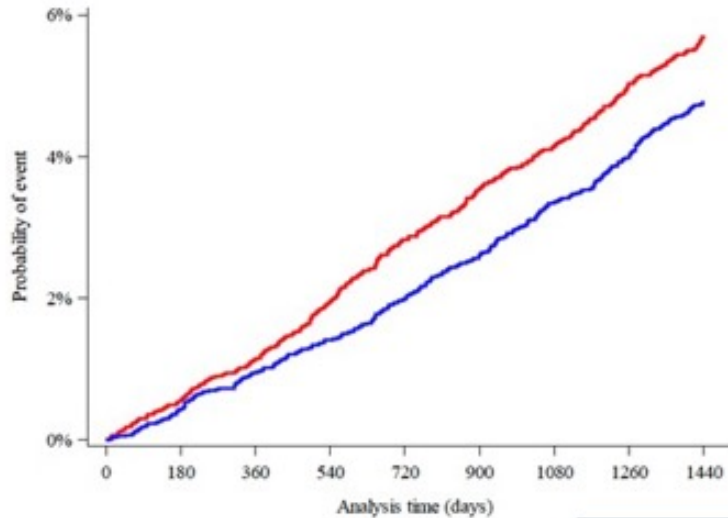
-17 %

### CVD/HHF

4.9% vs 5.8%

HR 0.83 (0.73-0.95)

P(Superiority) 0.005



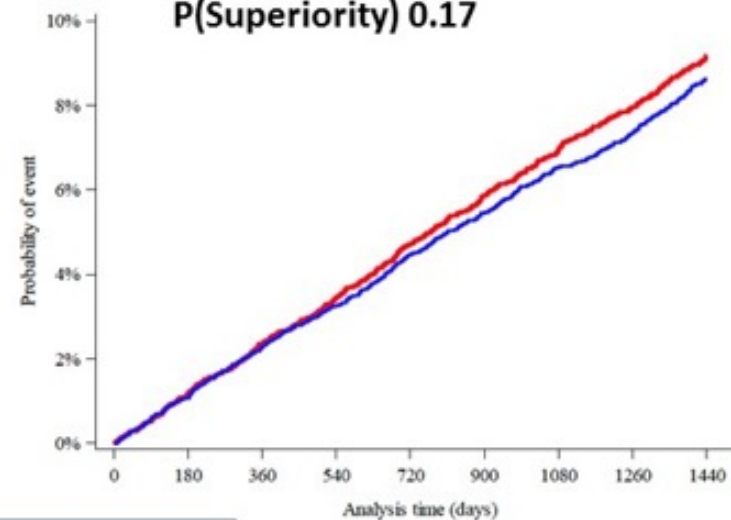
### MACE

8.8% vs 9.4%

HR 0.93 (0.84-1.03)

P(Noninferiority) <0.001

P(Superiority) 0.17



(-7 %)





# 9

## Objetivos secundarios y exploratorios

# CVOTs: Objetivos secundarios (1)

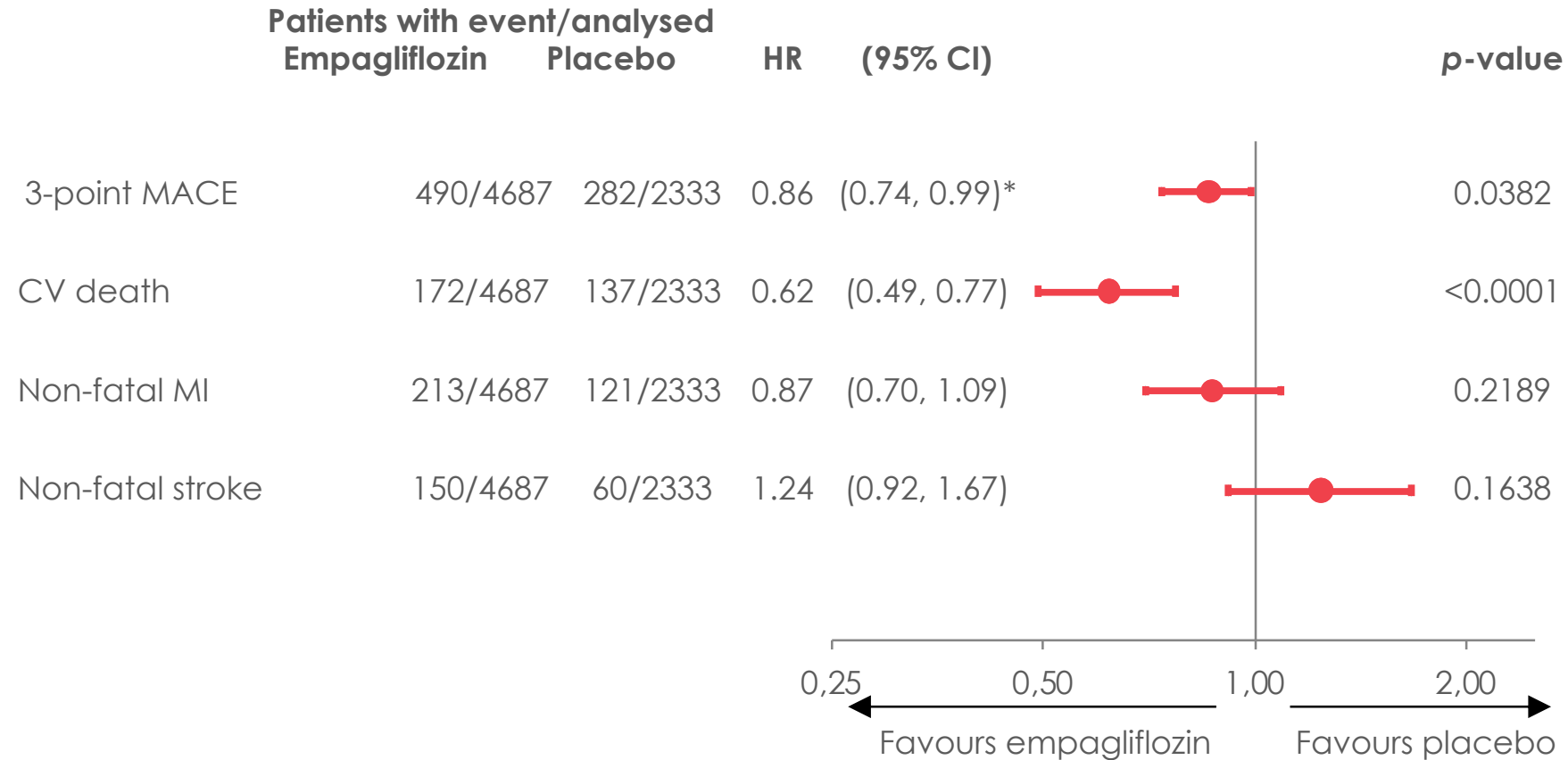
1. Todos los objetivos secundarios son exploratorios y generadores de hipótesis
2. Serían altamente sugestivos de ser probablemente significativos si su  $p < 0,001$

# CVOTs: Objetivos secundarios

1. Deben incluirse por separado todos los componentes del objetivo primario compuesto
2. Para que las agencias reguladoras consideren modificar la ficha técnica en relación al resultado de un objetivo secundario que forma parte del primario: dos estrategias:
  1. Pre-especificar una jerarquía de tests
  2. No hacerlo y usar tests para comparaciones múltiples (p.e. Hochberg)

# CVOTs: EMPA-REG Y EL AVC

## CV death, MI and stroke



-38 %

(+16 %)

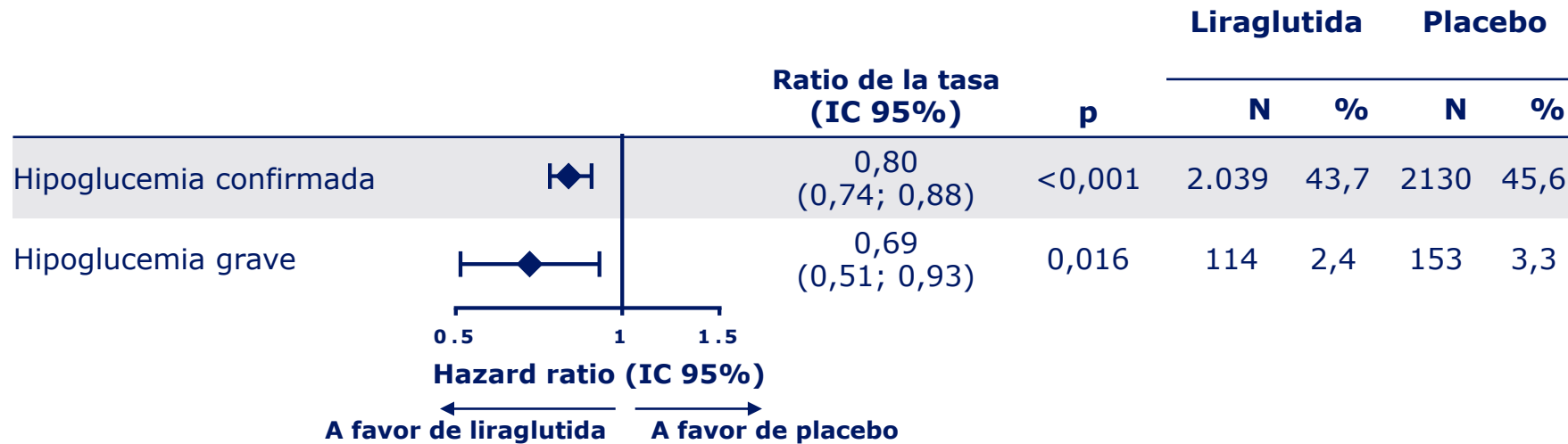
Cox regression analysis. MACE. Major Adverse Cardiovascular Event;

10

Evaluación de efectos adversos

# CVOTs: Efectos adversos: LEADER E HIPOGLUCEMIAS

## LEADER: Hipoglucemias



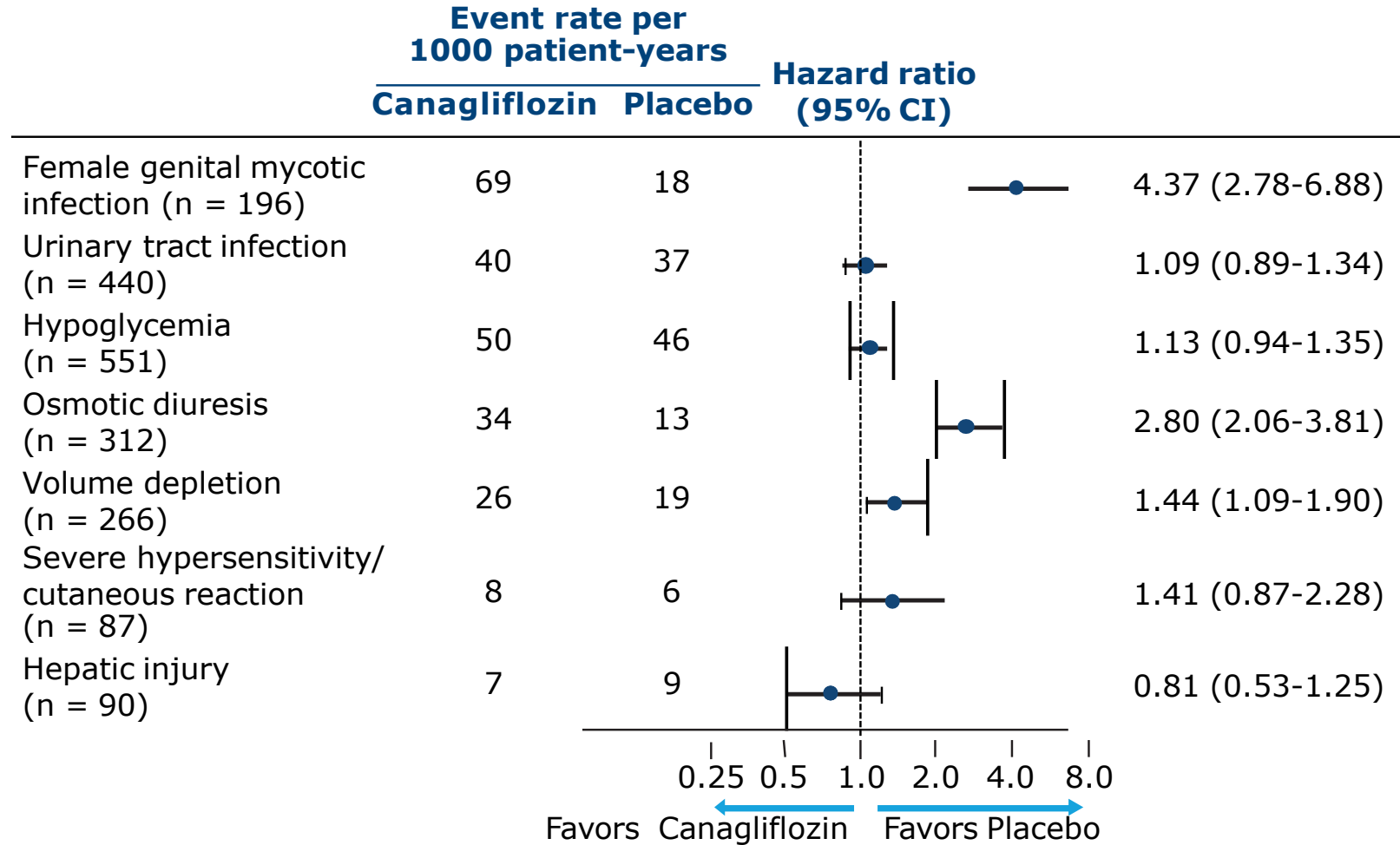
-20 %

La hipoglucemia confirmada se definió como niveles plasmáticos de glucosa inferiores a 56 mg por decilitro (3,1 mmol por litro) o un evento grave. La hipoglucemia grave se definió como aquella hipoglucemia para la que el paciente debió ser atendido por terceros. Analizado mediante un modelo de regresión binomial negativa. CI, intervalo de confianza.

Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016. DOI: 10,1056/NEJMoa1603827.

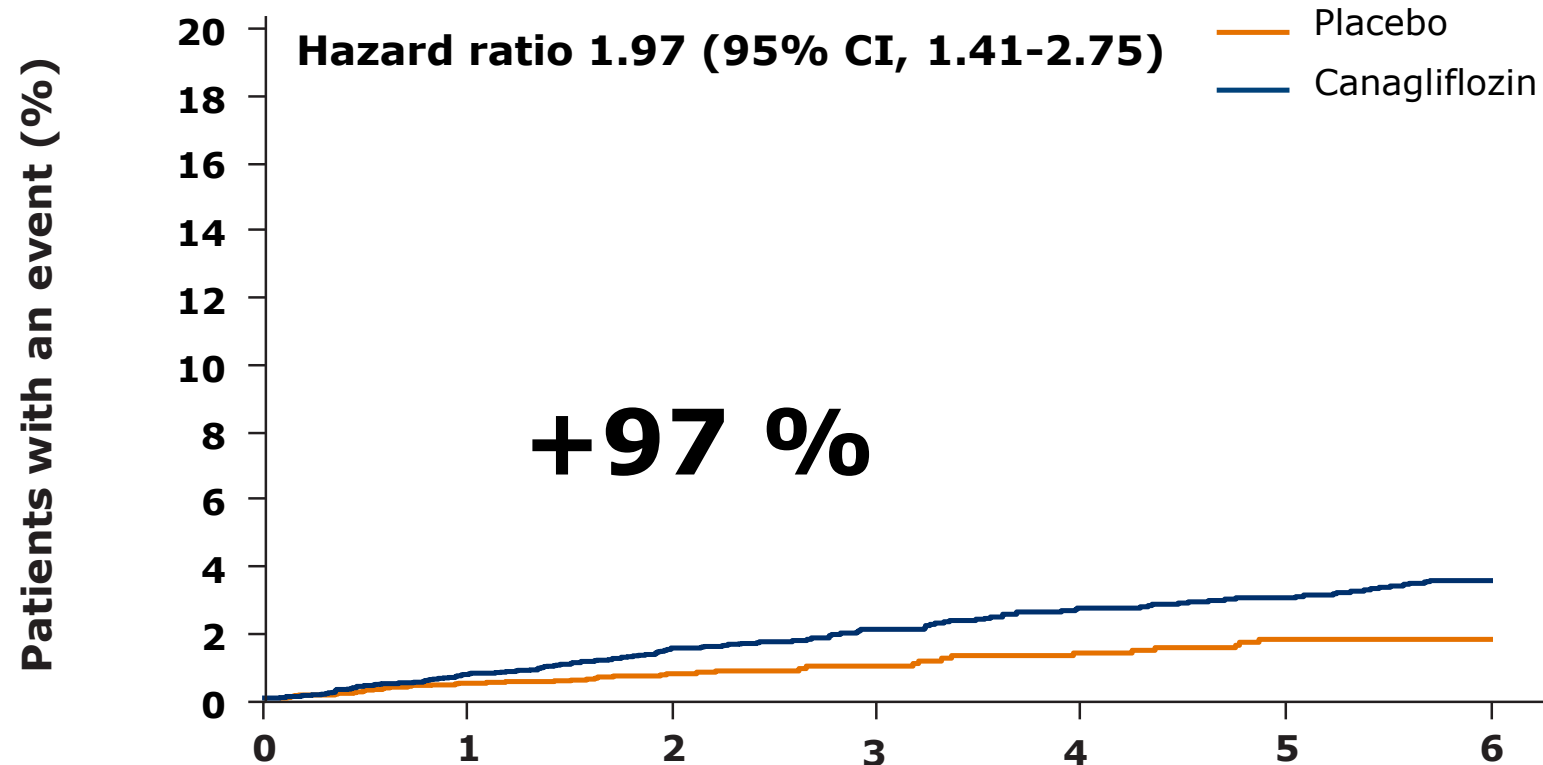
# CVOTs: Efectos adversos: CANVAS E ITU

## Adverse Events (CANVAS)



# CVOTs: Efectos adversos: CANVAS Y AMPUTACIONES

## CANVAS: Lower-extremity Amputations



No. at risk

|               |      |      |      |      |      |      |      |
|---------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Placebo       | 4344 | 4217 | 3037 | 1289 | 1247 | 1194 | 844  |
| Canagliflozin | 5790 | 5634 | 4420 | 2618 | 2536 | 2460 | 1765 |



# Resumiendo

Los análisis deben pre-especificarse

La no inferioridad requiere más NI que la superioridad

Determinar tasa de eventos en grupo control y exposición al fármaco

# Resumiendo

Los análisis deben pre-especificarse

La no inferioridad requiere más NI que la superioridad

Determinar tasa de eventos en grupo control y exposición al fármaco

El *run in* resta validez externa

La HbA1c siempre es mayor en el grupo placebo

Todos son *event-driven* para al menos *MACE-3*, y se analizan por *ITT*

# Resumiendo

Los análisis deben pre-especificarse

La no inferioridad requiere más NI que la superioridad

Determinar tasa de eventos en grupo control y exposición al fármaco

El *run in* resta validez externa

La HbA1c siempre es mayor en el grupo placebo

Todos son *event-driven* para al menos *MACE-3*, y se analizan por *ITT*

Valorar *HR*, *RRA* y *NNT* del objetivo primario y sus componentes

Los análisis de sensibilidad dan (o no) robustez; los de subgrupos y objetivos secundarios solo exploran

Valorar posibles cambios en objetivo primario



SJ Pocock

“Los métodos estadísticos no son un sustituto del sentido común y de la objetividad. Nunca deberían estar dirigidos a confundir al lector, sino que deben ser una contribución importante a la claridad de los argumentos científicos”