

Sevilla 25-26 octubre 2019

Diabetes Tipo 2

#jornadasredGDPS

12^a JORNADA
DE ACTUALIZACIÓN TERAPÉUTICA
DE LA redGDPS

CASOS CLÍNICOS E INVESTIGACIÓN



Ensayos clínicos vs Real World data: el caso de los iSGLT2

Dr. Manel Mata

CAP La Mina. Institut Català de la Salut
Grup DAP-Cat. Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària
CIBERDEM
RedGDPS www.Redgdps.org

© redGDPS



DAP_Cat
Grup de Recerca Epidemiològica
en Diabetis des de l' Atenció Primària

ciberdem
Centro de Investigación Biomédica en Red de
Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas

redGDPS
Red de Grupos de Estudio de la Diabetes
EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD

Ensayos clínicos vs Real World data: el caso de los iSGLT2

Dr. Manel Mata

Conflicto de intereses:

Honorarios de ASTRA-ZENECA, BAYER, BOEHRINGER, BMS, ESTEVE, GSK, LILLY, MENARINI, MERCK, MSD, NOVARTIS, NOVONORDISK, KERN, SANOFI y SERVIER por la participación en Advisory Boards y conferencias sobre tratamiento de la diabetes.



Sevilla 25-26 octubre 2019

Diabetes Tipo 2

#jornadasredGDPS

12^a JORNADA
DE ACTUALIZACIÓN TERAPÉUTICA
DE LA redGDPS

CASOS CLÍNICOS E INVESTIGACIÓN



Estudios Mundo Real



- Desarrollo terapéutico
- Investigación de resultados en salud
- Comportamiento del paciente
- Investigación sobre sistemas de salud
- Mejora de la calidad de la atención
- Vigilancia y seguridad farmacológica
- Cómo factores, como el entorno clínico y las características del proveedor y del sistema de salud, influyen en los efectos y resultados del tratamiento
- Estudios de efectividad controlados
- Ensayos clínicos pragmáticos



Estudios en Mundo Real (RWE) vs Ensayos Clínicos Aleatorizados (RCT)



The New FDA Real-World Evidence Program to Support Development of Drugs and Biologics *

FDA*: RWE nos informa de lo que ocurre en la población excluida en los ECA

NICE (UK)**: RWE juega un importante rol en la autorización, acceso y reembolso de los nuevos fármacos

RWE se puede usar para:

1. Entender los patrones de tratamiento y cuidados
2. Entender la carga de la enfermedad y la eficiencia de las terapias disponibles
3. Complementar la evidencia de los ECA



Real-world studies no substitute for RCTs in establishing efficacy *

Only Trials Tell the Truth About Treatment Effects**



RWE es descriptiva y no puede substituir los ECA para establecer la eficacia

1. Nunca se podrá controlar por todos los factores de confusión "no conocidos" o no medibles ni el sesgo de indicación
2. Ya se empieza a disponer de resultados de ECA basados en registros poblacionales

RWE es una excelente herramienta:

1. Para valorar la validez externa de los ECA (conocer efectos en poblaciones no incluidas)
2. Para generar nuevas hipótesis
3. Para identificar factores de riesgo

* Klonoff DC. J Diabetes Sci Technol. 2019 Mar 12;1932296819832661.

** NICE. <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2018/05/RWD-DSU-REPORT-Updated-DECEMBER-2016.pdf>

** McMurray JV. J Am Coll Cardiol. 2018;71(23):2640-2



CrossMark

Real-world studies no substitute for RCTs in establishing efficacy



We live in the real world, so it is reasonable to expect that data collected from the real world should help identify effective therapies. Indeed, rapid increases in the availability of registries, electronic health records, and insurance claims, and the ability to access, process, link, and analyse data from these sources at fairly low cost lend support for calls to replace randomised controlled trials (RCTs) with so-called real-world studies to establish the efficacy of a therapy,¹² particularly for common serious diseases with abundant, easily collected data such as

confounders cannot be adjusted for because they are either unmeasured or unknown (eg, clinical judgment or uncaptured contraindications). The E value can quantify the vulnerability of an observed relationship to unaccounted for confounders.⁸

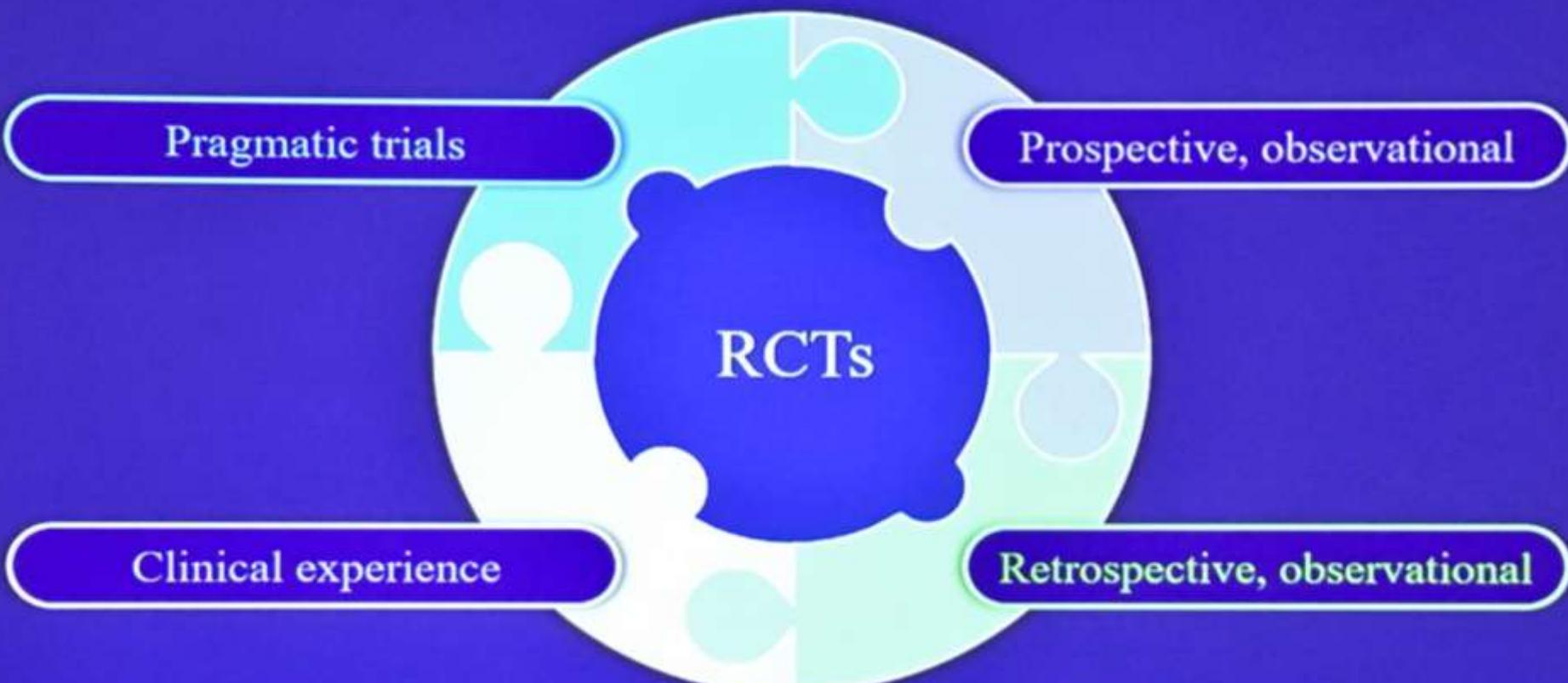
The problem of confounding is elegantly eliminated by large-scale RCTs in which the randomisation process effectively balances all confounders (known or unknown), thus creating groups with essentially identical characteristics that differ only according to their allocated

In summary, each of the observational studies and clinical trials are informative and valuable, and they are complementary, but only trials tell the truth about treatment effects.

J McMurray. J Am Coll Cardiol. 2018;71(23):2640-2

Totality of Evidence in New Paradigm

Totality of evidence requires studies that complement each other





CPRD driving RWE

Clinical Practice
Research Datalink
@CPRD

UK data driving real-world evidence



30
years of electronic
health record
data collection

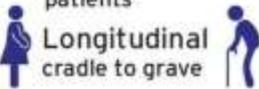
90%

of UK healthcare
consultations are
in primary care

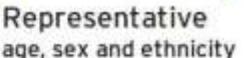


Over
35M
patient lives

11M
currently registered
patients



Longitudinal
cradle to grave



Representative
age, sex and ethnicity

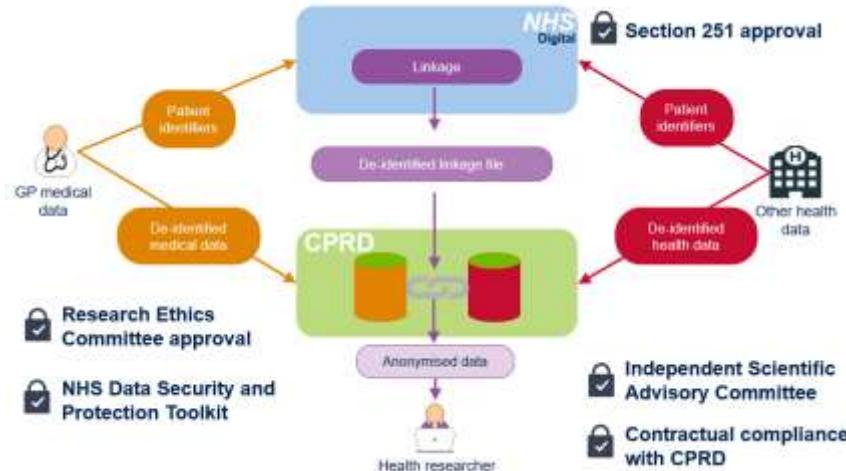


Data linkage



Over
20
countries
worldwide
use CPRD data,
producing more
than

2200
peer-reviewed
publications



Medicines & Healthcare products
Regulatory Agency



Five good reasons for GP practices to join CPRD



No. 1 Ensure your patient population is
represented in research evidence
informing clinical guidance and best practice

cprd.com/generalpractitioner

gpnetwork@cprd.com

Diferencias entre los ensayos clínicos y los estudios en mundo real

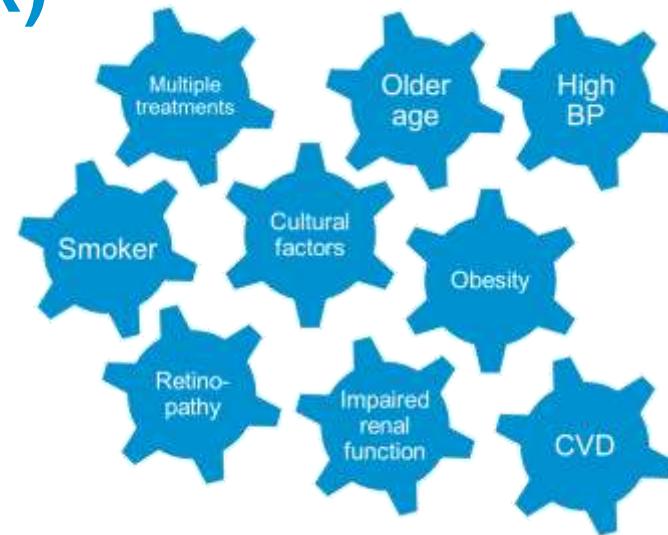


Eficacia (ECA) vs Efectividad (EMR)

Características de los participantes

Los **ECA** suelen ser muy restrictivos, a menudo excluyendo:

- Pacientes de edad avanzada
- Pacientes con comorbilidades
- Pacientes que toman multiples fármacos



Los pacientes atendidos en la práctica del mundo real son:

- Amplia representación de mayores de 65 años
- Pluripatológicos.
- Tomando múltiples fármacos
- Diversos y complejos
- **Menos adherentes a los planes terapéuticos**

- ¿Cómo puedo estar seguro de que los resultados de ECA son aplicables a mis pacientes?
- ¿El fármaco funciona de igual manera en el mundo real?

La mayoría de los pacientes no están representados en los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)

¿Cuántos pacientes con DM2 del mundo real serían elegibles para los ECA de referencia?

Total Scottish Care Information
– Diabetes Collaboration population ¹
n=180,590 patients with T2DM

ACCORD

ADVANCE

PROactive

RECORD

VADT

11.4%

35.7%

3.5%

9.2%

18.3%

Royal College of General
Practitioners Database ²
n=60,327 T2DM UK

EMPA-REG

15.7%

SIDIAP Database ³
n=373,185 T2DM Catalonia

EMPA-REG

8.2%

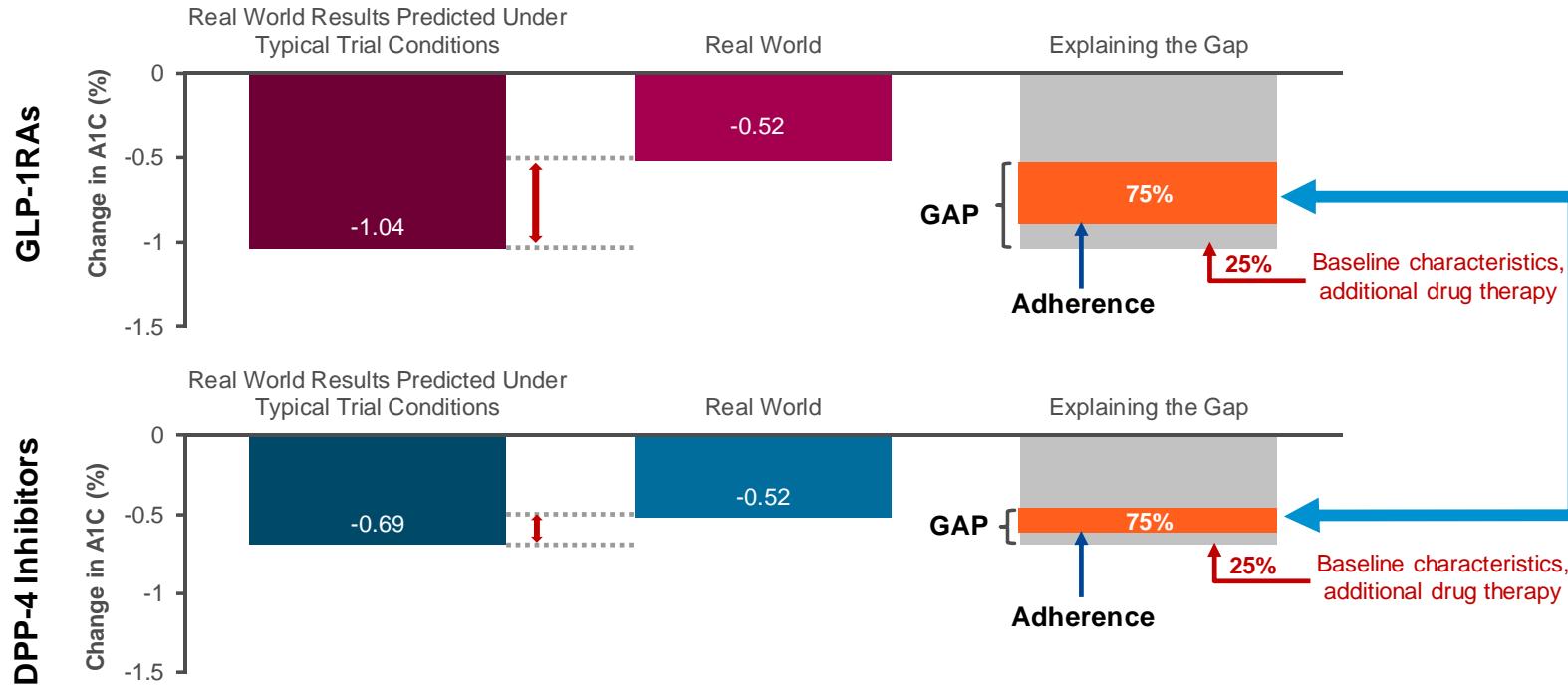
1. Saunders C, et al. Diabet Med 2013;30:300–8;

2. McGovern A, et al. Diabetes Ther. 2017;8:365–76

3. Canivell S, Mata-Cases M, Franch-Nadal J, et al. Journal of Diabetes Research 2019 (accepted 30.9.19)

Diferencias en los resultados entre ECA y EMR

La falta de adherencia del paciente explicaría el 75% de la diferencia



11 RCTs of patients with T2DM who initiating GLP-1 Ras
(7 RCTs, n=2,600) or DPP-4 inhibitors (4 RCTs, n=1,889). RWE data from the 2007–2014 Optum Humedica database,
and a cohort of patients with characteristics similar to the RCTs was identified.

Adapted from Edelman SV, Polonsky WH. Diabetes Care. 2017; 40:1425–32

Considering the specifics of RCT and RWE studies

Randomized Clinical Trial

Stringent trial design

Controlled research settings

Restrictive eligibility criteria

Control of *known/unknown* confounding factors

Data usually derived from *one* source

Specific data related to **efficacy**
– Can it work?

Real-World

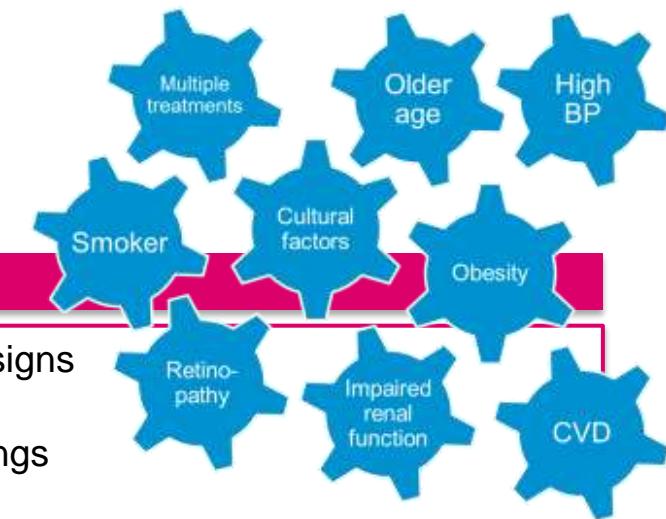
Varied study designs

Real-world settings

Highly inclusive eligibility criteria

Propensity Score Matching reduces **only known** confounding factors (but not exclude indication bias)

Data from multiple *data* sources and large data sets



Generalizable data related to **effectiveness**
– Does it work?

Propensity Score Matching is a methodology utilized in RWE studies to reduce the effects of confounding (selection bias)



Treatment prescription habits are not random in real-world populations
Treatment effect is estimated by directly comparing outcomes in the matched set

Interpretation and Impact of Real-World Clinical Data for the Practicing Clinician

Lawrence Blonde  · Kamlesh Khunti · Stewart B. Harris ·

Casey Meizinger · Neil S. Skolnik

Propensity Score Matching (PSM): Una herramienta con limitaciones

Techniques such as propensity score matching (PSM) can be used to reduce selection bias by matching the characteristics of patients entering different arms of studies. Although a powerful and widely used tool there are limits to the degree in which propensity score adjustments can control for bias and confounding variables.

.. because of issues of unknown bias and confounding by indication (i.e., confounding due to factors not in the propensity score or even not formally measured). This illustrates a major limitation of PSM: it can only include variables that are in the available data.

A further major limitation is that the need for grouping or pairing data in PSM narrows the patient population analyzed, limiting generalizability and thereby reducing one of the main values of real-world studies.

Cambio de paradigma en 2015: Beneficios cardiovasculares “inesperados” de un iSGLT2 en el EMPA-REG OUTCOME trial

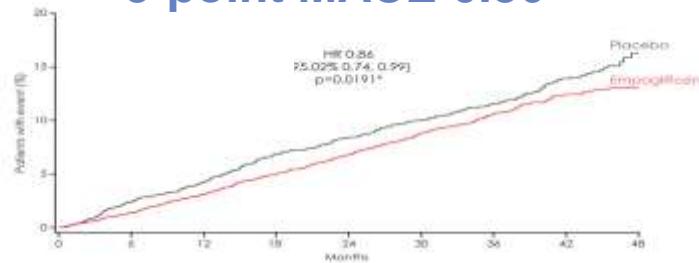


EMPA-REG OUTCOME: Empagliflozina redujo la mortalidad cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes con ECV previa

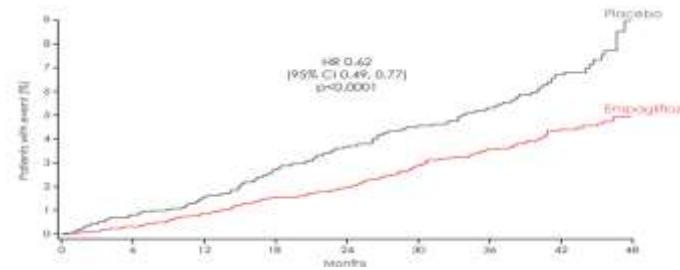
N= 7.020; Empagliflozina 10 o 25 mg vs placebo. 3,1 años

NNT 39

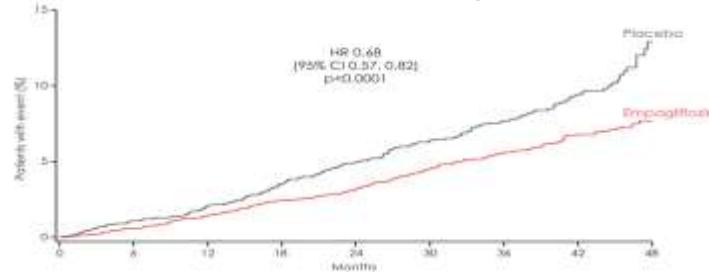
**Primary outcome:
3-point MACE 0.86**



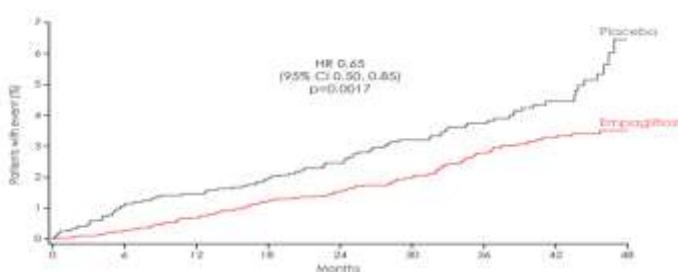
CV death 0.62



All-cause mortality 0.82



Heart Failure Hospit. 0.65



Beneficios cardiovasculares de los iSGLT-2

Cocientes de riesgo (Hazard Ratio –HR–)

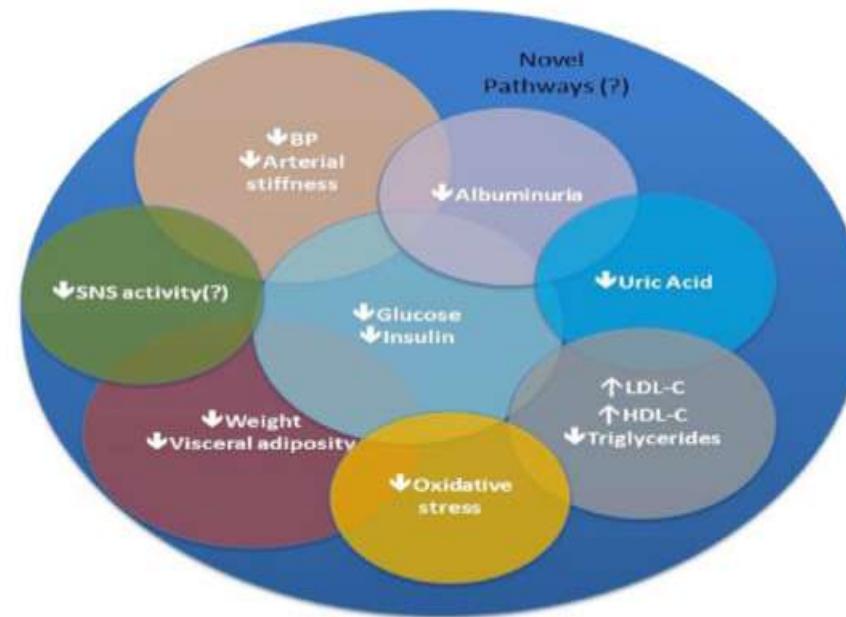
Ensayo clínico	EMPA-REG (ECV 100%)	CANVAS (ECV 67%)	DECLARE (ECV 40,6%)	CREDENCE (ERC, ECV 50%)
N	Empagliflozina	Canagliflozina	Dapagliflozina	Canagliflozina
Eventos cardiovasculares mayores (MACE)	0.86 0.74-0.99	0.86 0.75-0.97	0.93 0.84-1.03	0.80 0.67-0.95
Muerte cardiovascular	0.62 0.49-0.77	0.87 0.72-1.06	0.98 0.82-1.17	0.78 0.61-1.0
Infarto Agudo de Miocardio no fatal	0.87 0.70-1.09	0.85 0.69-1.05	0.89 0.77-1.01	
Ictus no fatal	1.24 0.92-1.67	0.90 0.71-1.15	1.01 0.84-1.21	
Hospitalización por Insuficiencia cardiaca	0.65 0.50-0.85	0.67 0.52-0.87	0.73 0.61-0.88	0.61 0.47-0.80
Hospitalización por Insuficiencia cardiaca + muerte cardiovascular			0.83 0.73-0.95	0.69 0.57-0.83
Muerte por cualquier causa	0.68 0.57-0.82	0.87 0.74-1.01	0.93 0.82-1.04	0.83 0.68-1.02

Mecanismos relacionados con los beneficios cardiovasculares de los ISGLT-2

Feature Article

SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials

Silvio E Inzucchi¹, Bernard Zinman², Christoph Wanner³, Roberto Ferrari^{4,5}, David Fitchett⁶, Stefan Hantel⁷, Rosa-Maria Espadero⁸, Hans-Jürgen Woerle⁹, Uli C Broedl⁹ and Odd Erik Johansen^{1,0}



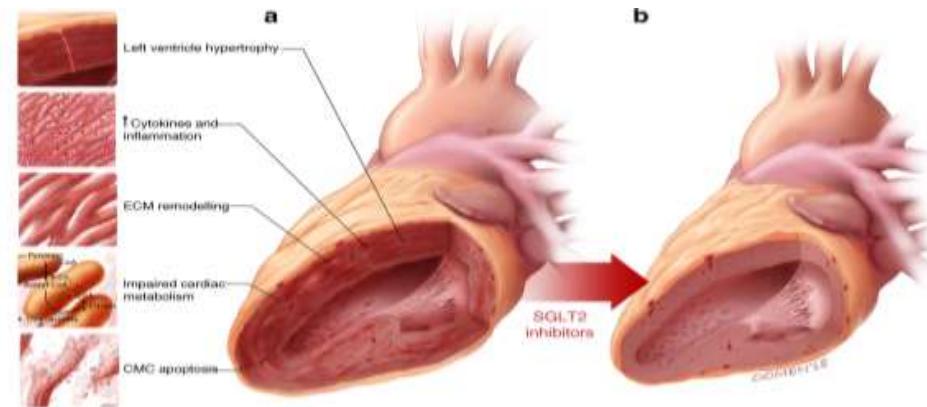
Inzucchi SE et al. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12(2):90-100.

Diabetologia
<https://doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7>

REVIEW

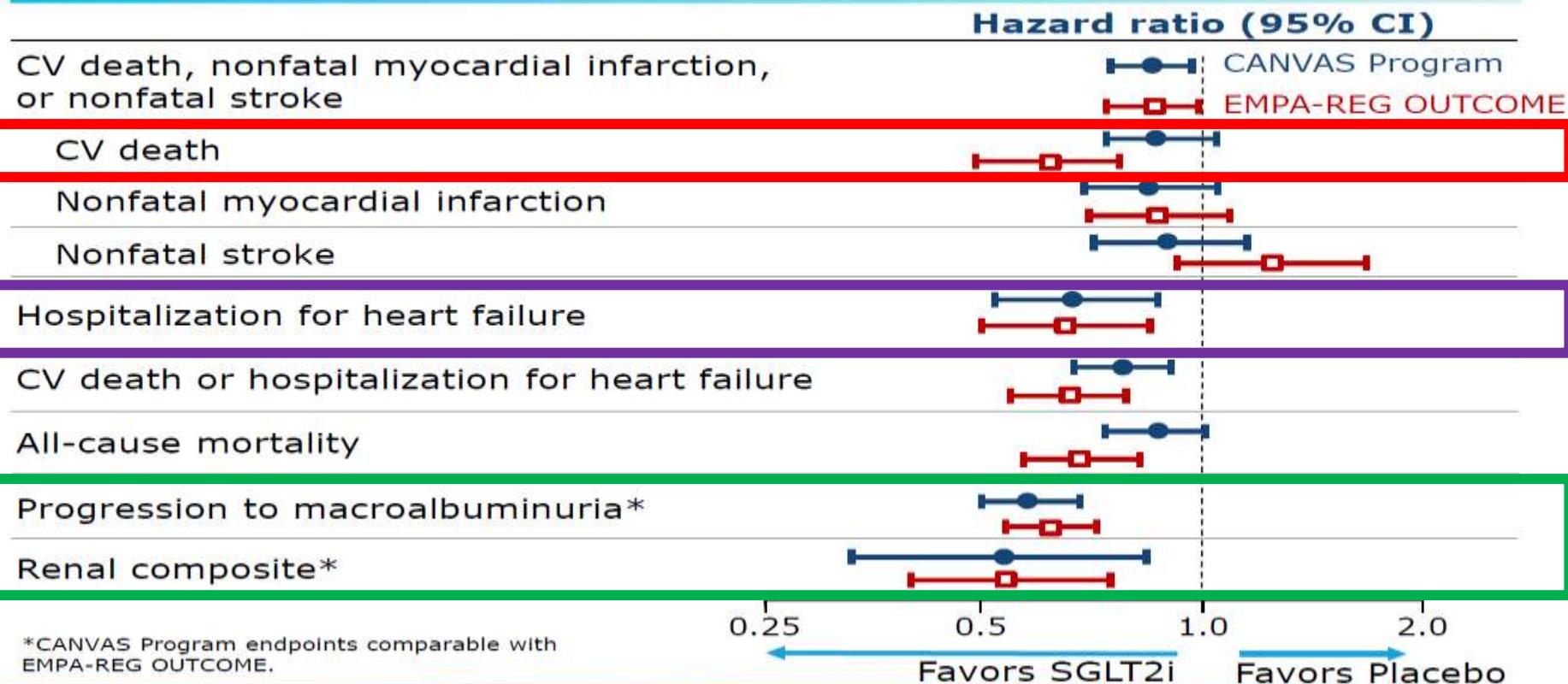
SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review

Subodh Verma¹ • John J. V. McMurray²



Verma S. et al. 2018. *Diabetologia.* 61:2108-2117

Key Outcomes in the CANVAS Program and EMPA-REG OUTCOME



*CANVAS Program endpoints comparable with EMPA-REG OUTCOME.

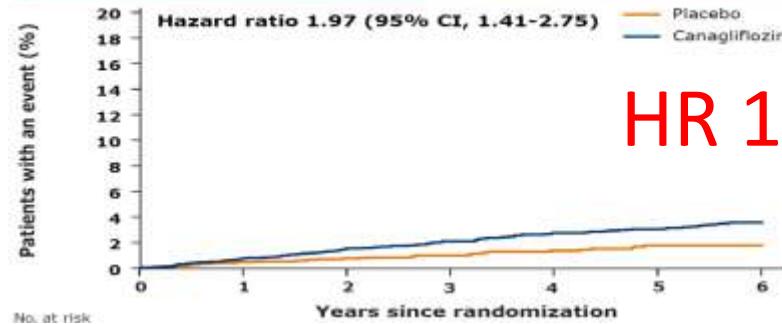
Zinman B et al. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128.
Wanner C et al. N Engl J Med. 2016;375(4):323-334.

Neal B et al. N Engl J Med. 2017;377:644-57.



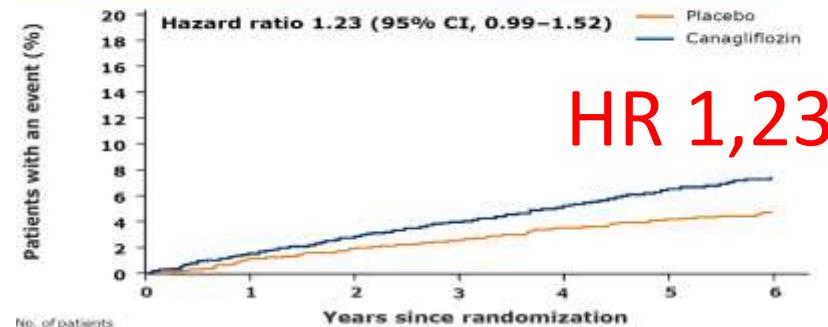
CANVAS Program

Lower-extremity Amputations

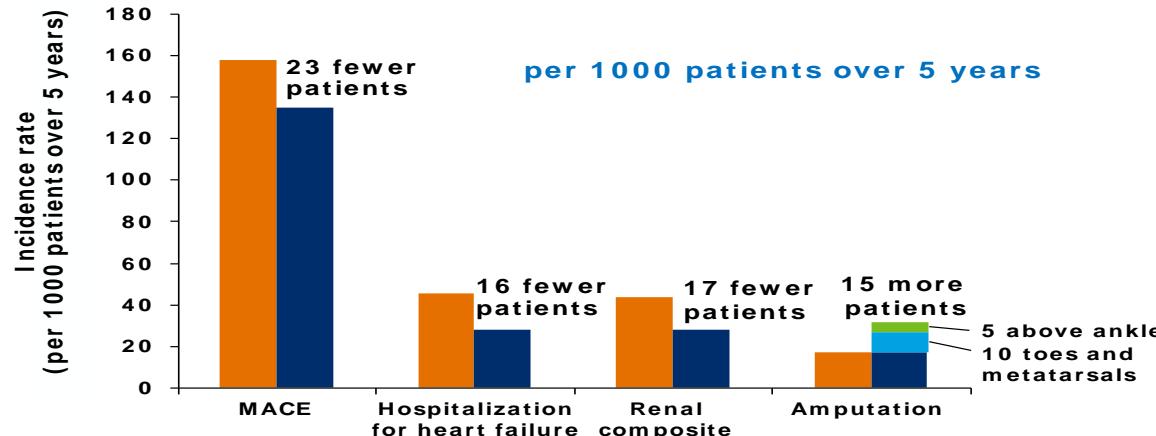


HR 1,97

Low-trauma Fracture



HR 1,23



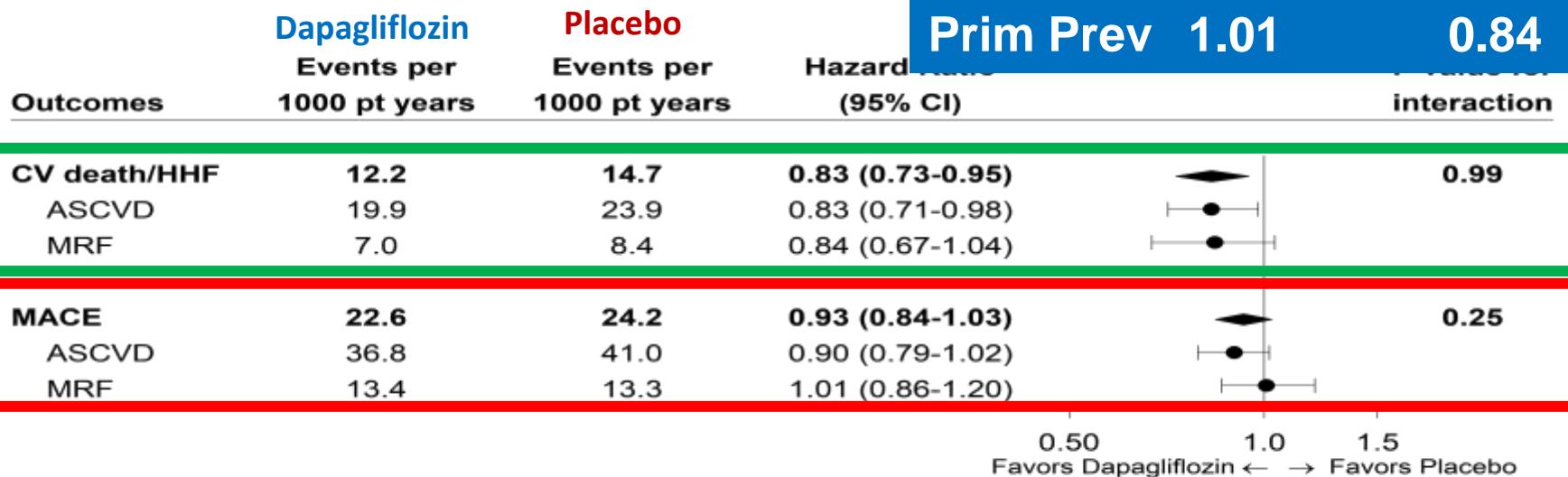
Dapagliflozin: Primary Efficacy Endpoints

Primary vs Secondary Prevention

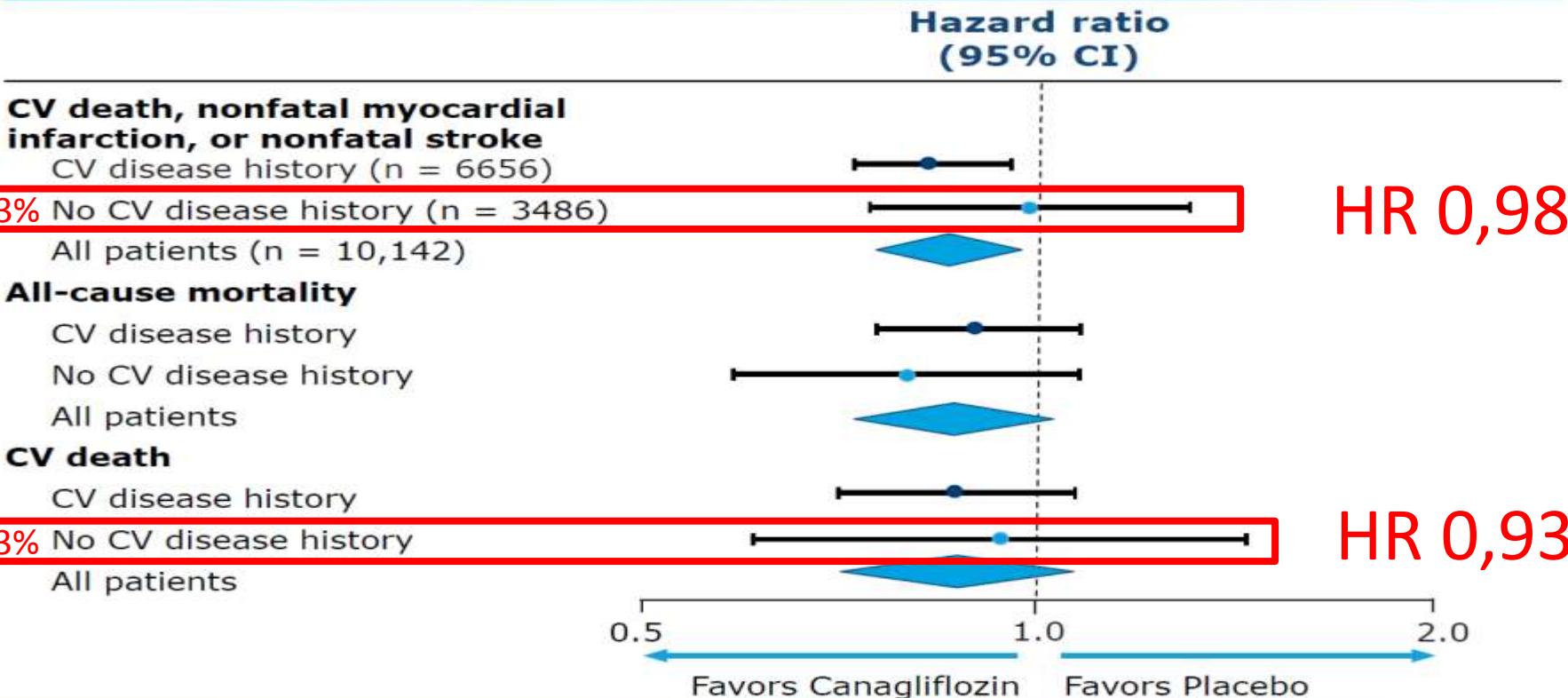
N = 17160, median follow-up 4.2 yrs.

41% CVD, 10% HF

	MACE	CVD/HHF
Global	0.93	0.83
Sec Prev	0.90	0.83
Prim Prev	1.01	0.84

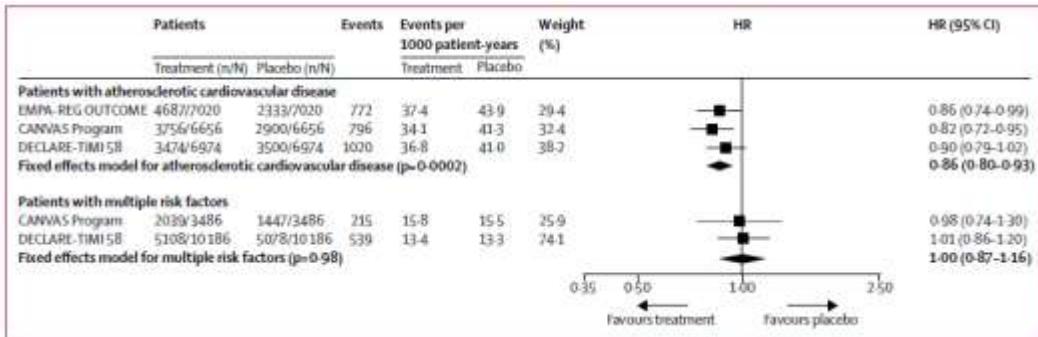


Primary and Secondary Prevention?



Beneficios cardiovasculares de los ISGLT-2 en prevención primaria?

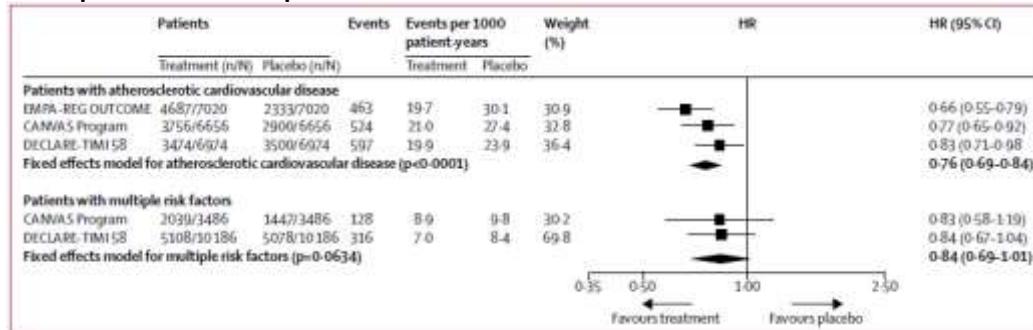
MACE: IAM, AVC o Muerte cardiovascular



Prev Sec 0, 86

Prev Prim 1, 00
(CANVAS, DECLARE)

Hospitalización por Insuficiencia Cardiaca o muerte cardiovascular



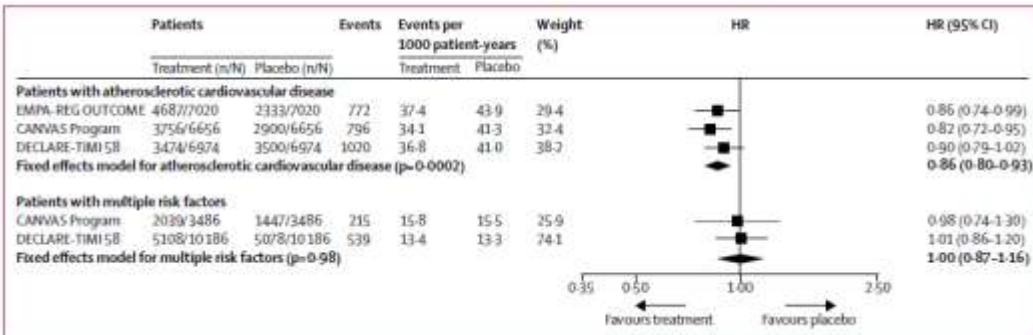
PS 0, 76

PP 0, 84 (ns)

Beneficios cardiovasculares de los ISGLT-2 en prevención primaria?

MACE: IAM, AVC o Muerte cardiovascular

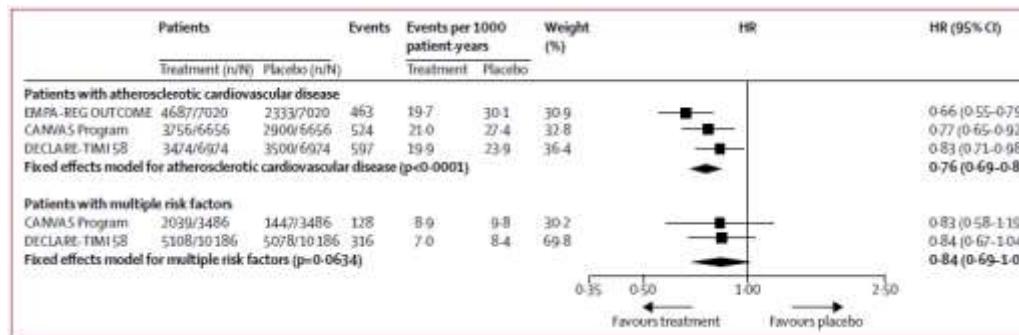
Zelniker TA et al. Lancet 2019; 393: 31-39



Prev Sec 0, 86

Prev Prim 1, 00
(CANVAS, DECLARE)

Hospitalización por Insuficiencia Cardiaca o muerte cardiovascular



PS 0, 76

PP 0, 84 (ns)

Interpretation:

SGLT2i have **moderate benefits** on atherosclerotic major adverse cardiovascular events that seem **confined to patients with established atherosclerotic cardiovascular disease**. However, they have **robust benefits** on reducing hospitalisation for heart failure and progression of renal disease regardless of existing atherosclerotic cardiovascular disease or a history of heart failure.



Beneficios renales de los iSGLT-2

60% FG<60 ml/min; 77% EUA>300 mg/g, 50% ECV, 15% IC; 66% insulina

Renal	HR 0,70
ECV	HR 0,80
HIC	HR 0,61

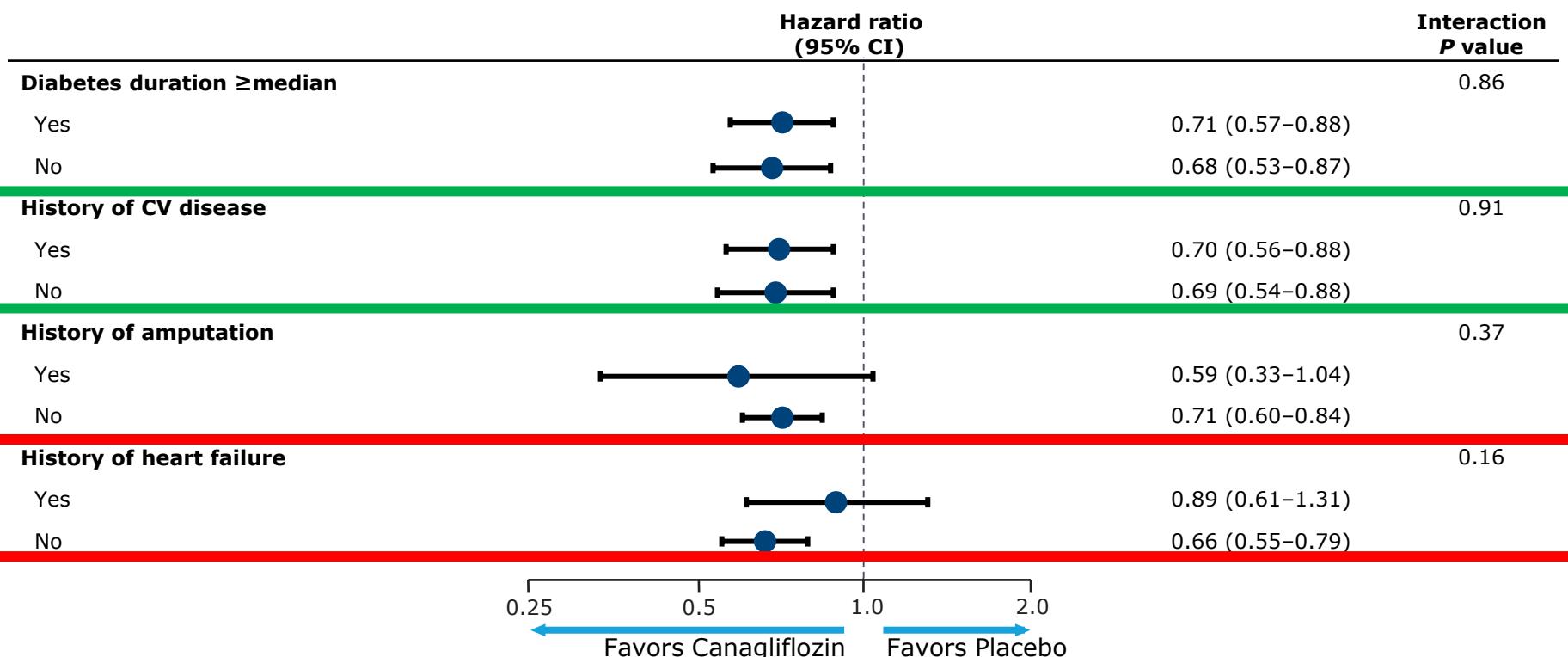
Primary	Hazard ratio (95% CI)	P value	
1. ESKD, doubling of serum creatinine, or renal or CV death	0.70 (0.59–0.82)	0.00001	✓
Secondary			
2. CV death or hospitalization for heart failure	0.69 (0.57–0.83)	<0.001	✓
3. CV death, MI, or stroke	0.80 (0.67–0.95)	0.01	✓
4. Hospitalization for heart failure	0.61 (0.47–0.80)	<0.001	✓
5. ESKD, doubling of serum creatinine, or renal death	0.66 (0.53–0.81)	<0.001	✓
6. CV death	0.78 (0.61–1.00)	0.0502	Not significant
7. All-cause mortality	0.83 (0.68–1.02)	–	Not formally tested
8. CV death, MI, stroke, hospitalization for heart failure, or hospitalization for unstable angina	0.74 (0.63–0.86)	–	Not formally tested

No diferencia en Fracturas 0,98 (68 vs 67) y Amputaciones: 1,11 (70 vs 63)

CREDENCE

Primary Outcome (ESKD, doubling creatinine, renal or CV death)

Disease History Subgroups



BENEFICIOS RENALES DE LOS arGLP1 e iSGLT2

ENSAYOS CLINICOS DE SEGURIDAD CARDIOVASCULAR

A

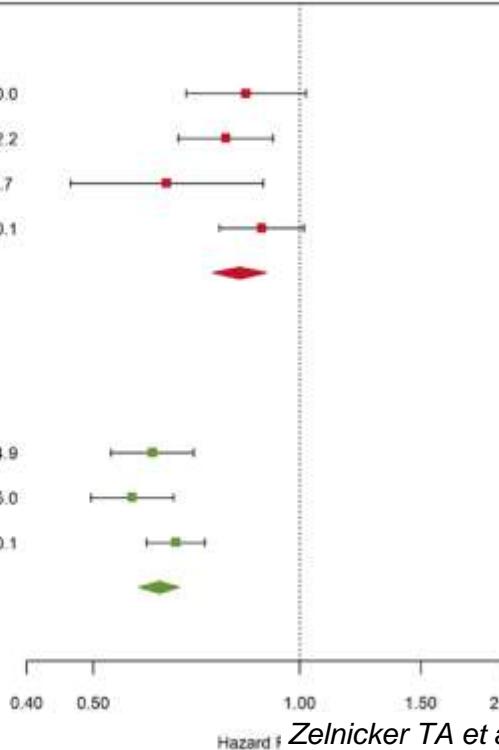
Trials	Patients	Events	Treatment n/N	Placebo n/N	Weights	HR [95% CI]
GLP1-RA						
ELIXA	5286	375	203/2639	172/2647	20.0	0.84 [0.68, 1.02]
LEADER	9340	605	268/4668	337/4672	32.2	0.78 [0.67, 0.92]
SUSTAIN-6	3297	162	62/1648	100/1649	7.7	0.64 [0.46, 0.88]
EXSCEL	14752	773	366/6256	407/6222	40.1	0.88 [0.76, 1.01]
Fixed Effects for GLP1-RA (P-value<0.001)						0.82 [0.75, 0.89]

arGLP1
HR 0,82

SGLT2i

EMPA-REG OUTCOME	6185	913	525/4124	388/2061	24.9	0.61 [0.53, 0.70]
CANVAS Program	10142	847	NA	NA	25.0	0.57 [0.50, 0.66]
DECLARE-TIMI 58	17160	1675	678/8582	997/8578	50.1	0.66 [0.60, 0.73]
Fixed Effects for SGLT2i (P-value<0.001)						0.62 [0.58, 0.67]

iSGLT2
HR 0,62



Variable renal combinada: empeoramiento de la función renal, IRC terminal y muerte de causa renal

Zelnicker TA et al. Circulation. 2019;139:2022–2031.

BENEFICIOS RENALES DE LOS iSGLT-2

ENSAYOS CLINICOS DE SEGURIDAD CARDIOVASCULAR

Composite of worsening of renal function, ESKD, or renal death

eGFR <60

	Events, n
CANVAS Program	83
EMPA-REG OUTCOME	NA
DECLARE	59
Overall	

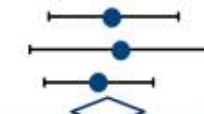
HR (95% CI)

0.67 (0.51–0.89)

FG <60
HR 0, 67

eGFR 60-<90

CANVAS Program	118
EMPA-REG OUTCOME	NA
DECLARE	186
Overall	

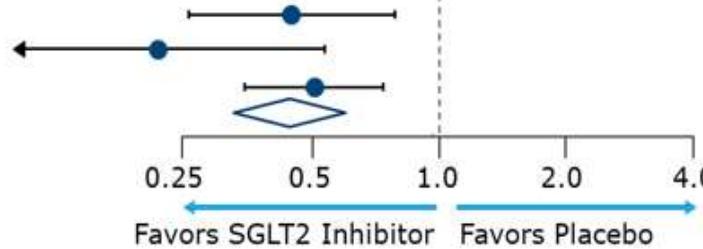


0.56 (0.46–0.70)

FG 60–90
HR 0, 56

eGFR ≥90

CANVAS Program	48
EMPA-REG OUTCOME	NA
DECLARE	120
Overall	



0.44 (0.32–0.59)

FG ≥90
HR 0, 44

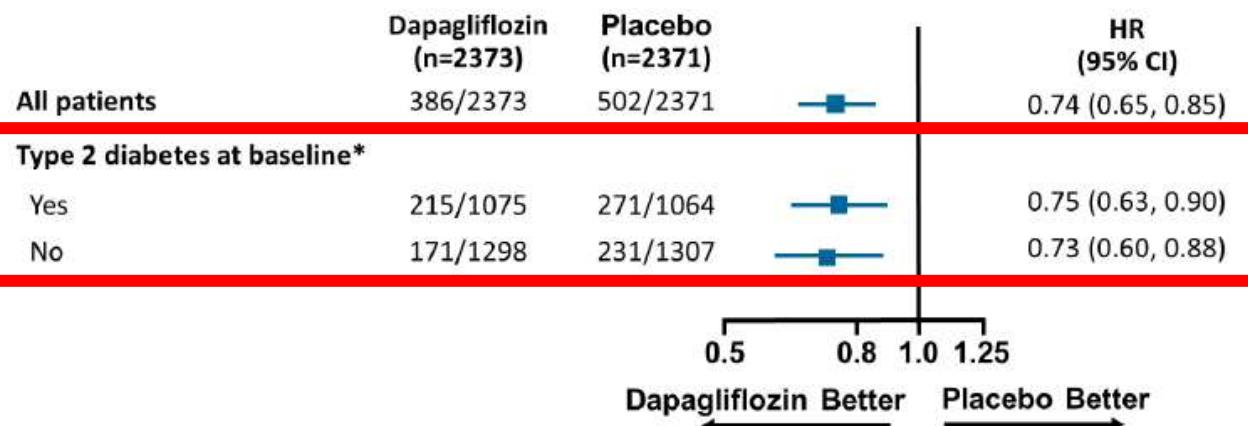


iSGLT2 e insuficiencia cardiaca

Dapa-HF

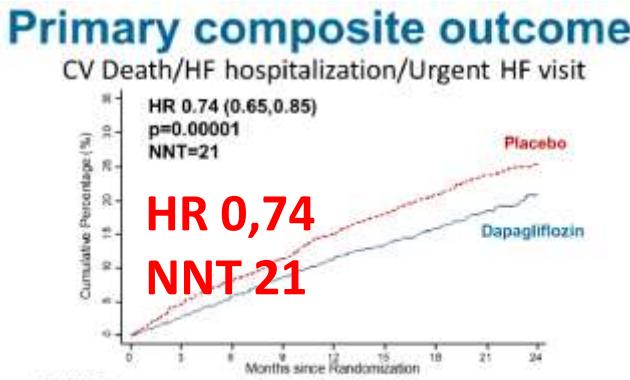
Dapagliflozin in patients with Heart Failure and reduced ejection fraction (IC sintomática, FE<40%, ProBNP>600 y FG>30)

No diabetes/diabetes subgroup: Primary endpoint



*Defined as history of type 2 diabetes or HbA1c ≥6.5% at both enrollment and randomization visits.

N= 4.744; 18,2 meses, 45% DM



Evento Primario 0,74
Muerte 0,83
IC o Muerte CV 0,75

Datos del mundo real en atención primaria: la base de datos SIDIAP





Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en AP

- ✓ Unidad creada el año 2010 por el IDIAP Jordi Gol y el Institut Català de la Salut (ICS)
- ✓ Objetivo: promover la investigación de calidad en Atención Primaria a partir de los registros clínicos electrónicos (eCAP)
- ✓ Base de datos depurada y preparada para responder de forma ágil a preguntas de investigación
- ✓ 5,8 millones de usuarios atendidos en los 274 centros de Atención Primaria del ICS (80% de Cataluña)

sidiap@idiapjgol.info



Institut Català
de la Salut

SIDIAP
Organización e información contenida

VARIABLES	FONT D'INFORMACIÓ	DISPONIBILITAT
Datos sociodemográficos (fecha nacimiento, género, país de origen, etc.)	SIAP (Servei Català de la Salut)	2001
Datos clínicos de Atención Primaria (visitas, problemas de salud, variables clínicas, prescripciones, derivaciones, inmunizaciones, CRG, IT, pruebas)	eCAP (historia clínica del ICS)	>2005
Medicación retirada de las oficinas de farmacia	Facturación de farmacia (Servei Català de la Salut)	>2005
Resultados de análisis clínicos	Laboratorios de referencia	>2006
Indicador socioeconómico (MEDEA) per sección censal	Censo 2001	2001
Ingresos hospitalarios	CMBD-AH (Servei Català de la Salut)	>2004
Defunciones y causa de la muerte	Registro de mortalidad (Dept. de Salut)	>2003
Otros registros	Registro de artroplastias, Registro de Cáncer, etc.	

Control of Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes in Primary Care in Catalonia (Spain)

IRENE VILALTA, MD¹
MÓNICA MATA-CASES, MD^{1,2}
EDUARD HERMANO, MD, FRCR³
ROSA MORGAN, MD^{1,2}
FRANCESC TIXIÀ, MD^{1,2}

MARÍA-JESÚS RODRÍGUEZ, MD¹
CARMEN CANTALEJO, MD, PhD^{1,2}
JOSÉP FRANCH-NADAL, MD, PhD^{1,2}
BETANIAUTA BOUZA, MD, PhD^{1,2}
DIDAC MAURICIO, MD, PhD^{1,2}

Many studies have shown that the occurrence of these complications depends largely on the degree of glycemic control and intensive control of cardiovascular risk factors (CVRFs) (1–5).

cataldiabetesjournal.org

Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online February 16, 2012

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

Therapeutic inertia in patients treated with two or more antidiabetics in primary care: Factors predicting intensification of treatment

Manel Mata-Cases MD, PhD^{1,2,3} | Josep Franch-Nadal MD, PhD^{1,2,4} | Jordi Real PhD^{1,5} |
Mònica Gratacòs MD, PhD¹ | Flora López-Simarro MD, PhD⁶ | Kamlesh Khunti MD, PhD⁷ |
Didac Mauricio MD, PhD^{1,2,8} |
Diabetes Obes Metab. 2018;20:103–112.

Received 28 November 2016 | Revised 26 January 2017 | Accepted 8 February 2017
DOI: 10.1111/dob.13643

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

Glycaemic control after treatment intensification in patients with type 2 diabetes uncontrolled on two or more non-insulin antidiabetic drugs in a real-world setting

Silvia Canivell PhD^{1,2,3*} | Manel Mata-Cases PhD^{1,4,5*} | Jordi Real PhD^{1,4} |
Josep Franch-Nadal PhD^{1,4,6} | Bogdan Vlacho PhD¹ | Kamlesh Khunti PhD⁷ |
Mònica Gratacòs PhD¹ | Didac Mauricio PhD^{1,4,8} |
Diabetes Obes Metab. 2019;1:8.

Downloaded from <https://bmjopen.bmjjournals.com> on October 3, 2018 - Published by group.bmj.com

DAP_Cat

Grup de Recerca Epidemiològica
en Diabetis des de l'Atenció Primària

Research

Open Access

BMJ Open Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007–2013 in Catalonia: a population-based study

Manel Mata-Cases,^{1,2,3} Josep Franch-Nadal,^{1,2,4} Jordi Real,^{1,5}
Didac Mauricio^{1,2,6}

Current Medical Research and Opinion

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: real-world evidence from a Mediterranean area



Manel Mata-Cases, Josep Franch-Nadal, Emilio Ortega, Jordi Real, Mònica Gratacòs, Bogdan Vlacho & Didac Mauricio

Original research

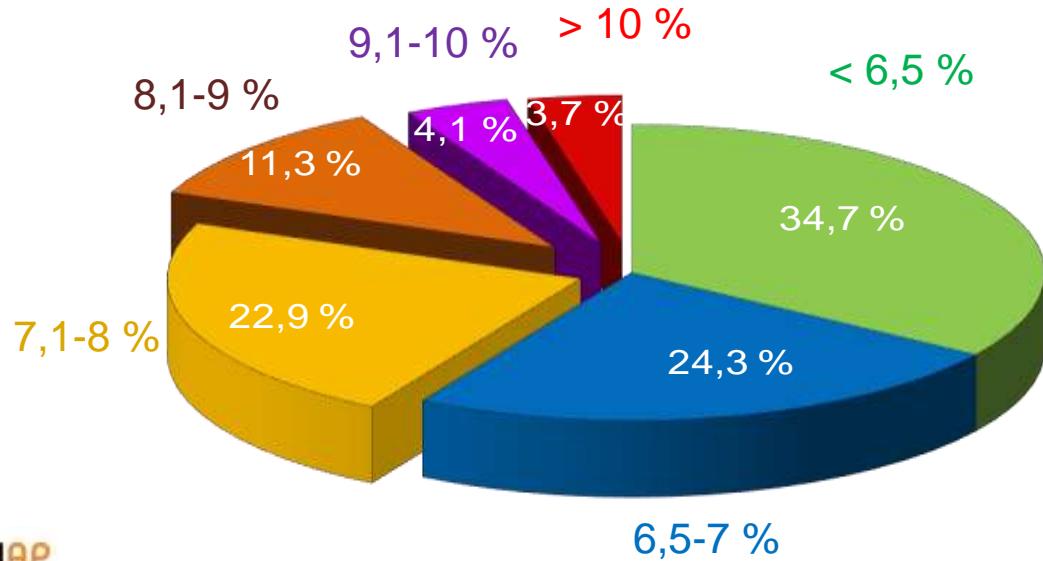
BMJ Open Prevalence and coprevalence of chronic comorbid conditions in patients with type 2 diabetes in Catalonia: a population-based cross-sectional study

Manel Mata-Cases,^{1,2} Josep Franch-Nadal,^{1,2} Jordi Real,^{1,2} Marta Cedenilla,³
Didac Mauricio^{2,4}

Estudio de comorbilidades SIDIAP 2016

Características y grado de control glucémico

N = 330.014 (88,4%)



N= 373.185 (54,9% hombres)

Edad: 70,3 ($\pm 12,1$) años

(hombres: 68,2 a; mujeres: 72,5 a)

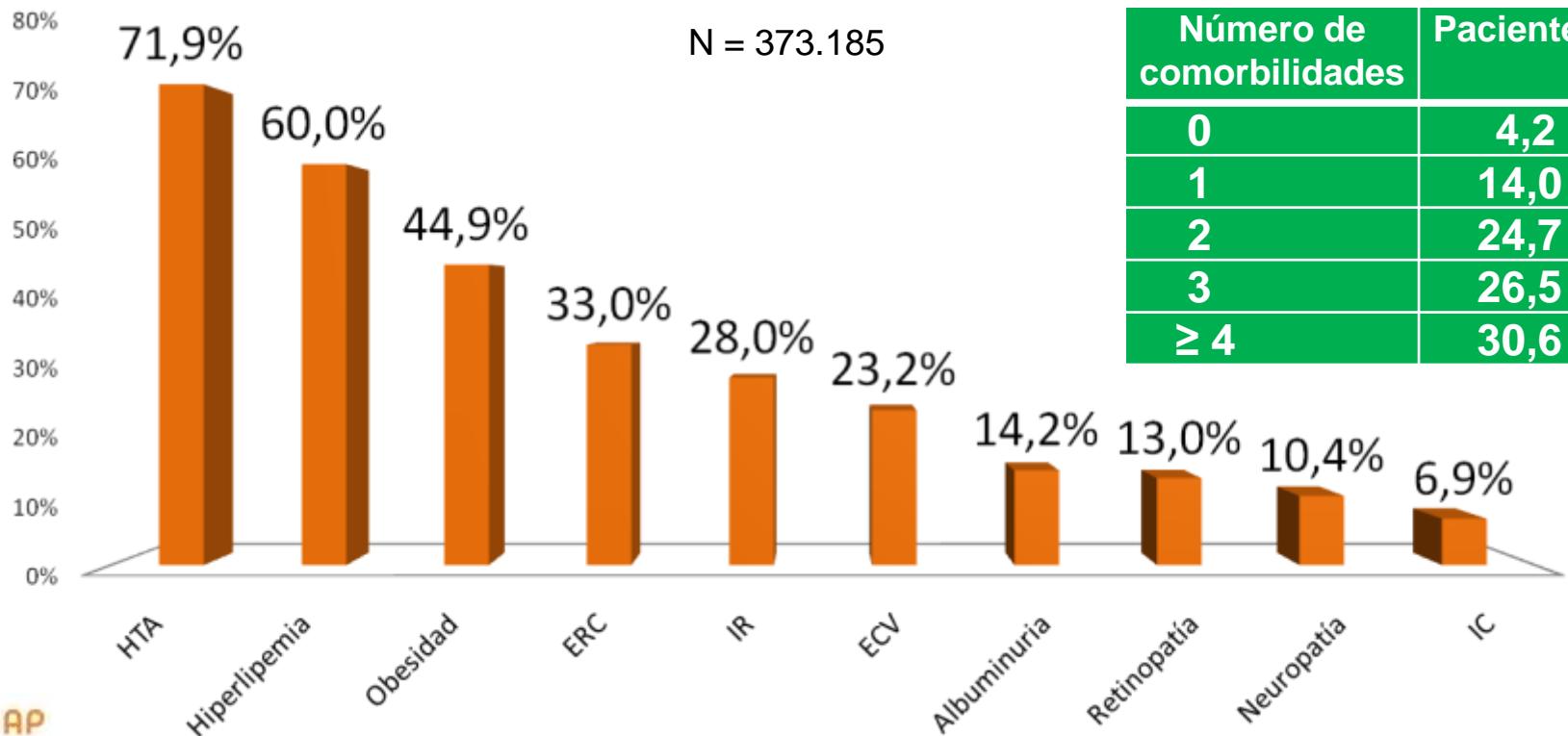
Edad > 75 años (37,1 %)

Duración DM2: 8,7 (RIQ4,5;12,8) años
(hombres: 8,3 y mujeres: 9,2 años)

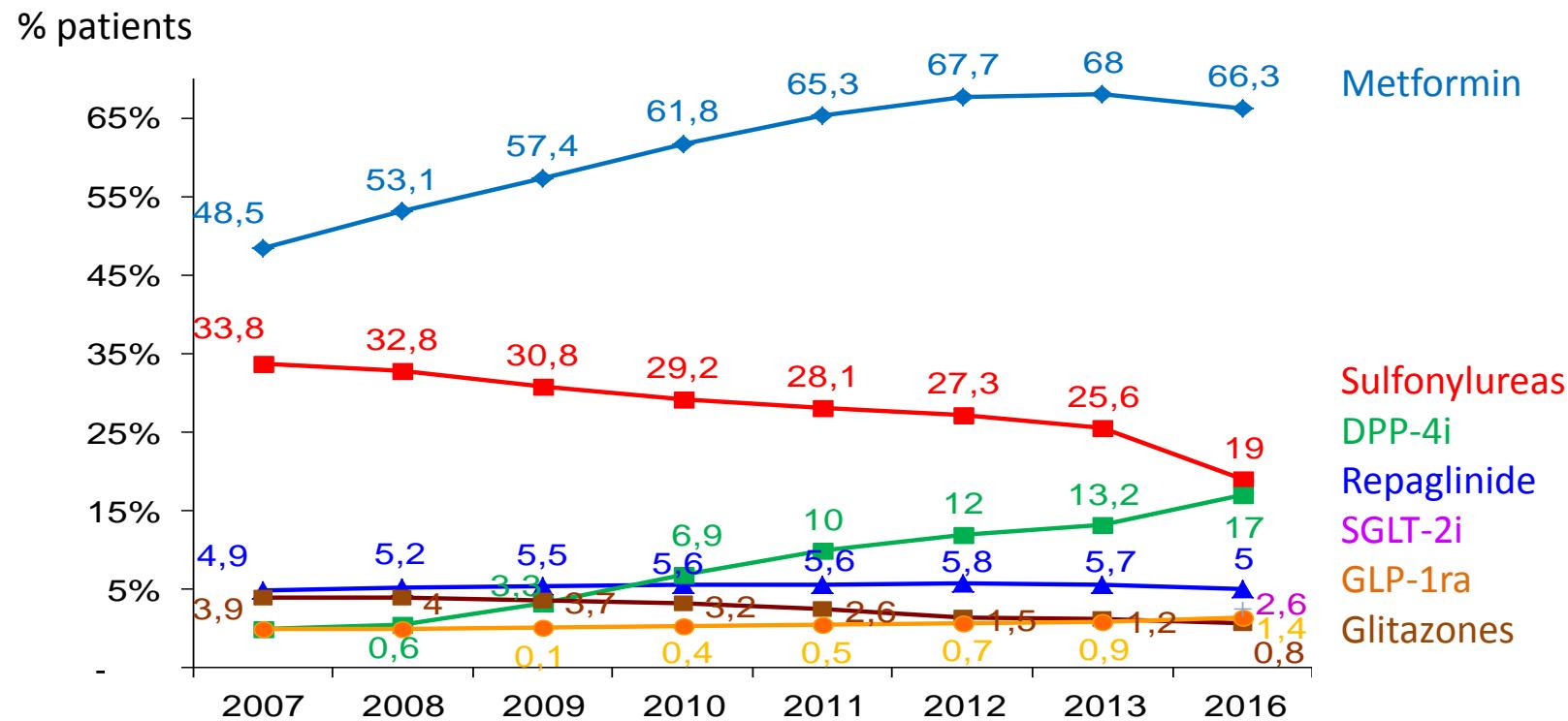
HbA _{1c} media	7,12%
HbA _{1c} < 7%	55,5%
HbA _{1c} < 8%	80,4%



Prevalencia de comorbilidades

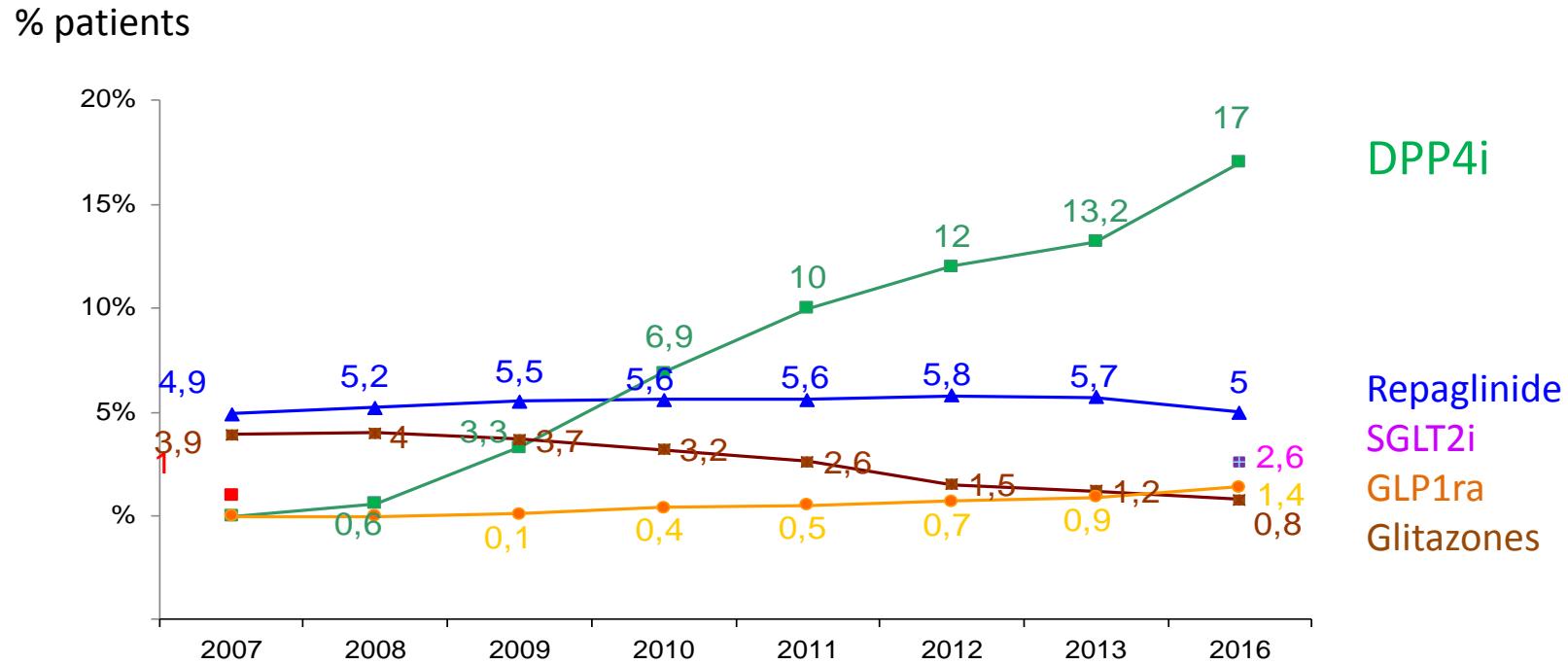


Prescripción de antidiabéticos en SIDIAP Catalunya, 2007-2016



Mata-Cases M et al. BMJ Open 2016 doi:10.1136/bmjopen-2016-012463
Mata-Cases M et al. BMJ Open 2019;0:e031281. doi:10.1136/bmjopen-2019-031281

Prescripción de antidiabéticos en SIDIAP Catalunya, 2007-2016



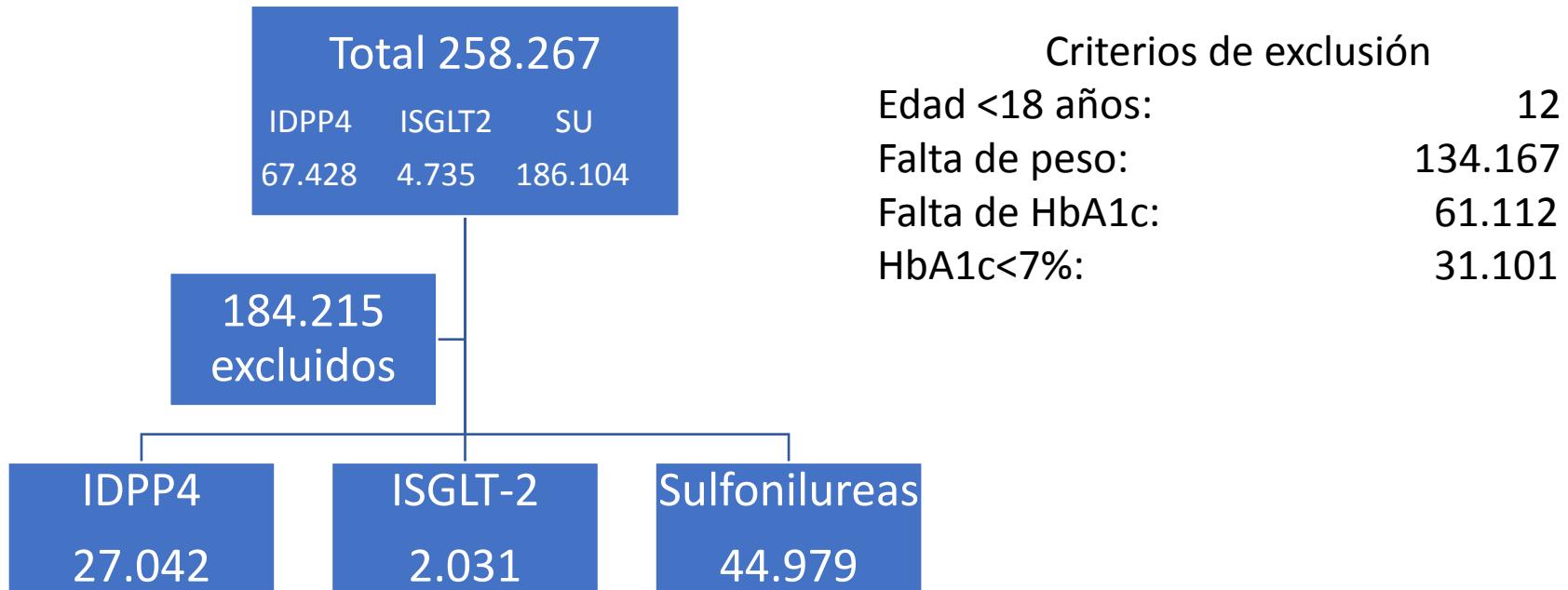


Datos en Mundo Real Inhibidores SGLT-2: efectividad clínica

Resultados de la adición de sulfonilureas, iDPP4 o iSGLT2 como segundo antidiabético en pacientes con DM2 en tratamiento con metformina y control glucémico insuficiente

MET+ Study
2010-2016

258.267 pacientes que inician tratamiento entre 2010 y 2016



Resultados de la adición de sulfonilureas, iDPP4 o iSGLT2 como segundo antidiabético en pacientes con DM2 en tratamiento con metformina y control glucémico insuficiente

MET+ Study
2010-2016

Características de los pacientes pre-matching (N=74.052)

	IDPP4	ISGLT2	SU
N	N=27.042	N=2.031	N=44.979
Año inicio	2013	2016	2012
Edad (años)	65,2	60,2	63,2
HbA1c (%)	8,61	8,77	8,67
Peso (kg)	82,3	92,3	82,3
IMC	31,2	34,2	31,1
Duración Diabetes (años)	6,7	8,2	5,4

Características de los pacientes post-matching (N=6.076)

	IDPP4	ISGLT2	SU
N	N=2.027	N=2.027	N=2.022
Año inicio	2016	2016	2016
Edad (años)	60,8	60,2	60,5
HbA1c (%)	8,74	8,77	8,76
Peso (kg)	89,9	92,3	90,2
IMC	33,0	34,2	33,0
Duración Diabetes (años)	6,0	8,2	5,6

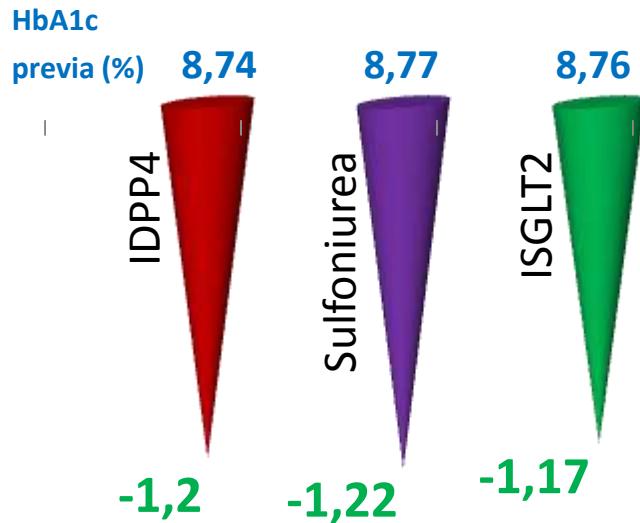


Propensity Score Matching por: sexo, edad, HbA1c, peso y año inicio

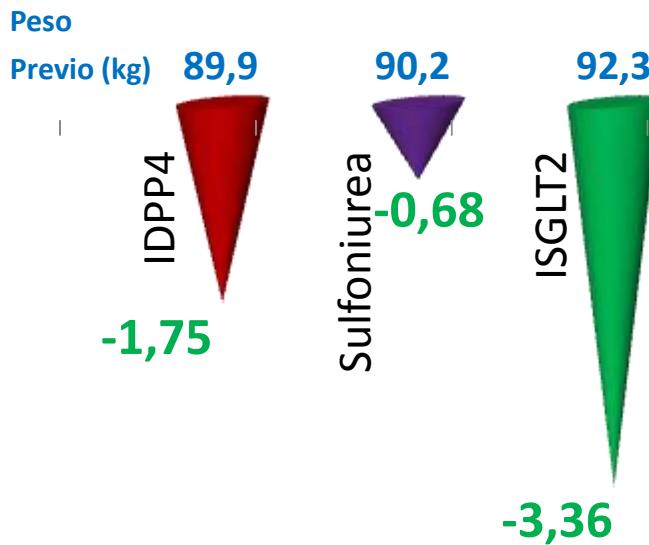
Resultados de la adición de sulfonilureas, iDPP4 o iSGLT2 como segundo antidiabético en pacientes con DM2 en tratamiento con metformina y control glucémico insuficiente

MET+ Study
2010-2016

Cambios en la HbA1c a los 3-24 meses*



Cambios en el peso a los 3-24 meses*



* Análisis por intención de tratar

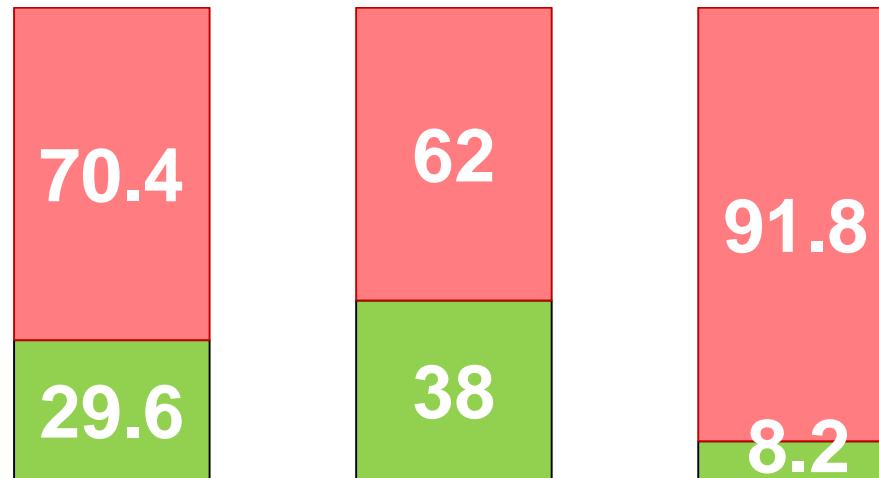


Datos en Mundo Real Inhibidores SGLT-2: seguridad cardiovascular

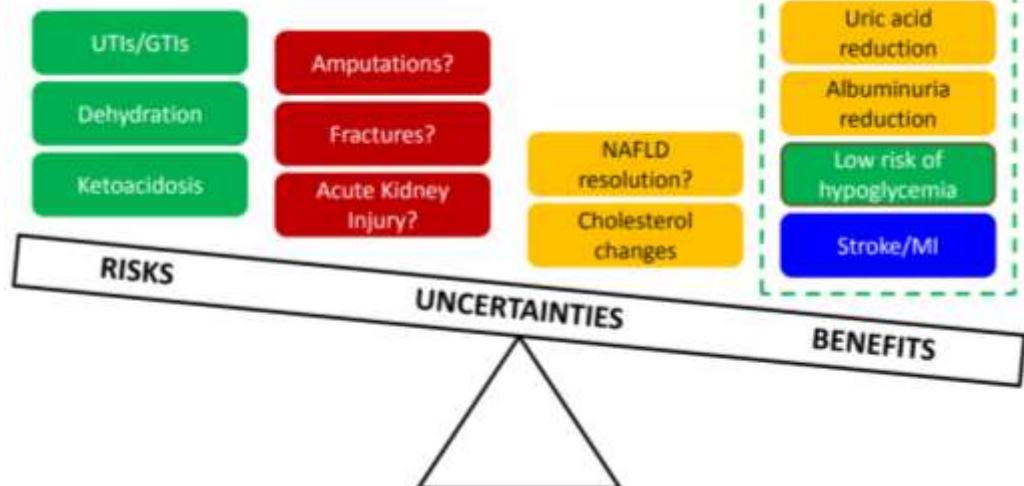
Patients who meet inclusion criteria in iSGLT2 CVOTs in the SIDIAP population database

CANVAS 67% CVD HbA1c 7-10.5% eGFR>30 ml/min	DECLARE 41% CVD HbA1c 6.5-12% eGFR>60 ml/min	EMPAREG 100% CVD HbA1c 7-10% eGFR>30 ml/min
--	---	--

2016 SIDIAP Database
373,185 T2DM patients
(23% CVD)



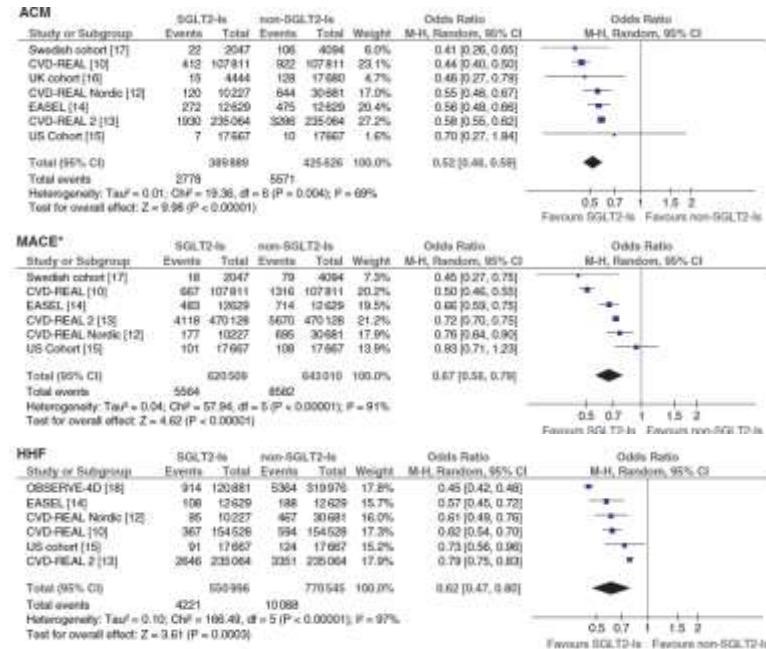
Pros y contras de los iSGLT2



Metanálisis estudios observacionales

Mortalidad ECV IC

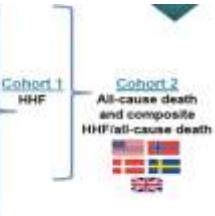
HR 0,52
HR 0,67
HR 0,62



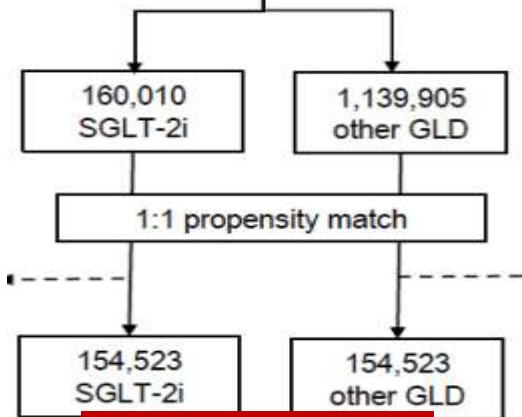


CVDFREAL

- United States Claims & Encounters and Linked Medicare
- National full-population registries
- National full-population registries
- National full-population registries
- Clinical Practice Research Datalink (CPRD) and The Health Improvement Network (THIN)
- Diabetes Patternen Verlaufsdokumentation (DPV) initiative



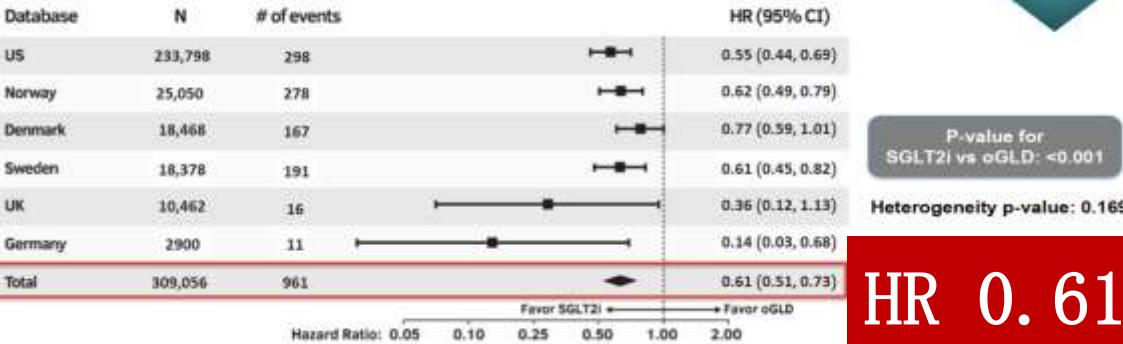
1,299,915 new users of SGLT-2i or other GLD fulfilling the eligibility criteria



13% CVD

CVDFREAL

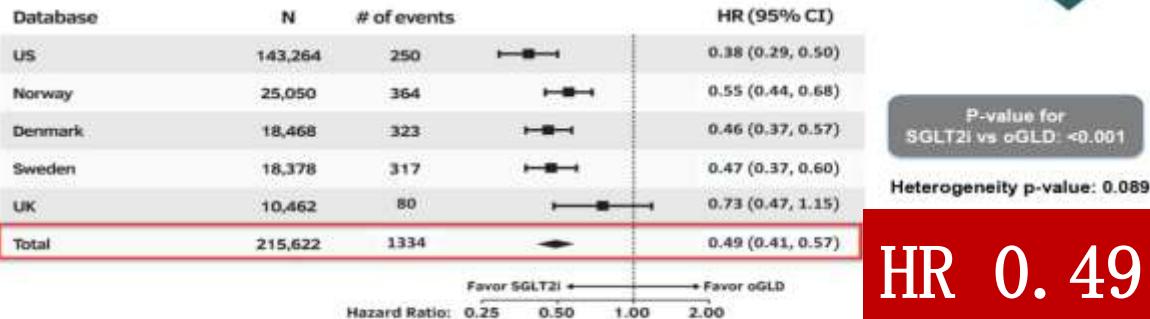
HHF Primary Analysis



Data are on treatment, unadjusted. oGLD=other glucose-lowering drug. HR=hazard ratio.

CVDFREAL

All-Cause Death Primary Analysis



Data are on treatment, unadjusted. oGLD=other

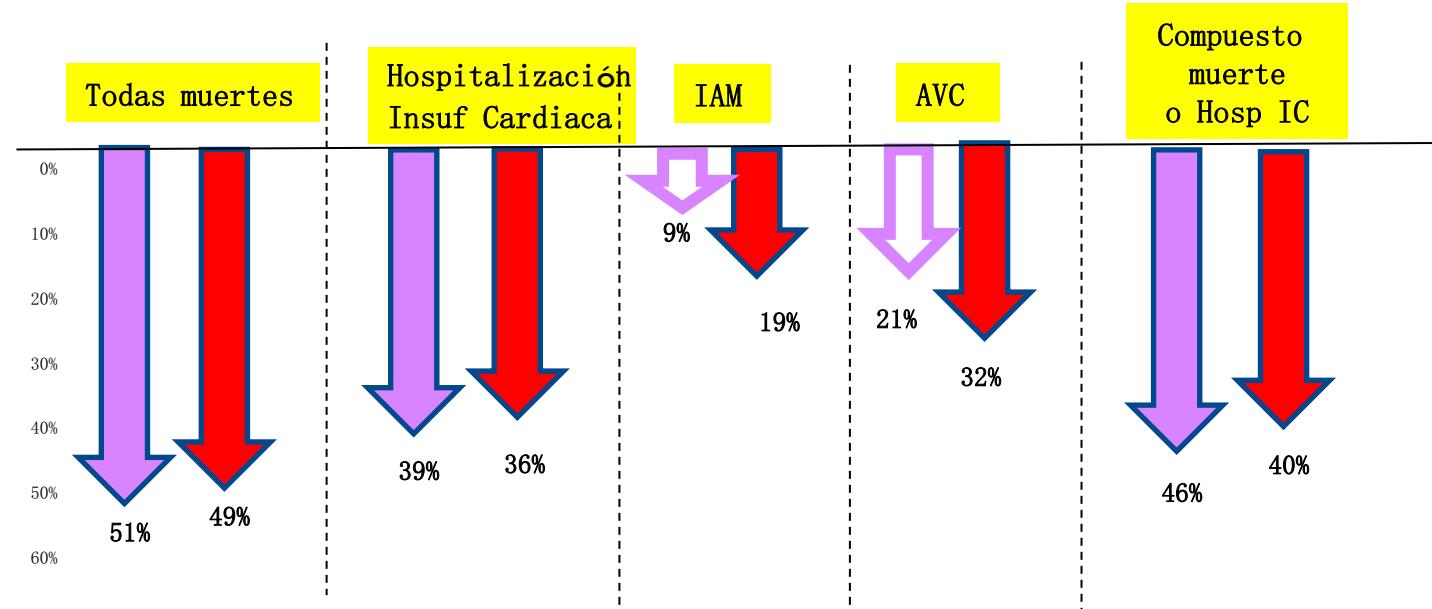
Kosiborod M et al. Circulation 2017;136: 249–59



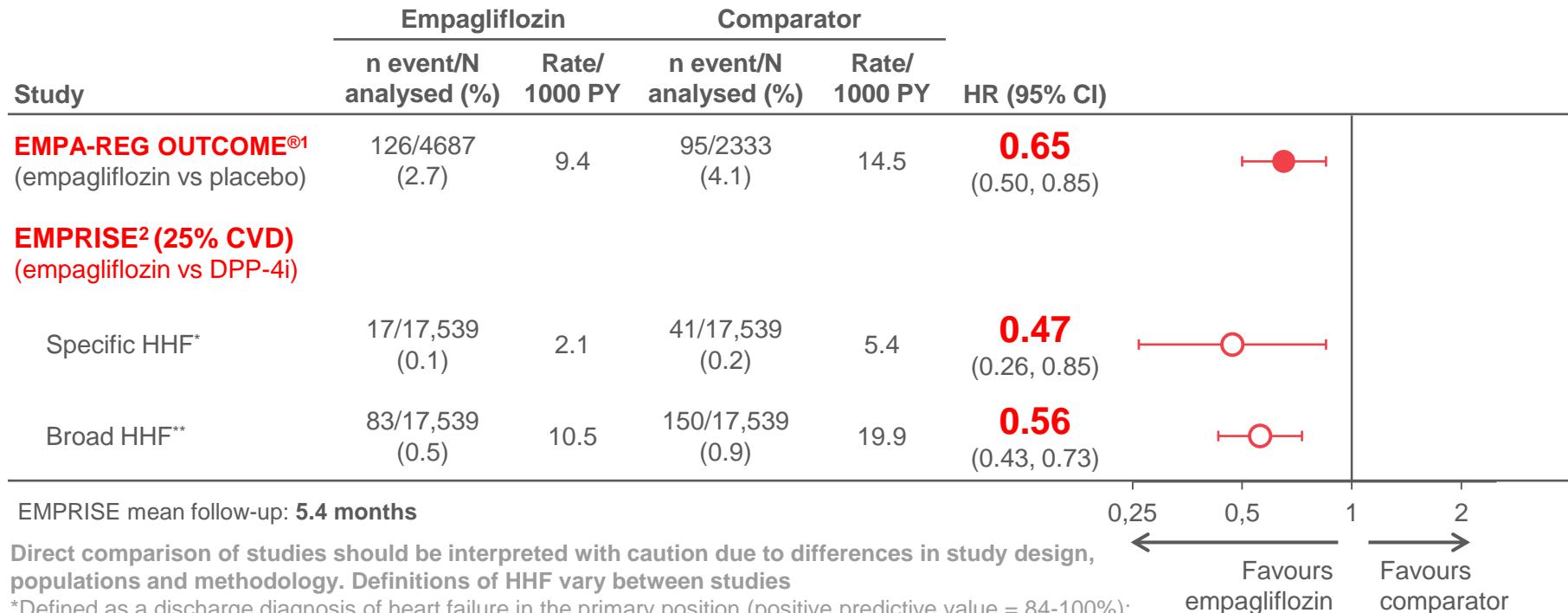
ACC.17

En datos del mundo real los iSGLT2 se asocian a menor morbimortalidad CV

- ⬇️ CVD-Real (16% ECV) N= 309.046, 6 países (EEUU y Europa -Alemania, Dinamarca, Noruega, Suecia y UK-)
- ⬇️ CVD-Real ² (26% ECV) N= 470.128, 6 países (Australia, Canadá, Corea del Sur, Israel, Japón y Singapur)



Empagliflozin was associated with a reduced risk of HHF in routine clinical practice compared with DPP-4i



Direct comparison of studies should be interpreted with caution due to differences in study design, populations and methodology. Definitions of HHF vary between studies

*Defined as a discharge diagnosis of heart failure in the primary position (positive predictive value = 84-100%);

**Defined as a discharge diagnosis of heart failure in any position (positive predictive value=79–96%)

DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; HHF, hospitalisation for heart failure; PY, patient-years

1. Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117 (supplemental appendix)

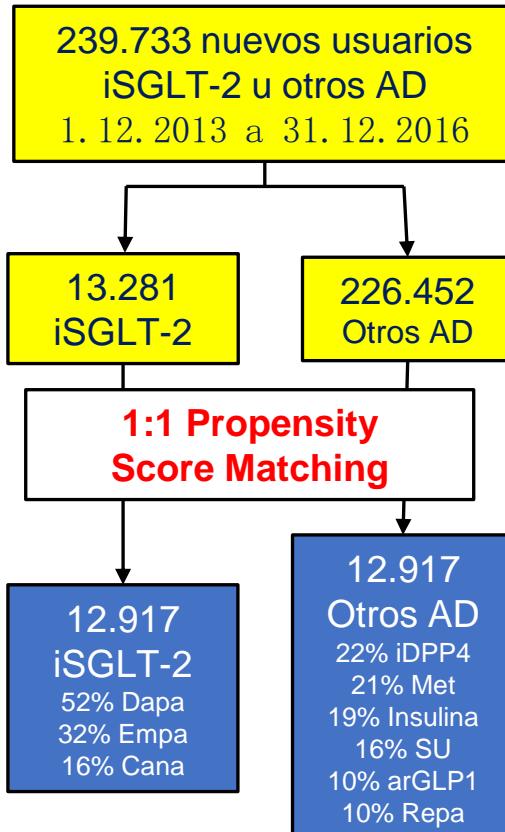
2. Patorno E et al. *Circulation* 2019;139(25):2822-2830.

CVDREAL² Catalunya. iSGLT2 vs otros Antidiabéticos (AD)



Características basales

- **27% ECV**
- 5% IC
- 3% IRC
- 62% Metformina
- 37% Sulfonilurea
- 12% arGLP-1
- 40% Insulina
- 65% Estatinas
- 71% IECA o ARA-2



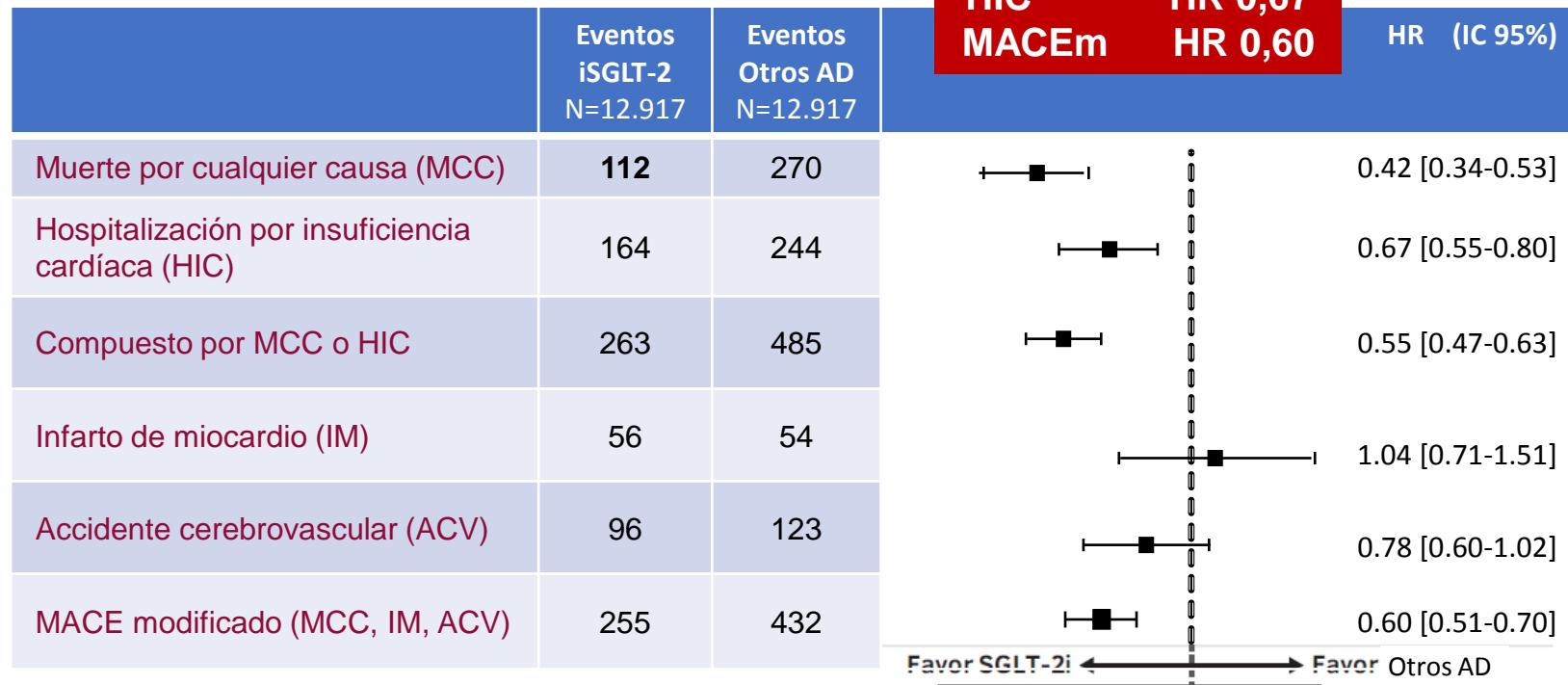
Variables

- Muerte por cualquier causa (MCC)
- Hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC)
- Compuesto por MCC o HIC
- Infarto de miocardio (IM)
- Accidente cerebrovascular (ACV)
- MACE modificado (MCC, IM, ACV)

CVDREAL² Catalunya. iSGLT2 vs otros Antidiabéticos (AD)



27% ECV, Propensity Score Matching



Resultados de riesgo CV por ITT no ajustados.

ModMACE: compuesto por ictus no fatal, infarto no fatal y mortalidad por todas las causas.

Se observaron resultados similares tras ajustar por edad, género, historia de insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular, hipertensión, obesidad, duración de la enfermedad, tratamiento con iECA o ARAII, betabloqueante o diurético.

CVDREAL² Catalunya iSGLT-2i vs iDPP-4

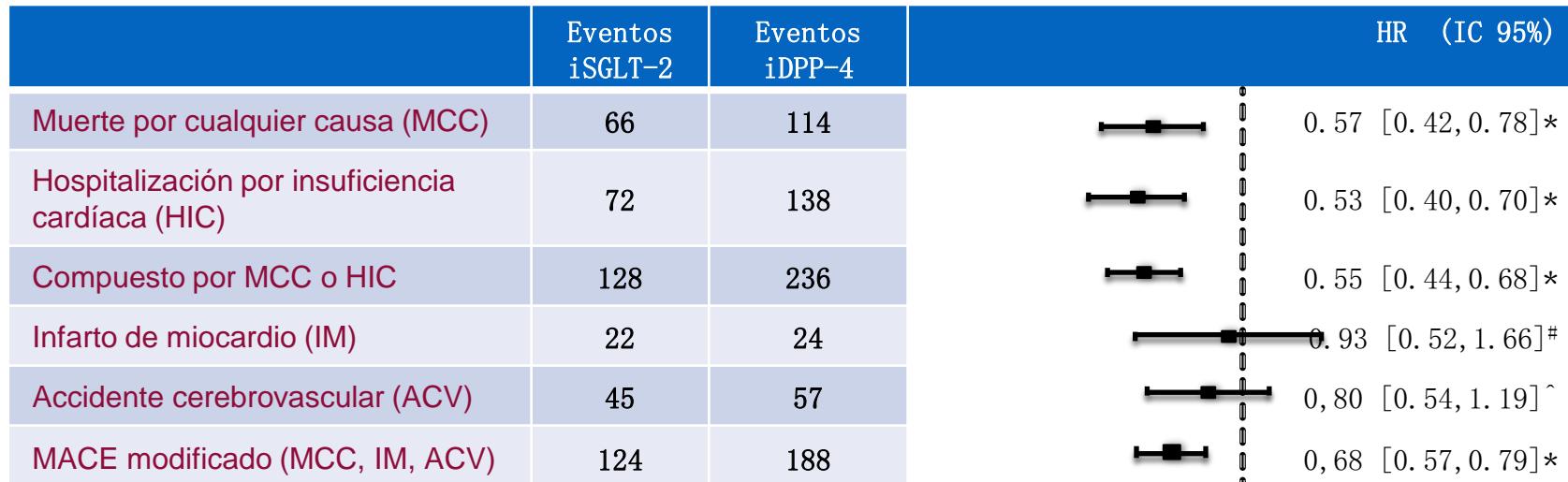


27% ECV

Propensity Score Matching

iSGLT-2
(N=5.715) iDPP-4
(N=5.715)

Muerte	HR 0,57
HIC	HR 0,53
MACEm	HR 0,68



*p<0,0001; #p=0,804; ^p=0,276

Resultados de riesgo CV por ITT no ajustados.

ModMACE: compuesto por ictus no fatal, infarto no fatal y mortalidad por todas las causas.

Se observaron resultados similares tras ajustar por edad, género, historia de insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular, hipertensión, obesidad, duración de la enfermedad, tratamiento con iECA o ARAII, betabloqueante o diurético.



iSGLT2 RWD vs ECA

Mensajes para llevar a casa

- ✓ Los iSGLT2 disminuyen la HbA1c, el peso y la presión arterial, y han mostrado beneficios cardiovasculares, renales y en insuficiencia cardiaca en los ensayos clínicos de seguridad cardiovascular
- ✓ Los ensayos CREDENCE (canagliflozina en pacientes con ERC) y DAPA-HF (dapagliflozina en pacientes con IC) han mostrado beneficios en dichas patologías
- ✓ Tanto la efectividad clínica como los resultados en ECV, IC y mortalidad se han confirmado en datos de mundo real, en poblaciones con baja prevalencia de ECV
- ✓ Los estudios en mundo real, por la ausencia de aleatorización, no pueden descartar sesgos desconocidos o no medibles, como el sesgo de indicación

Gracias

