

BẰNG CHỨNG AN TOÀN MỚI TRÊN BỆNH NHÂN ĐTĐ CAO TUỔI TỪ CÁC DPP-4i CVOTs

PGS. TS. BS. TRẦN THỊ THANH HÓA

NGUYỄN PHÓ GIÁM ĐỐC – BV NỘI TIẾT TRUNG ƯƠNG

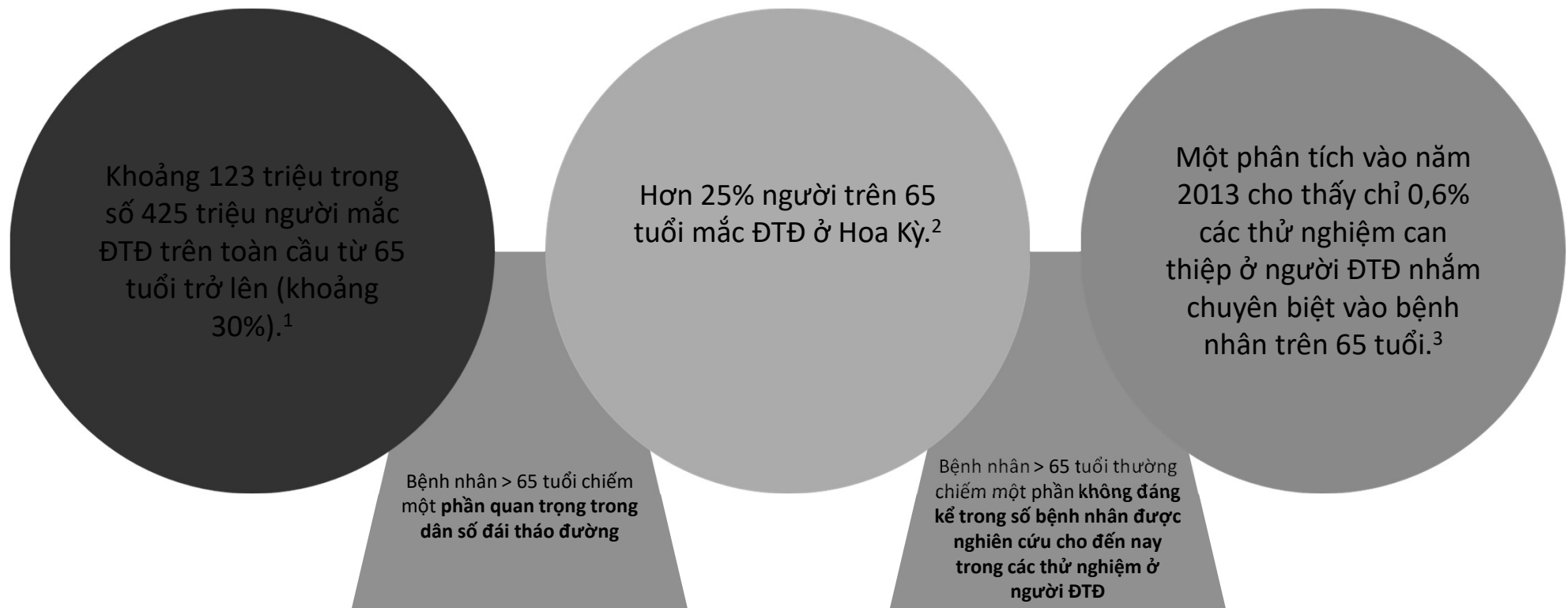
Bài báo cáo được tài trợ bởi Boehringer Ingelheim cho mục đích cập nhật thông tin y khoa

NỘI DUNG

1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG CAO TUỔI

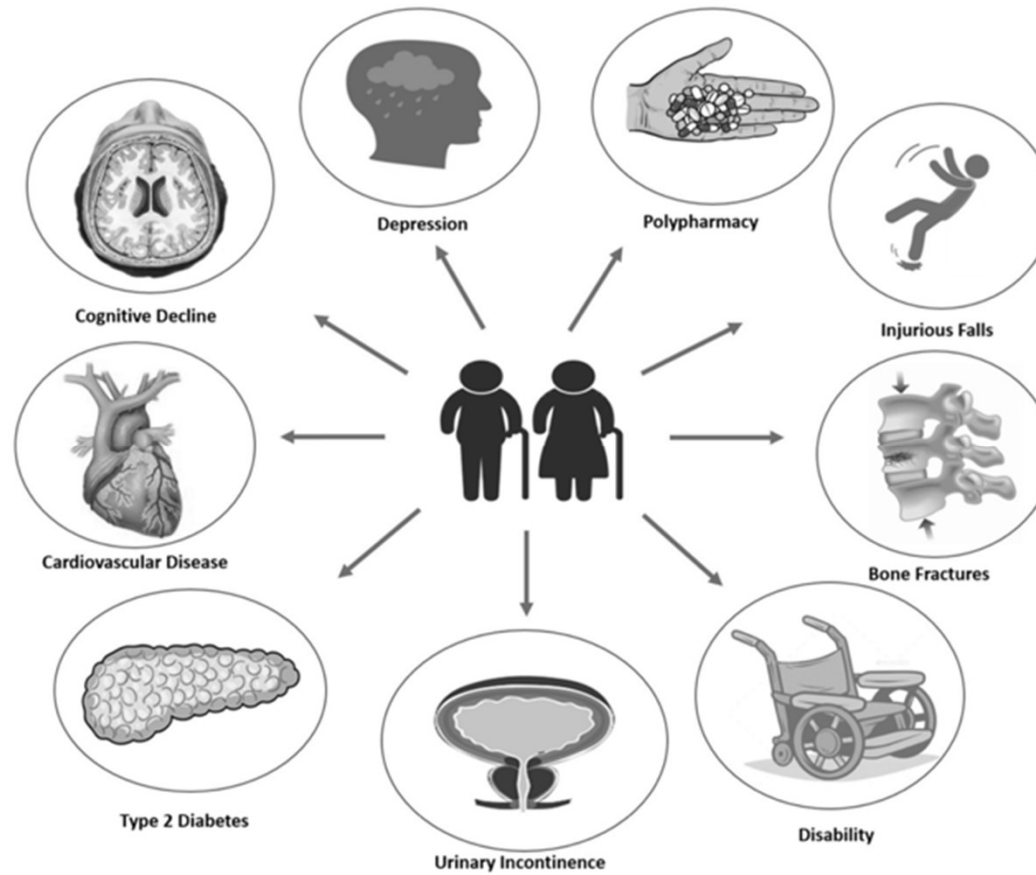
2. TÍNH AN TOÀN TIM MẠCH - THẬN CỦA DPP4-i Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 CAO TUỔI TỪ CÁC CVOTs

Bệnh nhân ĐTĐ típ 2 từ 65 tuổi chiếm một **tỉ lệ đáng kể** trong dân số **ĐTĐ chung**¹⁻²

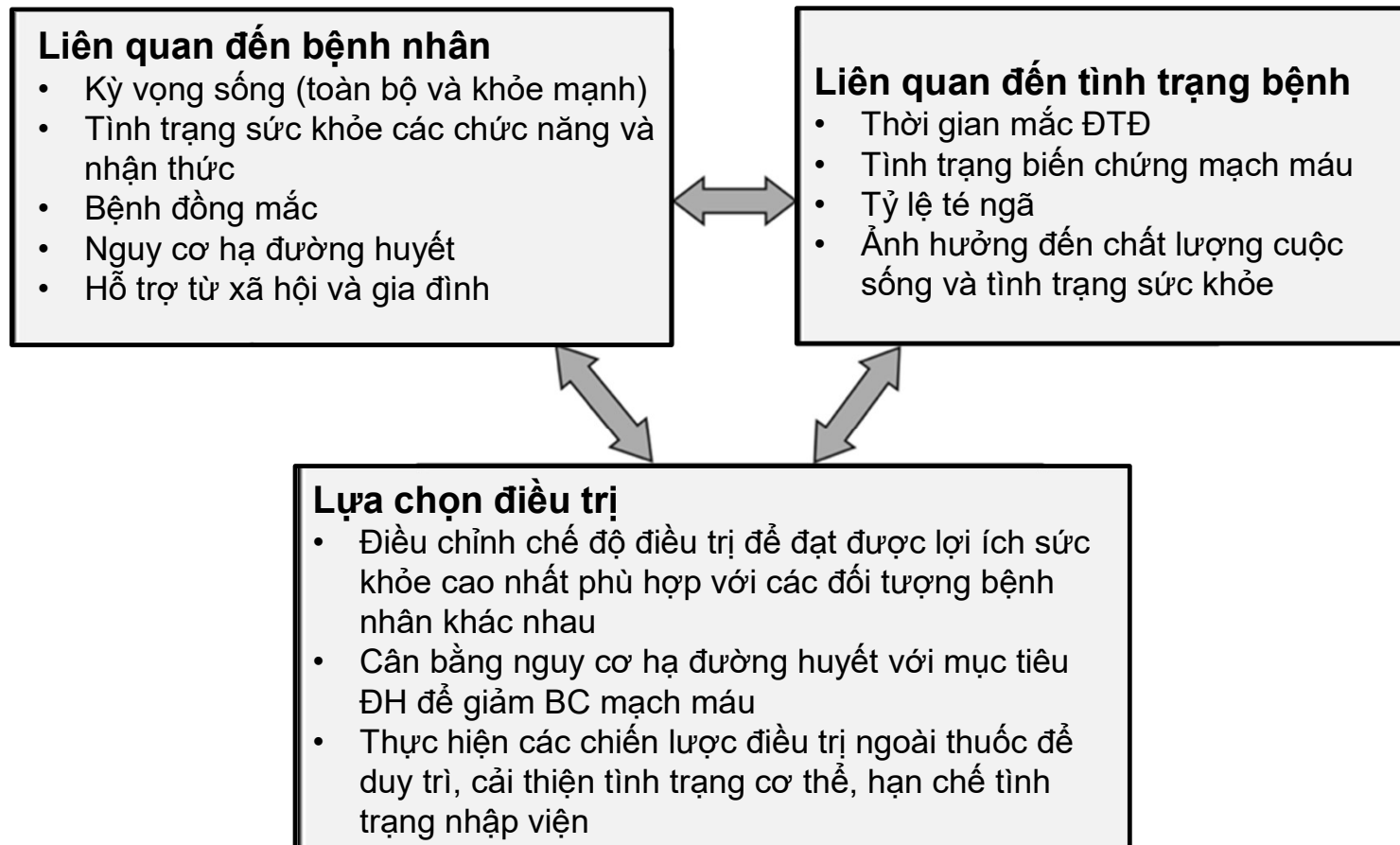


1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017; 2. Centers for Disease Control and Prevention. National estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011; 3. Lakey WC, Barnard K, Batch BC, Chiswell K, Tasneem A, Green JB. Are current clinical trials in diabetes addressing important issues in diabetes care? Diabetes Care. 2015;38(12):2015-2021.

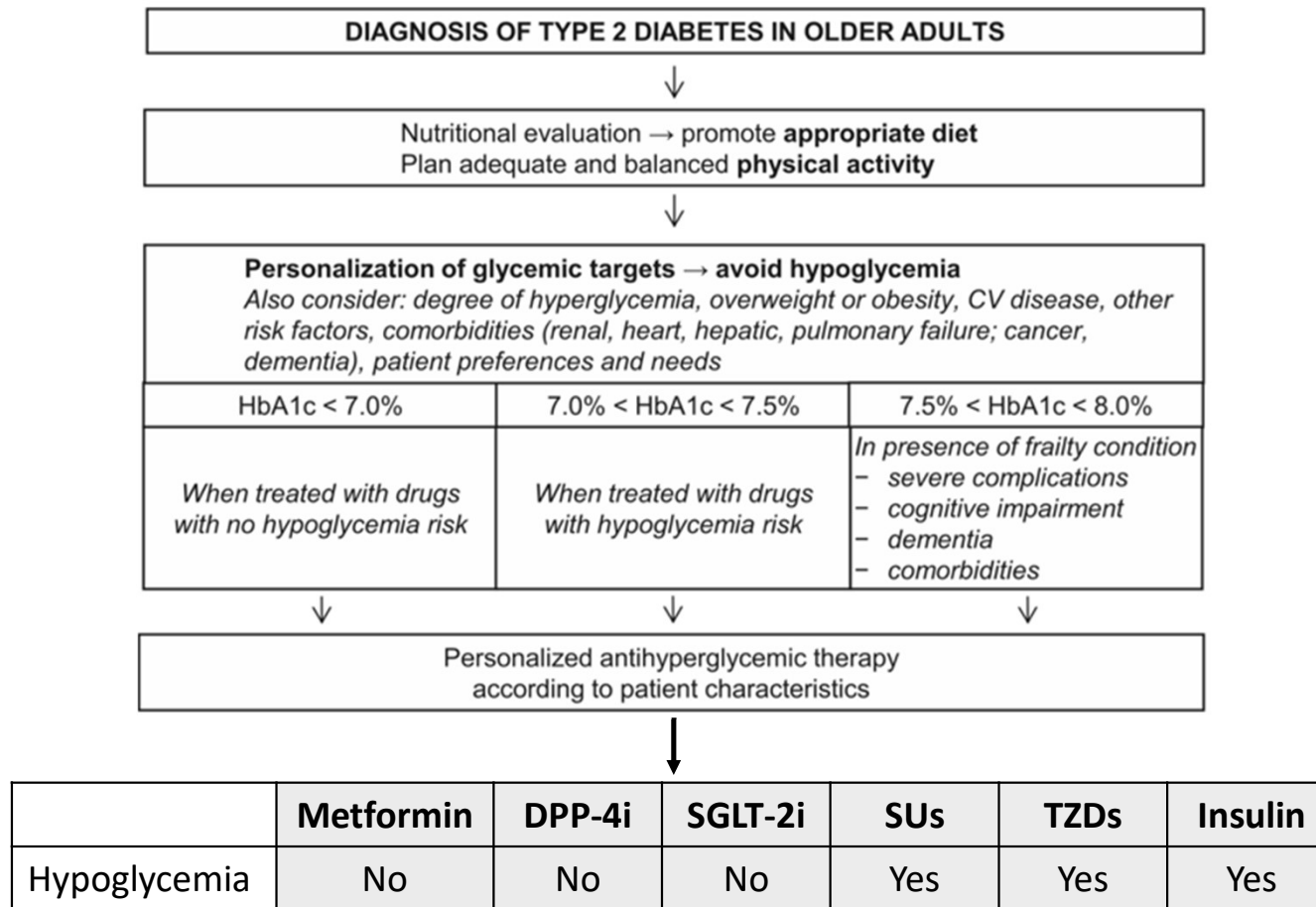
Đa vấn đề ở người cao tuổi, trong đó có ĐTĐ type 2



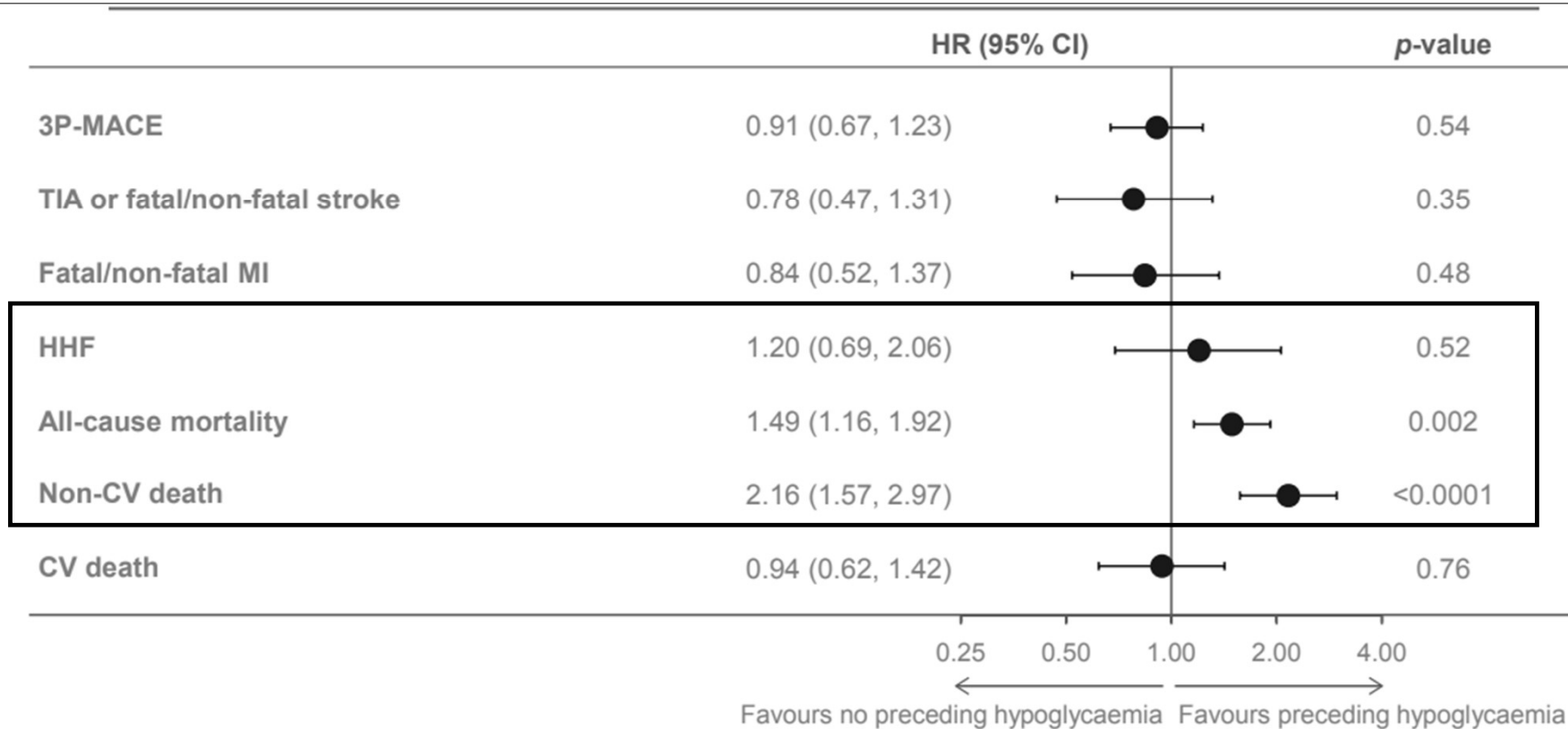
Các yếu tố tác động chế độ điều trị bn ĐTĐ2 cao tuổi



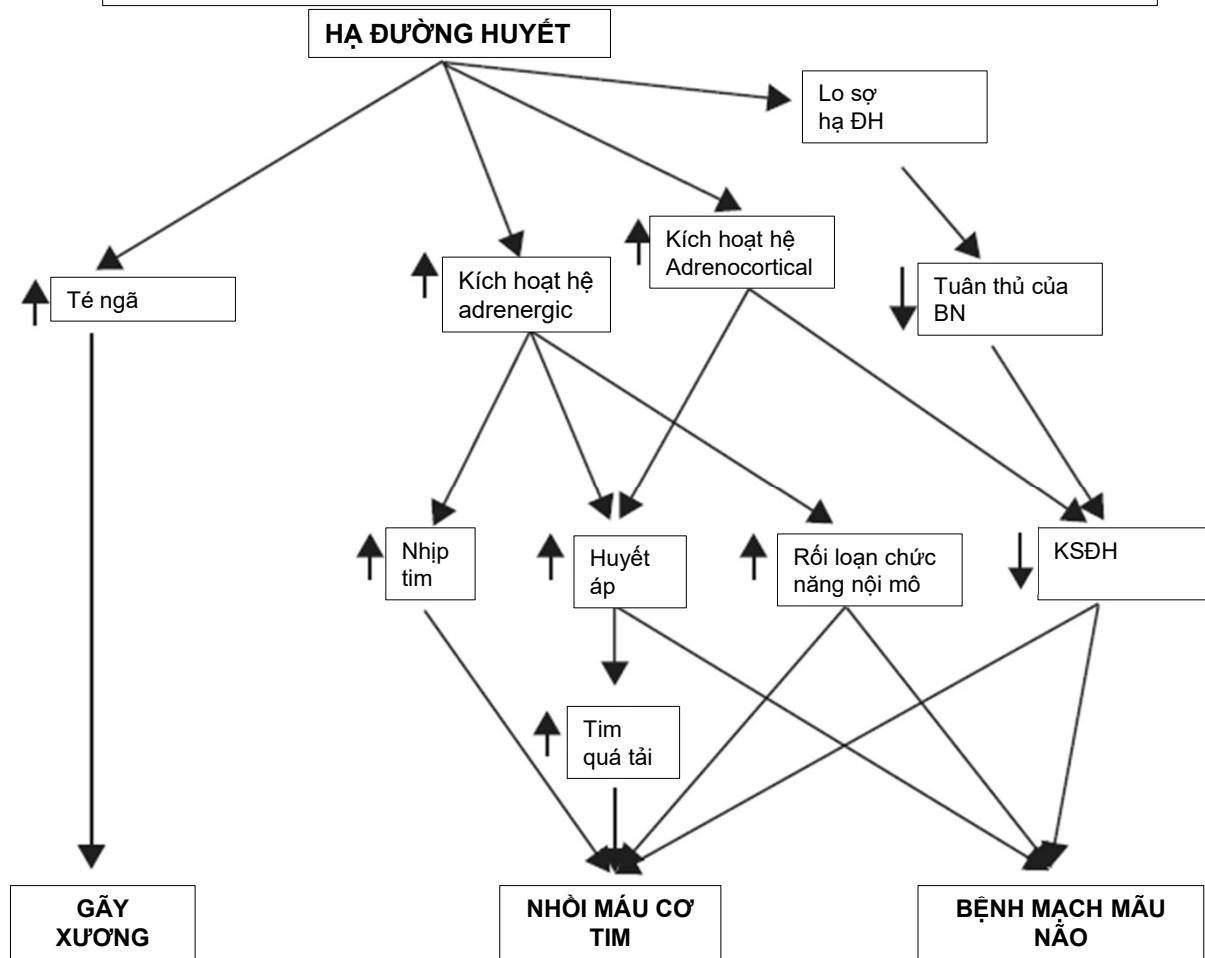
Tiếp cận trong điều trị đái tháo đường type 2 ở người cao tuổi



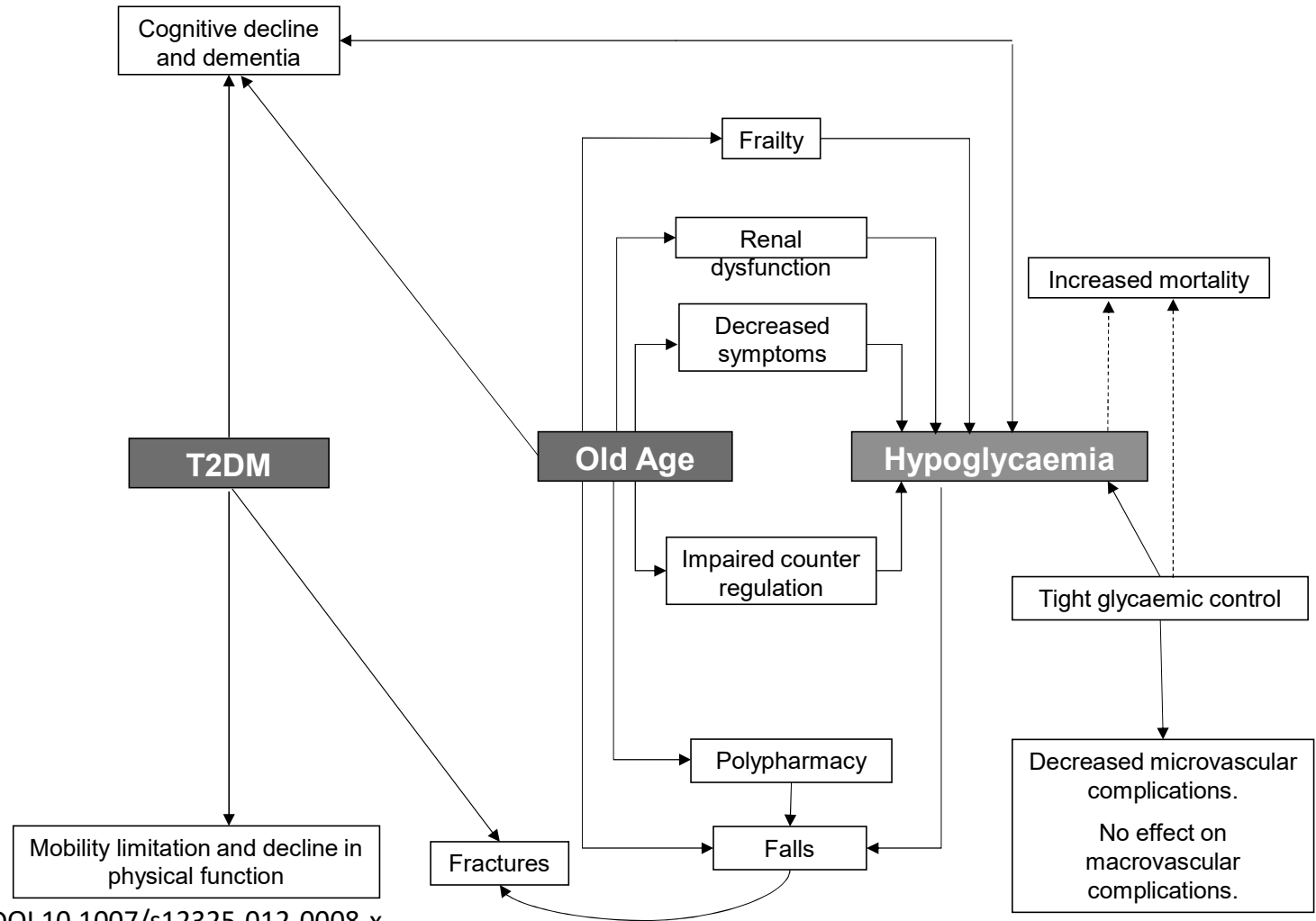
Mối tương quan giữa hạ ĐH và BC tim mạch - tử vong



Ảnh hưởng bất lợi của hạ ĐH



Biến cố bất lợi từ hạ đường huyết ở bệnh nhân ĐTĐ2 cao tuổi



NỘI DUNG

- 1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG CAO TUỔI**
- 2. TÍNH AN TOÀN CỦA DPP4-i Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 CAO TUỔI TỪ CÁC CVOTs**

Tính an toàn của DPP4i ở bệnh nhân ĐTĐ2

Hạ đường huyết

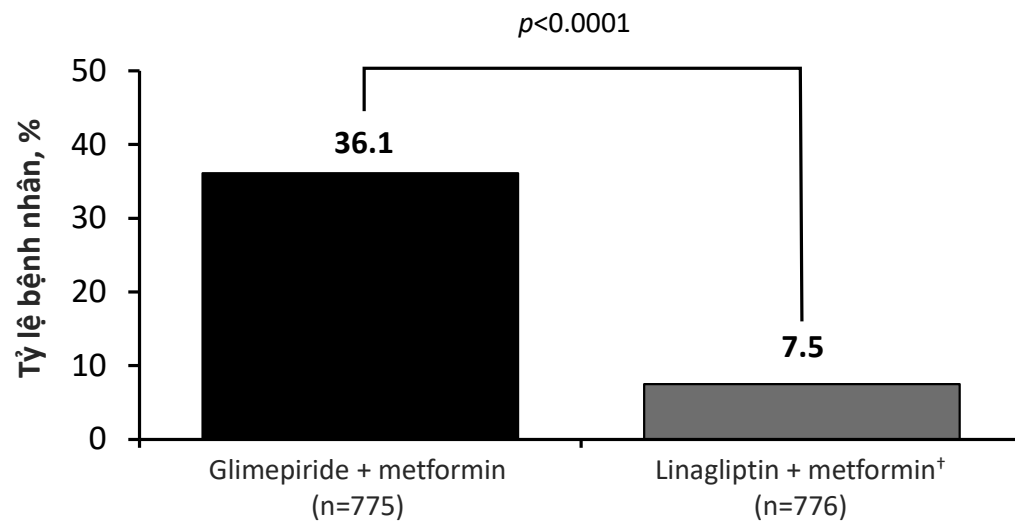
	Thuốc nghiên cứu	Giả dược	P valuve
	n với biến cố tụt đường nặng /N (%)		
SAVOR-TIMI 53 (saxagliptin)	53/8280 (0.6)	43/8212 (0.5)	0.33
EXAMINE (alogliptin)	18/2701 (0.7)	16/2679 (0.6)	0.86
TECOS (sitagliptin)	144/7257 (2.0)	125/7266 (1.7)	0.31
CARMELINA (linagliptin)	106/3494 (3.0)	108/3485 (3.1)	> 0.05

Việc so sánh các nghiên cứu nên được phân tích thận trọng liên quan khác biệt trong thiết kế nghiên cứu, dân số và phương pháp
1. Scirica BM et al. N Engl J Med 2013;369:1317; 2. White WB et al. N Engl J Med 2013;369:1327; 3. Green JB et al. N Engl J Med 2015;373:232;
4. Rosenstock J et al. JAMA 2019;321:69

Tính an toàn của DPP4i ở bệnh nhân ĐTĐ2 cao tuổi

Hạ đường huyết: Linagliptin vs. Glimepiride

Tỷ lệ các bệnh nhân có ≥ 1 biến cố tụt đường huyết * trong 2 năm¹



5×
ít biến cố hơn
NNH=3.5

*Tụt đường huyết được định nghĩa theo American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia²:

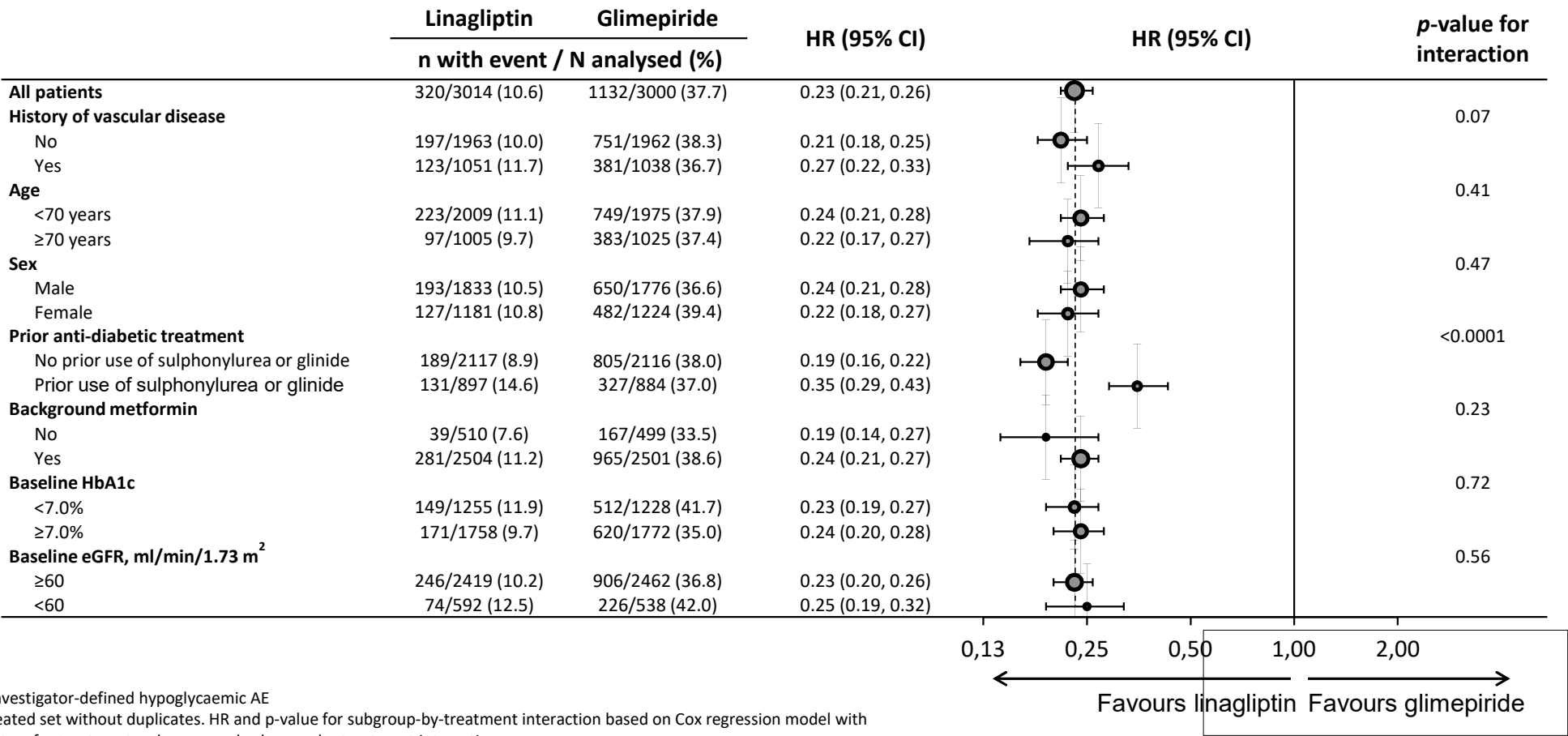
† Nghiên cứu được thực hiện kết hợp tự do linagliptin và metformin

NNH, number needed to harm (số bệnh nhân cần điều trị để có biến cố bất lợi) (calculated from: <https://clincalc.com/Stats/NNT.aspx>)

1. Gallwitz B *et al.* *Lancet* 2012;380:475 (supplementary data); 2. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005;28:1245

Tính an toàn của DPP4i ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 cao tuổi

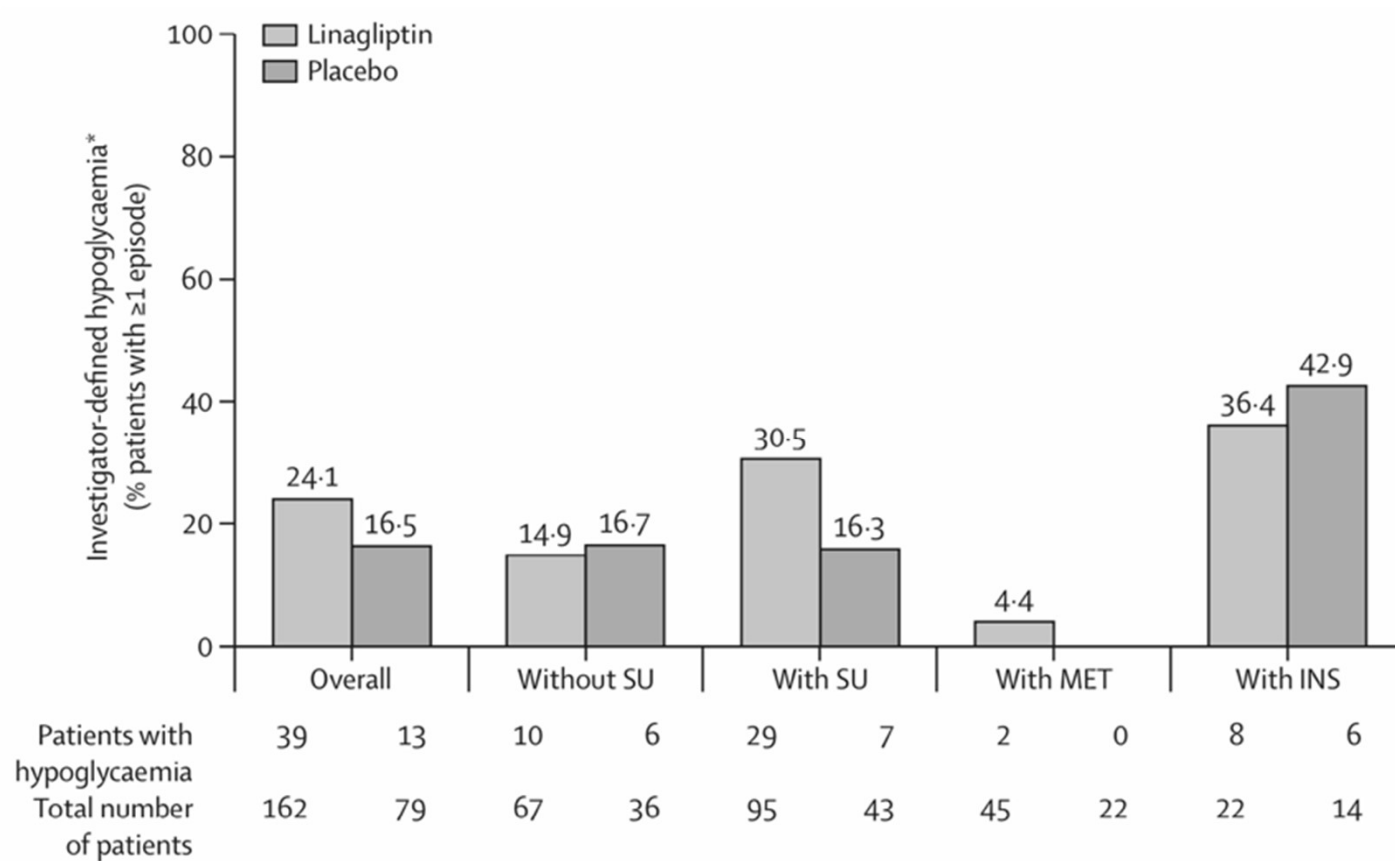
Hạ đường huyết: Linagliptin vs. Glimepiride



*Investigator-defined hypoglycaemic AE
Treated set without duplicates. HR and p-value for subgroup-by-treatment interaction based on Cox regression model with factors for treatment, subgroup and subgroup-by-treatment interaction
eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, glycated haemoglobin

Tính an toàn của DPP4i ở bệnh nhân ĐTĐ2 cao tuổi

Hạ đường huyết: Linagliptin vs. giả dược



Tính an toàn của DPP4i ở bệnh nhân ĐTĐ2

MACE



Việc so sánh các nghiên cứu nên được phân tích thận trọng liên quan khác biệt trong thiết kế nghiên cứu, dân số và phương pháp

*Giới hạn trên của 95% CI 1 chiều; [†]4P-MACE

4P-MACE, 4-point major adverse cardiovascular events; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor

1. Scirica BM et al. N Engl J Med 2013;369:1317; 2. White WB et al. N Engl J Med 2013;369:1327; 3. Green JB et al. N Engl J Med 2015;373:232; 4. Rosenstock J et al. JAMA 2019;321:69

Tính an toàn của DPP4i ở bệnh nhân ĐTĐ2 cao tuổi

MACE

		HR (95% CI)	P interaction
SAVOR-TIMI 53 (saxagliptin)	< 75 tuổi	1.01 (0.89-1.15)	0.67
	≥ 75 tuổi	0.96 (0.75-1.22)	
EXAMINE (alogliptin)	< 65 tuổi	0.91 (0.73-1.13)	0.57
	≥ 65 tuổi	0.98 (0.78-1.24)	
TECOS (sitagliptin)	< 65 tuổi	0.95 (0.81-1.12)	0.55
	≥ 65 tuổi	1.01 (0.09-1.16)	
CARMELINA (linagliptin)	< 65 tuổi	1.1 (0.89-1.40)	0.35
	≥ 65 tuổi	0.97 (0.82-1.15)	

Việc so sánh các nghiên cứu nên được phân tích thận trọng liên quan khác biệt trong thiết kế nghiên cứu, dân số và phương pháp

1. Scirica BM et al. N Engl J Med 2013;369:1317; 2. White WB et al. N Engl J Med 2013;369:1327; 3. Green JB et al. N Engl J Med 2015;373:232; 4. Rosenstock J et al. JAMA 2019;321:69

Tính an toàn của DPP4i ở bệnh nhân ĐTĐ2 cao tuổi

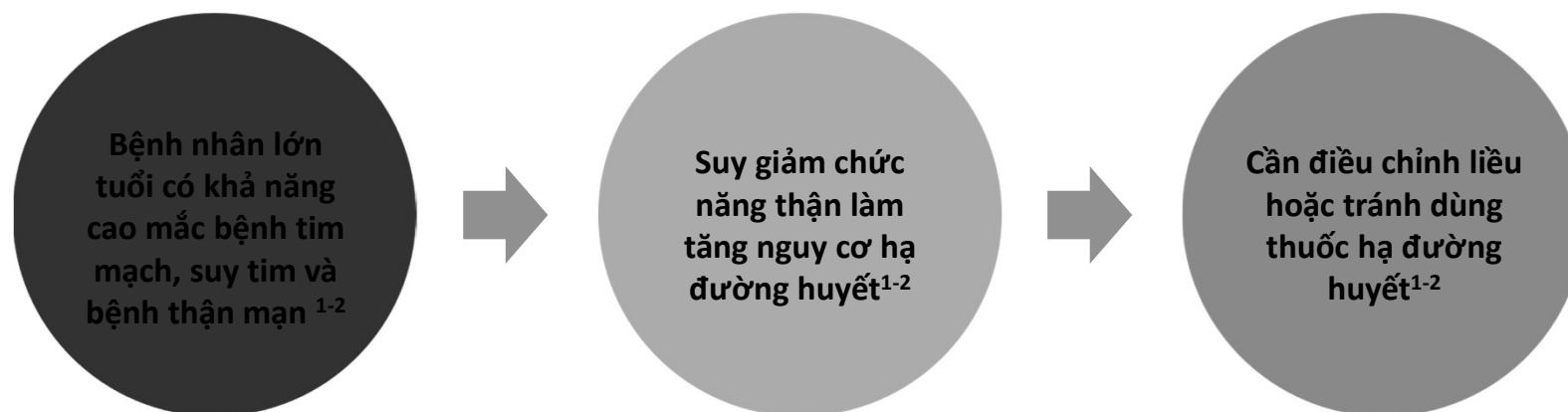
Nhập viện do suy tim



Việc so sánh các nghiên cứu nên được phân tích thận trọng liên quan khác biệt trong thiết kế nghiên cứu, dân số và phương pháp

1. Scirica BM et al. N Engl J Med 2013;369:1317; 2. White WB et al. N Engl J Med 2013;369:1327; 3. Green JB et al. N Engl J Med 2015;373:232;
 4. Rosenstock J et al. JAMA 2019;321:69

Bệnh nhân cao tuổi có khả năng cao mắc bệnh tim mạch và thận, một tình huống mà tính đơn giản của linagliptin có thể là một lợi thế



Linagliptin là ức chế DPP4 duy nhất có mặt trên toàn cầu không thải trừ chính qua thận và do đó **không cần điều chỉnh liều** cho bệnh nhân có bệnh thận³.

1. Davies M, Chatterjee S, Khunti K. The treatment of type 2 diabetes in the presence of renal impairment: what we should know about newer therapies. Clin Pharmacol. 2016;8:61-81;

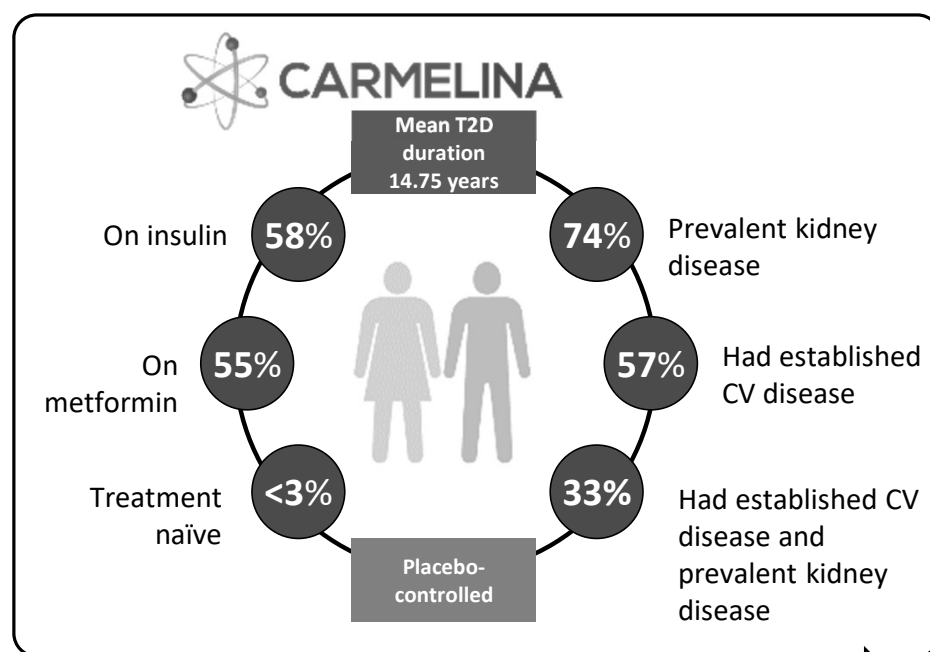
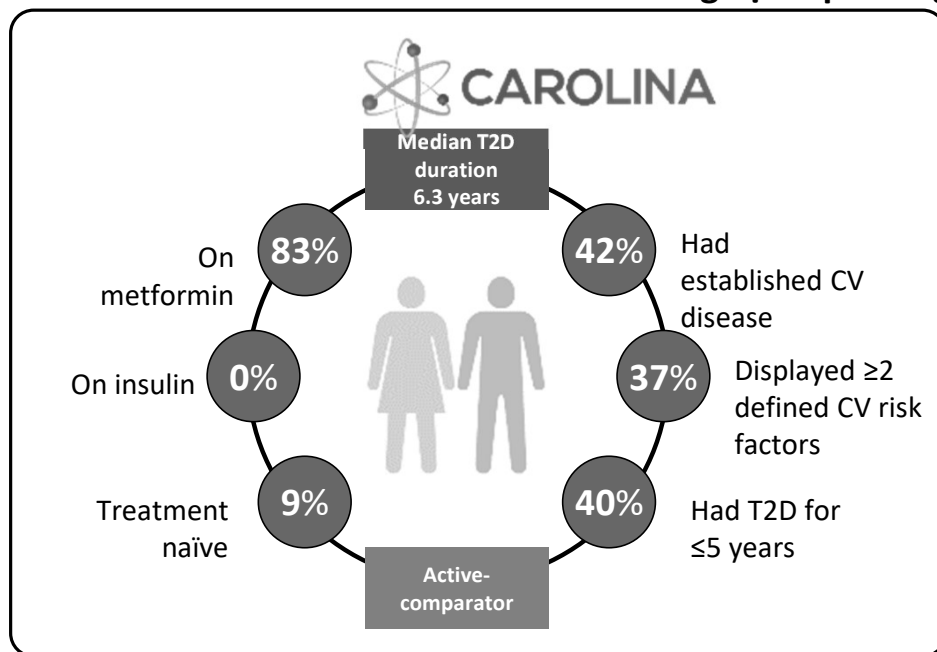
2. Tong L, Adler S. Glycemic control of type 2 diabetes mellitus across stages of renal impairment: information for primary care providers. Postgrad Med. 2018;130:381-393.

3. Thông tin kê toa linagliptin tại Việt Nam

CV: cardiovascular.

Linagliptin: tính an toàn lâu dài trên Tim mạch & thận trên phổ rộng bệnh nhân đã được chứng minh

Khẳng định qua 2 nghiên cứu CVOT



Bệnh mới chẩn đoán/giai đoạn sớm

Tổn thương cơ quan đích
Bệnh thận mãn
Xơ vữa động mạch

Bệnh tiến triển

Nguy cơ

Chưa có triệu chứng

Có triệu chứng

Phân tích dưới nhóm mới trên bệnh nhân cao tuổi trong CARMELINA® mới được công bố *1



Tiêu đề: Các kết cục trên tim mạch-thận của linagliptin ở người đái tháo đường týp 2 cao tuổi có bệnh tim mạch và/hoặc bệnh thận:
Một phân tích dưới nhóm được định trước của thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng giả được CARMELINA®

Tạp chí: Diabetes, Obesity and Metabolism

Tác giả chính: Professor Mark E. Cooper, Monash University, Melbourne, Australia

CARMELINA®
dân số nghiên
cứu



n=2968 bệnh nhân < 65 tuổi



n=2800 BN 65 đến < 75 tuổi
n=1211 BN ≥ 75 TUỔI

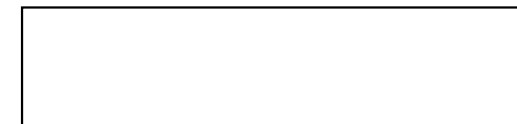
Khoảng 60% dân số bệnh nhân trong CARMELINA® từ 65 tuổi trở lên (tuổi trung bình = 65,9 tuổi), do đó, kết quả chính nhìn chung phản ánh dân số 'cao tuổi'.

CARMELINA® bao gồm * bệnh nhân có nguy cơ cao tim mạch và/hoặc thận, và trong nhiều trường hợp, bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận.

* CARMELINA® included 6,979 patients with albuminuria & previous macrovascular disease, and/or impaired kidney function with or without CV comorbidities.

1. Cooper M, et al. Diabetes Obes Metab. 2020; 1–12.

CV: cardiovascular.



CARMELINA® ở người cao tuổi.

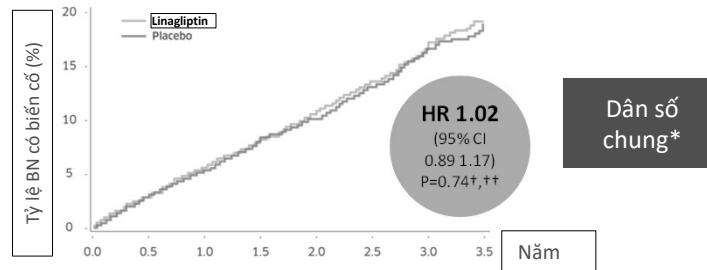
Kết quả

Ngay cả ở những bệnh nhân cao tuổi có nguy cơ cao, bao gồm những người trên 75 tuổi, linagliptin không làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch (3P-MACE)¹⁻³

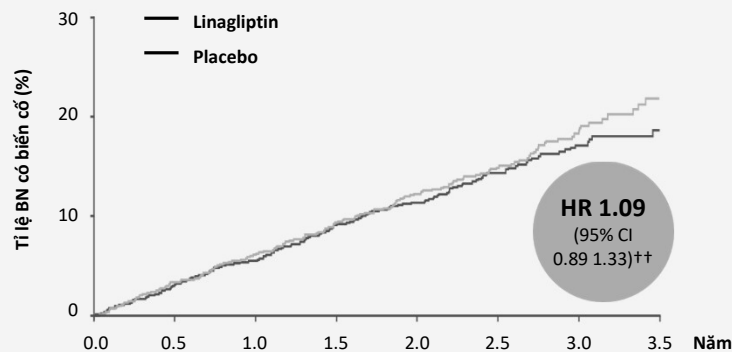


Kết cục chính: 3P-MACE[†]

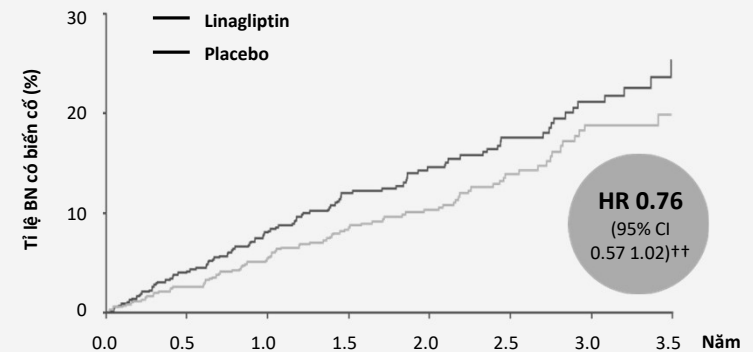
Thời gian đến lần xuất hiện đầu tiên của tử vong do bệnh tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong



65 đến < 75 tuổi



≥ 75 tuổi



* CARMELINA® included 6,979 patients with albuminuria & previous macrovascular disease, and/or impaired kidney function with or without CV comorbidities.

† The CARMELINA primary endpoint was time to first occurrence of any of the following components: CV death, death, non-fatal MI, non-fatal stroke. The primary endpoint occurred in 434/3,494 (12.4%) and 420/3,485 (12.1%) patients in the linagliptin and placebo groups, respectively. The primary aim was to establish noninferiority of linagliptin compared with placebo for time to 3P-MACE, defined by the upper limit of the 2-sided 95% CI for the HR of linagliptin relative to placebo being less than 1.3. A sequentially rejective multiple test procedure was applied, first testing the primary hypothesis of noninferiority for linagliptin ($p < 0.001$), and, only if this first test was significant, followed by 2 parallel confirmatory superiority tests (not statistically significant; $p = 0.74$).

†† HR for time to 3P-MACE based on Cox regression analyses in patients treated with at least 1 dose of study drug (for < 65 years, HR: 1.11 (95% CI, 0.89, 1.40), for 65 to < 75 years, HR: 1.09 (95% CI, 0.89, 1.33), for ≥ 75 years, HR: 0.76 (95% CI, 0.57, 1.02)). Median observation time was 2.2 (IQR, 1.5-2.9) years for Trajenta® and 2.2 (IQR, 1.5-2.8) years for placebo.

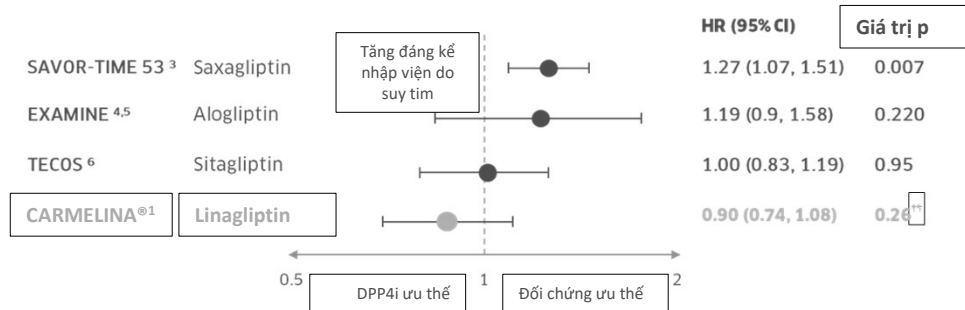
1. Rosenstock J, et al. JAMA 2019; 321: 69-79. 2. Rosenstock J, et al. Cardiovasc Diabetol 2018; 17:39. 3. Cooper M, et al. Diabetes Obes Metab. 2020; 1-12.

CI: confidence interval; CV: cardiovascular; HR: Hazard ratio; IQR: interquartile range; MI: myocardial infarction.

Tương tự, linagliptin **không làm tăng nguy cơ nhập viện do suy tim** trên dân số chung hoặc trên các nhóm tuổi ^{1-2,7}

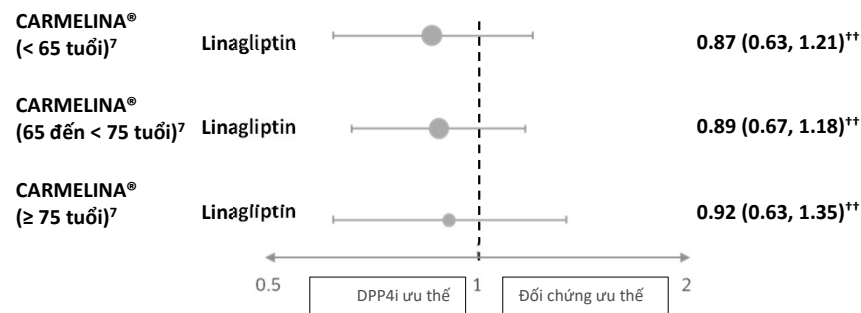


Dân số chung*



Ghi chú: so sánh trực tiếp nên được diễn giải một cách thận trọng do sự khác biệt trong thiết kế nghiên cứu, dân số và phương pháp nghiên cứu.

Người cao tuổi



Kết cục thăm dò: nhập viện do suy tim[†]

Thời gian đến lần đầu xảy ra nhập viện do suy tim

* CARMELINA[®] included 6,979 patients with albuminuria & previous macrovascular disease, and/or impaired kidney function with or without CV comorbidities.

[†] HHF was an exploratory endpoint; HHF occurred in 209/3,494 (6.0%) vs 226/3,485 (6.5%) patients in the linagliptin and placebo groups, respectively.

^{††} HR based on Cox regression analyses in patients treated with at least one dose of study drug (for < 65 years, HR: 0.87 (95% CI, 0.63, 1.21), for 65 to < 75 years, HR: 0.89 (95% CI, 0.67, 1.18), for ≥ 75 years, HR: 0.92 (95% CI, 0.63, 1.35)).

1. Rosenstock J, et al. JAMA 2019; 321: 69-79. 2. Rosenstock J, et al. Cardiovasc Diabetol 2018; 17:39. 3. Scirica B, et al. N Engl J Med. 2013;369:1317-26; 4. White W, et al. N Engl J Med. 2013;369:1327-35; 5. Alogliptin US Prescribing Information. June 2019; 6. Green J, et al. N Engl J Med. 2015;373:232-42; 7. Cooper M, et al. Diabetes Obes Metab. 2020; 1-12.

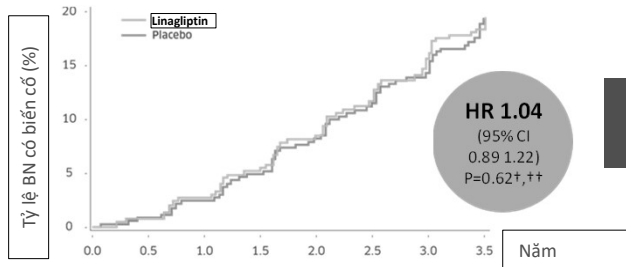
CI: confidence interval; CV: cardiovascular; HHF: hospitalisation for heart failure; HR: Hazard ratio.

Linagliptin cũng **không** làm tăng nguy cơ mắc các kết cục bất lợi trên thận trên dân số chung hoặc trên các nhóm tuổi¹⁻³



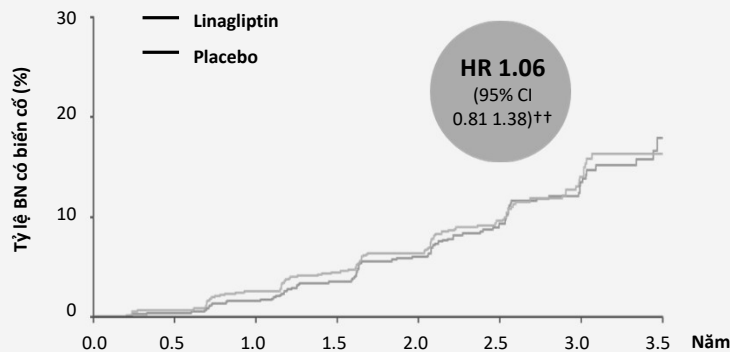
Kết cục phụ: Thận†

Thời gian đến lần xảy ra đầu tiên các kết cục bất lợi trên thận

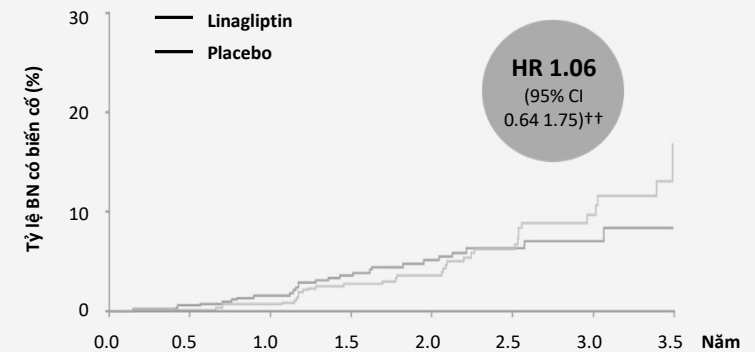


Dân số chung*

65 đến < 75 tuổi



≥ 75 tuổi



* CARMELINA® included 6,979 patients with albuminuria & previous macrovascular disease, and/or impaired kidney function with or without CV comorbidities.

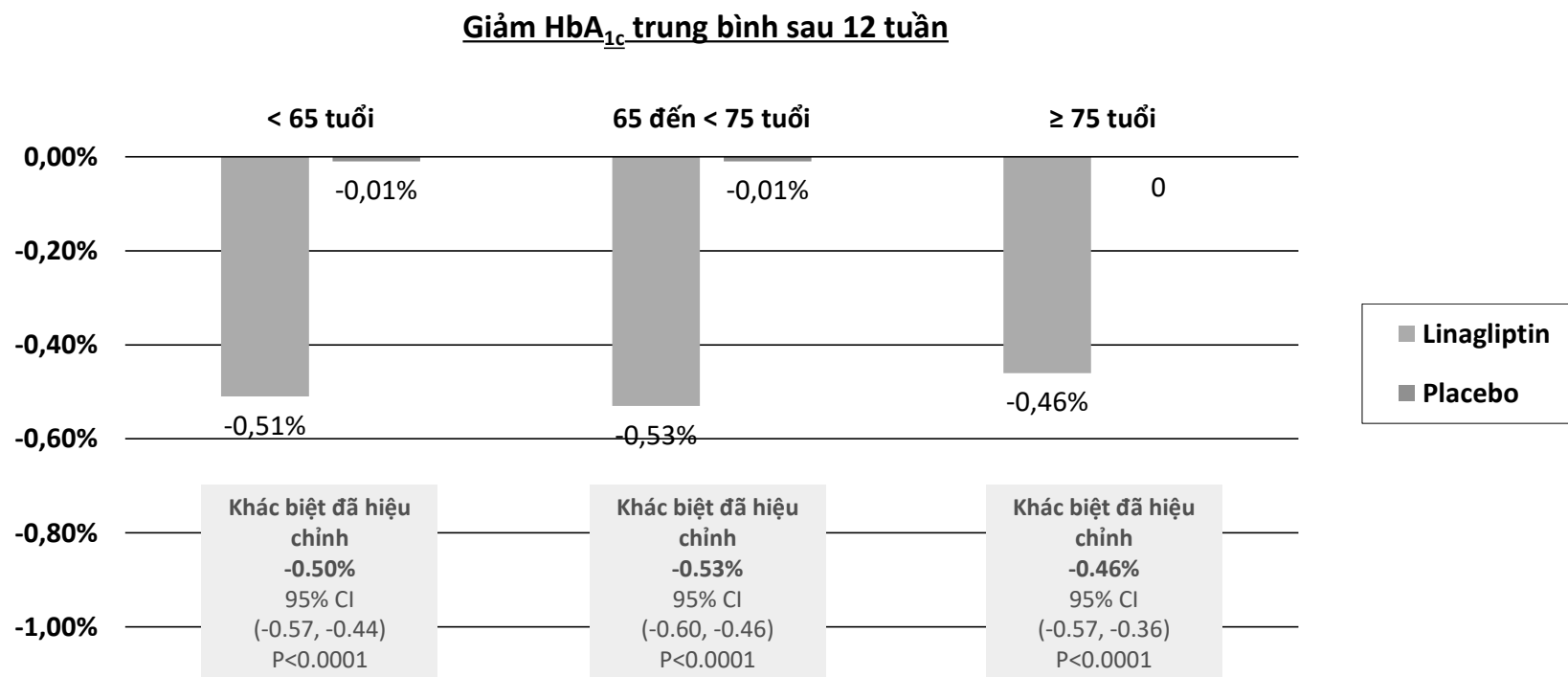
† The CARMELINA key secondary endpoint was time to first occurrence of any of the following components: Death due to kidney disease, sustained ESRD or a sustained decrease of ≥40% in eGFR from baseline. The key secondary kidney endpoint occurred in 327/3,494 (9.4%) and 306/3,485 (8.8%) patients in the linagliptin and placebo groups, respectively.

†† HR for time to secondary kidney endpoint based on Cox regression analyses in patients treated with at least one dose of study drug (for < 65 years, HR: 1.05 (95% CI, 0.85, 1.29), for 65 to < 75 years, HR: 1.06 (95% CI, 0.81, 1.38), for ≥ 75 years, HR: 1.06 (95% CI, 0.64, 1.75)). Median observation time was 1.9 (IQR, 1.2-2.6) years for Trajenta® and 1.7 (IQR, 1.2-2.5) years for placebo.

1. Rosenstock J, et al. JAMA 2019; 321: 69-79. 2. Rosenstock J, et al. Cardiovasc Diabetol 2018; 17:39. 3. Cooper M, et al. Diabetes Obes Metab. 2020; 1-12.

CI: Confidence interval; CV: Cardiovascular; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; ESRD: End-stage renal disease; HHF: Hospitalisation for heart failure; HR: Hazard ratio; IQR: Interquartile range.

Giảm HbA_{1c} nhất quán ở các nhóm tuổi với linagliptin so với giả dược sau 12 tuần điều trị



1. Cooper M, et al. Diabetes Obes Metab. 2020; 1–12.
CI: confidence interval; CV: cardiovascular.

Có ít bệnh nhân ở nhánh linagliptin cần **thêm thuốc hạ đường huyết**, với mọi nhóm tuổi¹



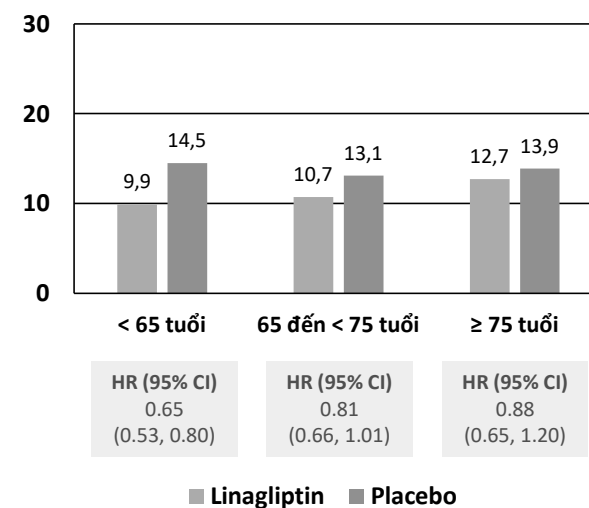
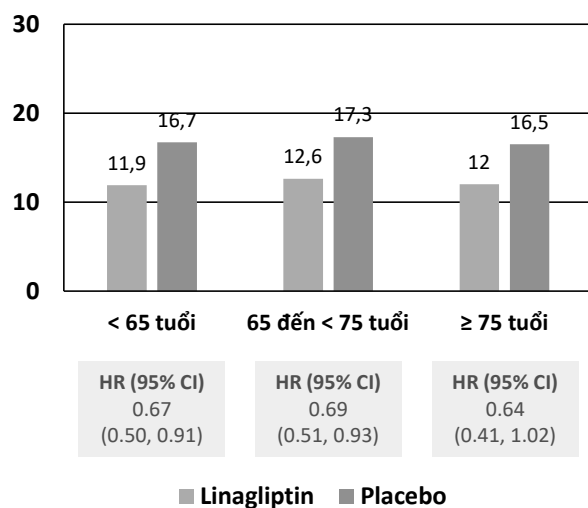
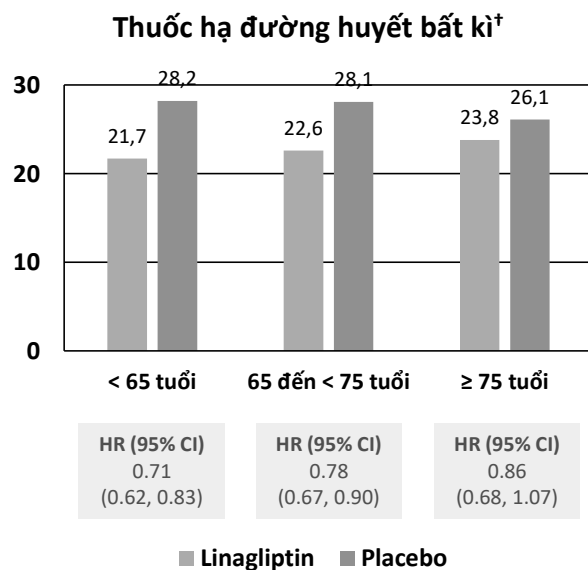
Liệu pháp không phải insulin

% Bệnh nhân bắt đầu sử dụng thuốc hạ đường huyết mới trong thời

gian nghiên cứu

Insulin[‡]

Liệu pháp không phải insulin[#]



[†] P value for age group by treatment interaction = 0.3912; in the overall population², there was a higher use of additional glucose-lowering therapies in the placebo group (HR (95% CI) 0.76 (0.69, 0.84); p<0.001).

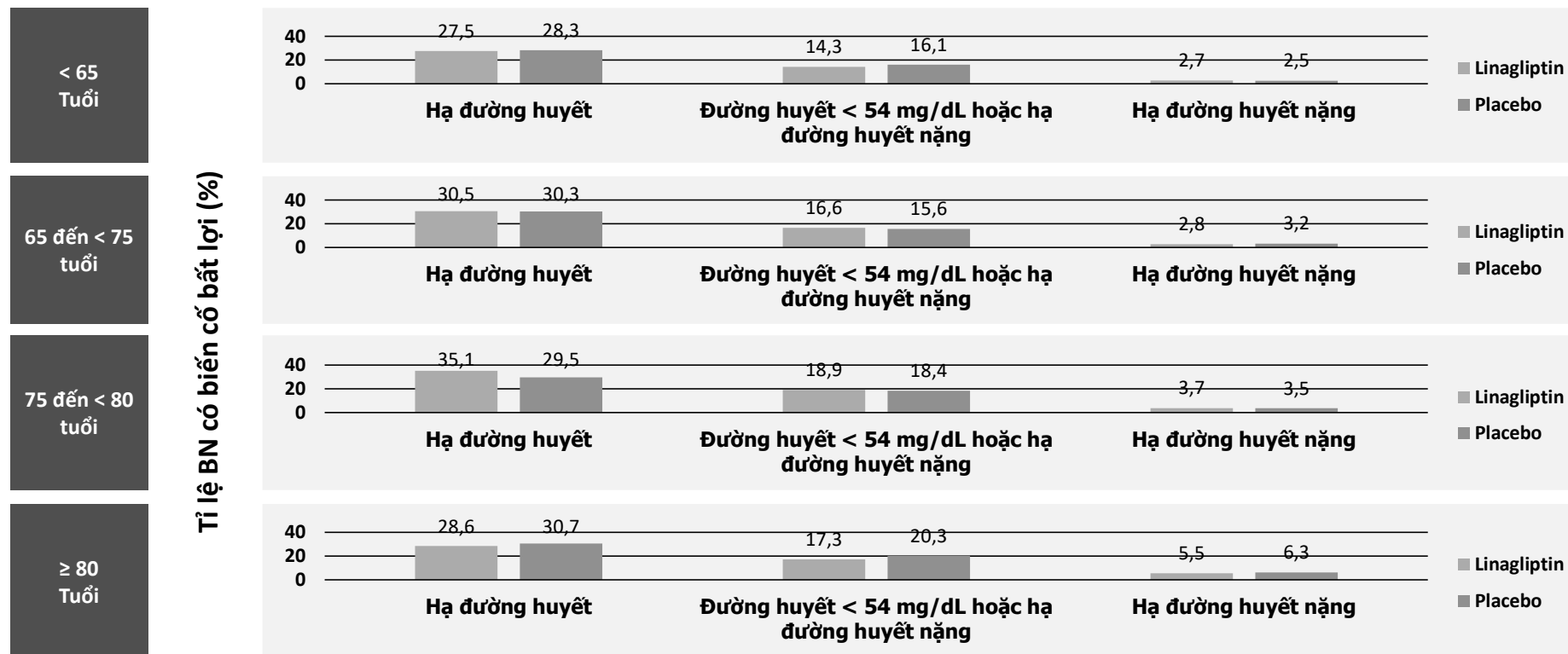
[‡] P value for age group by treatment interaction = 0.9712; in the overall population², there was a higher use of insulin in the placebo group (HR (95% CI) 0.72 (0.65, 0.81); p<0.001).

[#] P value for age group by treatment interaction = 0.1862; in the overall population², there was a higher use of non-insulin therapies in the placebo group (HR (95% CI) 0.75 (0.66, 0.86); p<0.001).

1. Cooper M, et al. Diabetes Obes Metab. 2020; 1–12. 2. Rosenstock J, et al. JAMA 2019; 321: 69–79.

CI: confidence interval; CV: cardiovascular; HR: Hazard ratio.

Dù có tác dụng hạ HbA1C đáng kể, tỷ lệ hạ đường huyết tương đương giữa linagliptin và giả dược *1



* For additional safety related information, please see the SmPC.

1. Cooper M, et al. Diabetes Obes Metab. 2020; 1–12.

AE: adverse event.

CAROLINA® ở người cao tuổi.

Kết quả

Kết cục tim mạch và tử vong

	Linagliptin		Glimepiride		Hazard ratio (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	p-value
	n with event / N analyzed (%)	Rate per 100 patient-years	n with event / N analyzed (%)	Rate per 100 patient-years			
3-point MACE	356/3023 (11.8)	2.07	362/3010 (12.0)	2.12	0.98 (0.84, 1.14)*		0.7625
<65 years	144/1556 (9.3)	1.60	362/3010 (12.0)	1.44	1.11 (0.88, 1.41)		0.3949†
65 to <75 years	121/1057 (11.4)	2.01	126/1502 (8.4)	2.28	0.88 (0.69, 1.12)		
≥75 years	91/410 (22.2)	4.20	138/1072 (12.9)	4.26	0.99 (0.74, 1.31)		
CV death	169/3023 (5.6)	0.92	168/3010 (5.6)	0.92	1.00 (0.81, 1.24)		0.9863
<65 years	57/1556 (3.7)	0.59	50/1502 (3.3)	0.54	1.10 (0.75, 1.61)		0.7045†
65 to <75 years	64/1057 (6.1)	1.00	61/1072 (5.7)	0.95	1.06 (0.75, 1.50)		
≥75 years	48/410 (11.7)	2.06	57/436 (13.1)	2.31	0.89 (0.60, 1.30)		
Non-CV death	139/3023 (4.6)	0.76	168/3010 (5.6)	0.92	0.82 (0.66, 1.03)		0.0838
<65 years	35/1556 (2.2)	0.36	34/1502 (2.3)	0.37	0.99 (0.62, 1.59)		0.7260†
65 to <75 years	54/1057 (5.1)	0.85	69/1072 (6.4)	1.07	0.79 (0.55, 1.13)		
≥75 years	50/410 (12.2)	2.14	65/436 (14.9)	2.63	0.81 (0.56, 1.17)		
All-cause mortality	308/3023 (10.2)	1.68	336/3010 (11.2)	1.84	0.91 (0.78, 1.06)		0.2263
<65 years	92/1556 (5.9)	0.96	84/1502 (5.6)	0.90	1.06 (0.79, 1.42)		0.5400†
65 to <75 years	118/1057 (11.2)	1.85	130/1072 (12.1)	2.01	0.92 (0.71, 1.18)		
≥75 years	98/410 (23.9)	4.20	122/436 (28.0)	4.94	0.85 (0.65, 1.10)		

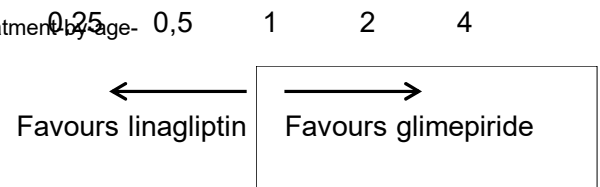
Based on Cox proportional hazards model with factor for treatment (overall result) or, respectively, terms for treatment, age subgroup, and treatment-by-age-subgroup interaction

*95.47% CI

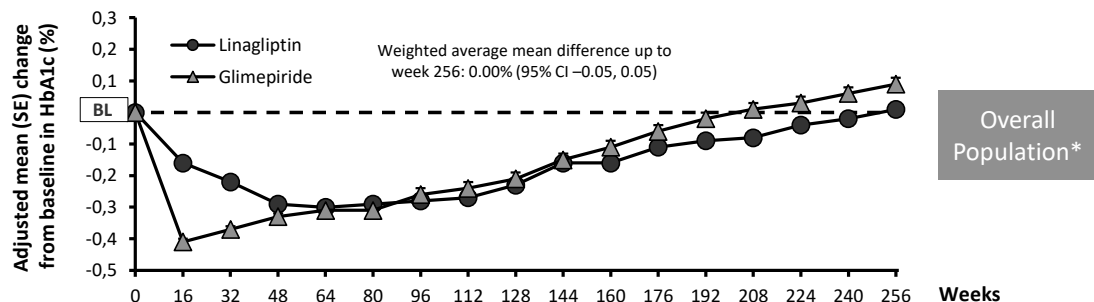
†p-value for treatment-by-age-group interaction

CV, cardiovascular; MACE, major adverse CV events (CV death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke)

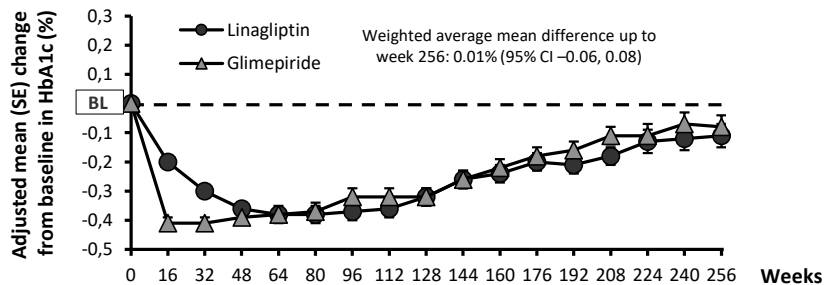
<https://doi.org/10.2337/db20-926-P>



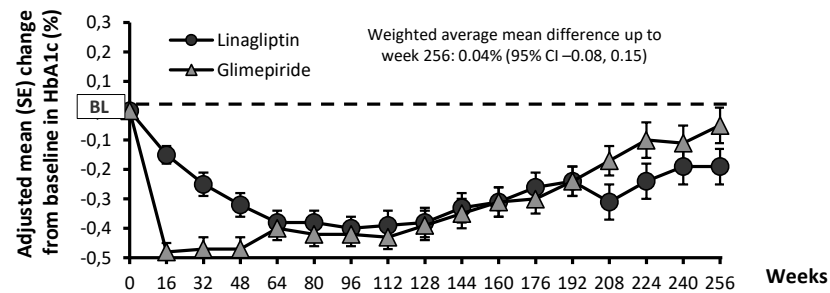
Hiệu quả KSDH dài hạn của Linagliptin tương đương glimepiride^{†1-2}



65 to < 75 years old*



≥ 75 years old*



* For patients < 65 years old, the weighted average mean difference up to week 256 for linagliptin vs glimepiride was -0.01% (95% CI -0.09, 0.06)

† Because the confirmatory test for superiority of the primary outcome, 3P-MACE, in the overall population was not significant (p=0.76 for superiority), all subsequent analyses are considered exploratory.

1. Espeland MA, et al. Diab Obes Met 2020. doi: 10.1111/dom.14254. 2. Rosenstock J, et al. JAMA. 2019; doi:10.1001/jama.2019.13772.

Note: mean ± SD daily dose of glimepiride was 2.9 ± 1.1 mg in the Overall Population.

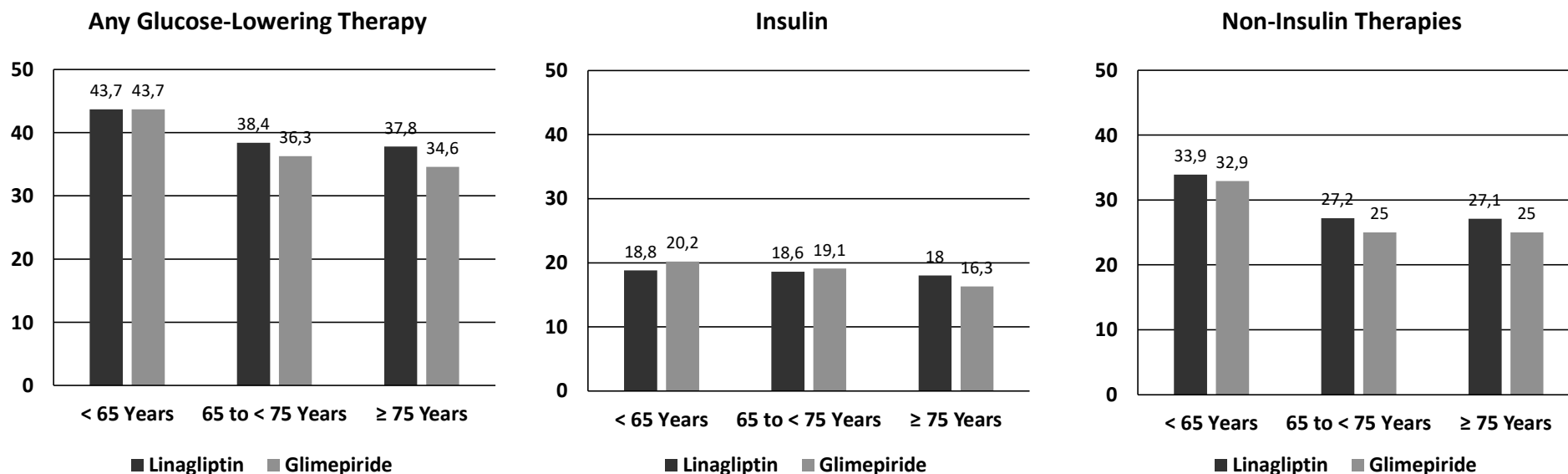
BL: baseline (Overall: 7.15% for linagliptin and 7.16% for glimepiride; < 65 Years: 7.18% for linagliptin, 7.21% for glimepiride; 65 to < 75 Years: 7.12% for linagliptin, 7.10% for glimepiride; ≥ 75 Years: 7.10% for linagliptin, 7.13% for glimepiride)

CI: confidence interval; SE: standard error.

Tỉ lệ BN cần sử dụng thêm thuốc hạ ĐH tương tự ở nhóm điều trị linagliptin và glimepiride, bất kể các nhóm tuổi *1-2

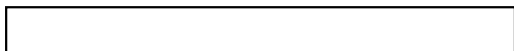


% Patients Initiating New Glucose-Lowering Medications During Study*



1. Espeland MA, et al. Diab Obes Met 2020. doi: 10.1111/dom.14254. . 2. Rosenstock J, et al. JAMA. 2019; doi:10.1001/jama.2019.13772.

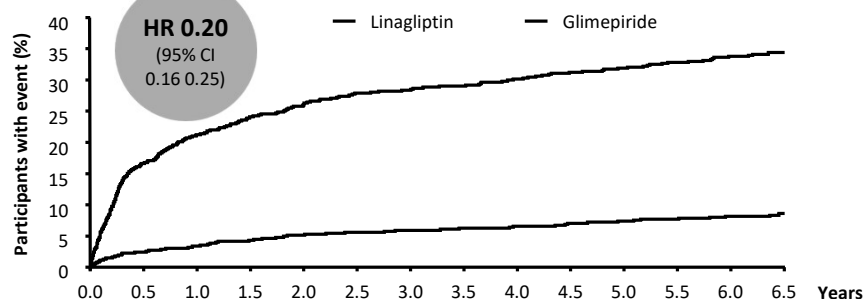
* Because the confirmatory test for superiority of the primary outcome, 3P-MACE, in the overall population was not significant ($p=0.76$ for superiority), all subsequent analyses are considered exploratory.



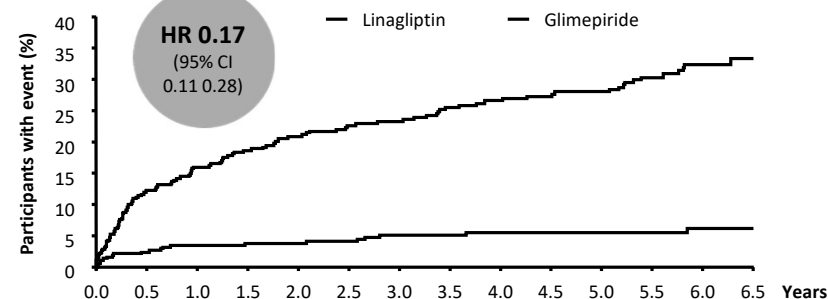
Nguy cơ hạ ĐH trung bình - nặng thấp hơn ở nhóm linagliptin sv glimepiride, trong tất cả các nhóm tuổi *†#1-2



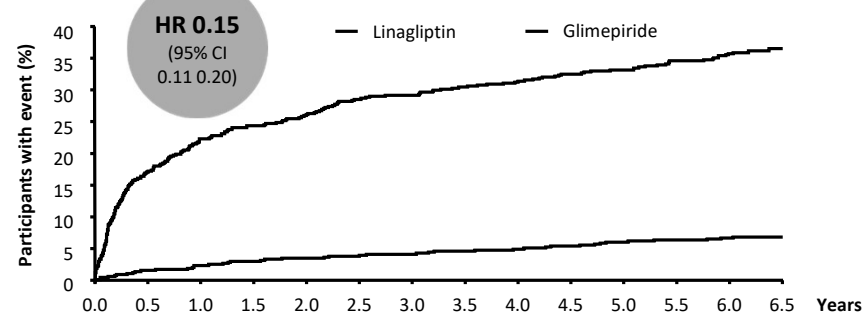
< 65 Years



≥ 75 Years



65 to < 75 Years



These findings are consistent with the overall study population^{‡#}, in which the risk of hypoglycemia was lower with linagliptin than glimepiride in all prespecified categories of severity.

1. Espeland MA, et al. Diab Obes Met 2020. doi: 10.1111/dom.14254. . 2. Rosenstock J, et al. JAMA. 2019; doi:10.1001/jama.2019.13772.

* For additional safety related information, please see the SmPC.

† Moderate: Investigator-reported episode of symptomatic hypoglycaemia with plasma glucose ≤70 mg/dL; Severe: Requiring the assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon, or other resuscitative actions.

‡ Risk for moderate or severe hypoglycaemia in the overall study cohort was lower with linagliptin than glimepiride (HR=0.18 [95% CI 0.15,0.21]; P=0.23 for treatment-by-age-group interaction)

Because the confirmatory test for superiority of the primary outcome, 3P-MACE, in the overall population was not significant (p=0.76 for superiority), all subsequent analyses are considered exploratory.

CI: confidence interval; HR: Hazard ratio

NC CAROLINA®: linagliptin chứng minh **tính an toàn tim mạch dài hạn với nguy cơ hạ ĐH thấp hơn** glimepiride*^{§1,2}



Demonstrated long-term CV safety profile^{†1}

(vs glimepiride)

HR 0.98 (95% CI 0.84, 1.14); P=0.76[#]



Lower risk of hypoglycaemia^{§2}

(vs glimepiride)

Incidence of hypoglycaemic events was lower with linagliptin versus glimepiride across all predefined hypoglycaemia-severity categories[‡]



Modestly lower body weight^{§2}

(vs glimepiride)

Weighted mean between-group difference of -1.54 kg (95% CI -1.80, -1.28)^{**}

* CAROLINA® included 6,033 patients with one or more of the following: a) previous vascular disease, b) evidence of vascular-related end-organ damage, c) age: ≥ 70 years and d) ≥ 2 CV risk factors (smoking, hypertension, T2D duration ≥ 10 years, dyslipidemia).

† The CAROLINA® primary endpoint was defined as non-inferiority of Trajenta® vs glimepiride in time to first occurrence of CV death, non-fatal MI, or non-fatal stroke. The primary endpoint occurred in 356/3,023 (11.8%) and 362/3,010 (12.0%) patients in the linagliptin and glimepiride groups, respectively (HR: 0.98 (95% CI, 0.84, 1.14). A sequentially rejective multiple test procedure was applied, first testing the primary hypothesis of noninferiority for linagliptin ($p < 0.001$), and, only if this first test was significant, followed by 2 parallel confirmatory superiority tests (not statistically significant; $p = 0.76$).

‡ Percentage of patients experiencing a hypoglycaemic event was 10.6% for linagliptin and 37.7% for glimepiride (HR 0.23 (95% CI, 0.21, 0.26) non-inferiority $p < 0.0001$). Kaplan-Meier estimate; HR and 95% CI derived from Cox regression with factor treatment; 2-sided p-value.

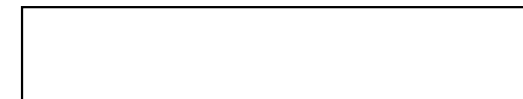
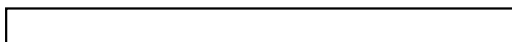
§ Because the confirmatory test for superiority of the primary outcome, 3P-MACE, in the overall population was not significant ($p = 0.76$ for superiority), all subsequent analyses are considered exploratory.

P value for superiority. Hazard ratio for time to 3P-MACE based on Cox regression analyses in patients treated with at least 1 dose of study drug.

**Based on MMRM including treatment, week repeated within patients, week by treatment interaction, continuous baseline weight and baseline weight by week interaction.

1. Marx N, et al. Diab Vasc Res. 2015;12:164-74. 2. Rosenstock J, et al. JAMA. 2019; doi:10.1001/jama.2019.13772.

CI: confidence interval; CV: cardiovascular; HR: Hazard Ratio; MI: myocardial infarction.



Tóm tắt

- BN ĐTĐ cao tuổi thường có sự phức tạp trong bệnh cảnh lâm sàng, tính an toàn liệu pháp điều trị là vấn đề cần cân nhắc
- Thử nghiệm **CARMELINA®** và **CAROLINA** đã chứng minh **tính an toàn trên tim mạch và thận** dài hạn của linagliptin sv placebo/ glimepiride trên phổ rộng BN ĐTĐ típ 2 từ giai đoạn sớm hay đã có nguy cơ cao bệnh tim mạch và/hoặc bệnh thận ^{*1-2}
- Phân tích dưới nhóm trong CARMELINA® & CAROLINA trên BN cao tuổi cho thấy rằng³:
 - Linagliptin **không làm tăng nguy cơ** các biến cố tim mạch, suy tim hoặc các kết cục xấu trên thận, gồm những bệnh nhân > 75 tuổi, và
 - Linagliptin **làm giảm HbA_{1c}**, tương tự glimepiride với tỉ lệ biến cố hạ đường huyết tương tự với placebo, ít gây nguy cơ hạ ĐH sv glimepiride, trên mọi nhóm tuổi[†].

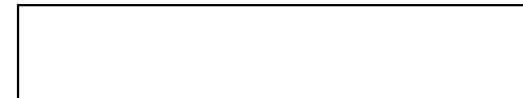
Dữ liệu này cho thấy tính hiệu quả - an toàn & đơn giản của linagliptin cho **phổ rộng bệnh nhân ĐTĐ típ 2, đặc biệt trên BN cao tuổi**

* CARMELINA® included 6,979 patients with albuminuria & previous macrovascular disease, and/or impaired kidney function with or without CV comorbidities.

† Hypoglycaemia was reported for < 65 years: 403 (27.5%) patients on linagliptin and 425 (28.3%) patients on placebo; for 65 to < 75 years: 429 (30.5%) patients on linagliptin and 423 (30.3%) patients on placebo; for 75 to <80 years: 141 (35.1%) patients on linagliptin and 117 (29.5%) patients on placebo; for ≥ 80 years: 63 (28.6%) patients on linagliptin and 59 (30.7%) patients on placebo.

1. Rosenstock J, et al. JAMA 2019; 321: 69-79. 2. Rosenstock J, et al. Cardiovasc Diabetol 2018; 17:39. 3. Cooper M, et al. Diabetes Obes Metab. 2020; 1–12.

CV: cardiovascular.





*XIN CẢM ƠN
SỰ CHÚ Ý LẮNG NGHE
CỦA QUÝ ĐỒNG NGHIỆP !*

**Simplicity is the
ultimate sophistication**

Leonardo Da Vinci

Các thuốc uống có thể được chỉ định điều trị bệnh nhân ĐTĐ2 cao tuổi

Anti-hyperglycemic class	Mechanism of action	General characteristics	Potential side effects	Contraindications
Biguanides <i>Metformin</i>	Insulin sensitizer agent, lowering glucose concentration by reducing hepatic gluconeogenesis	First line agent in type 2 diabetes. Good efficacy, low cost, no risk of hypoglycemia	Gastrointestinal symptoms, rare lactic acidosis	GFR* < 30 Dose reduction if GFR 30–45
Thiazolidinediones <i>Pioglitazone</i>	Insulin sensitizer agent, influencing transcriptional processes by activation of PPAR- γ	Good efficacy, low cost, no risk of hypoglycemia	Weight gain, fluid retention, increased risk of bone fracture and bladder cancer	CHF (NYHA class III-IV), DKA
Sulfonylureas <i>Glibenclamide</i> <i>Glicazide</i> <i>Glimepiride</i> <i>Glipizide</i>	Insulin secretagogue agents, acting on SUR subunit of ATP-sensitive K ⁺ channels in pancreatic beta cells	High efficacy, low cost. Short-acting ones preferred in older patients	Hypoglycemia, weight gain	Severe kidney or liver disease. Long-acting ones should not be used in elderly
Meglitinides: <i>Netaglinide</i> <i>Repaglinide</i>	Insulin secretagogue agents, enhancing early phase of insulin secretion	High efficacy in lowering postprandial glucose levels, low cost. Safe in advanced renal disease with dose adjustment	Hypoglycemia, weight gain	DKA, adrenal insufficiency, hypopituitarism
DPP-4 inhibitors <i>Alogliptin</i> <i>Linagliptin</i> <i>Sitagliptin</i> <i>Saxagliptin</i> <i>Vildagliptin</i>	Incretin enhancer agents, they inhibit the DPP-4 enzyme extending GLP-1 life-time, leading to increased insulin secretion and decreased glucagon secretion in a glucose dependent manner	Intermediate efficacy, neutral effect on weight, well-tolerated, no risk of hypoglycemia in monotherapy, proven cardiovascular safety, intermediate cost	Potential risk of pancreatitis. Saxagliptin is associated with higher risk of heart failure hospitalization	Previous episode or risk of pancreatitis. Dose adjustment in moderate to severe kidney disease except for linagliptin. Saxagliptin is contraindicated if GFR* < 15

Các thuốc uống có thể được chỉ định điều trị bệnh nhân ĐTĐ2 cao tuổi

Anti-hyperglycemic class	Mechanism of action	General characteristics	Potential side effects	Contraindications
SGLT2 inhibitors <i>Canagliflozin</i> <i>Dapagliflozin</i> <i>Empagliflozin</i>	Glycosuric agents, they inhibit the Na/Glucose renal cotransporter on kidney proximal convoluted tubule, increasing urinary glucose concentration, and favoring osmotic diuresis	High efficacy, reduced body weight and blood pressure, no risk of hypoglycemia, benefit on cardiovascular and renal outcomes, high cost	Mycotic genital infections, de-hydration, orthostatic hypotension, increased risk of DKA, lower extremities amputations (canagliflozin), bone fracture	GFR* $\leq$ 30. If used with diuretics dose adjustment is needed
GLP-1RAs short-acting <i>Exenatide</i> <i>Lixisenatide</i> GLP-1RAs long-acting <i>Albiglutide</i> <i>Dulaglutide</i> <i>Exenatide LAR</i> <i>Liraglutide</i> <i>Semaglutide</i>	Incretin analogs, activating GLP-1 receptors, thus promoting insulin secretion and decreasing glucagon secretion in a glucose dependent manner, slowing gastric emptying and favoring sense of satiety	High efficacy, no risk of hypoglycemia, weight loss, once-daily or once weekly injection, benefit on cardiovascular outcomes (liraglutide, semaglutide, and albiglutide), high cost	Nausea, vomiting, diarrhea, modestly increase heart rate, potential risk of pancreatitis and thyroid cancer, gallbladder stones	Previous episode or risk of pancreatitis, thyroid cancer, multiple endocrine neoplasia syndrome type 2 (MEN 2), severe kidney disease or dialysis (liraglutide and dulaglutide can be used until GFR* $>$ 15)