

Cập nhật nghiên cứu **VERIFY** trong điều trị sớm bệnh nhân đái tháo đường type 2

TS. BS. LÂM VĂN HOÀNG
Bệnh viện Chợ Rẫy



*Tài liệu tham khảo được cung cấp bởi báo cáo viên khi có yêu cầu
Bài trình bày được chuẩn bị với sự hỗ trợ của Novartis*



VN1910010525

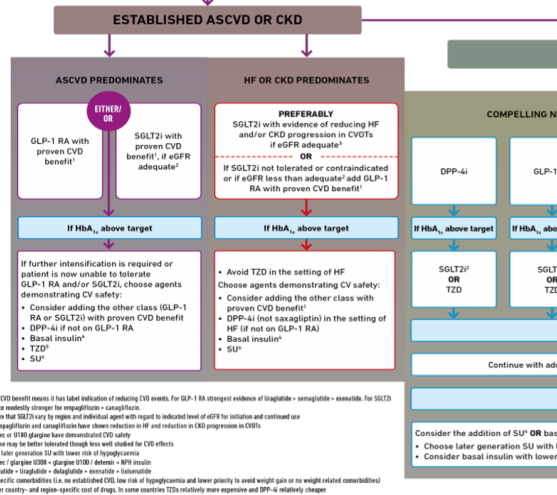
Nội dung

1. Các hướng dẫn điều trị đái tháo đường
2. Thất bại của đơn trị liệu metformin qua nghiên cứu
3. Nghiên cứu **VERIFY**
4. Kết luận

METFORMIN SỰ CHỌN LỰA ƯU TIÊN TRONG BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TRONG CÁC HƯỚNG DẪN TỪ TRƯỚC ĐẾN 2019

GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

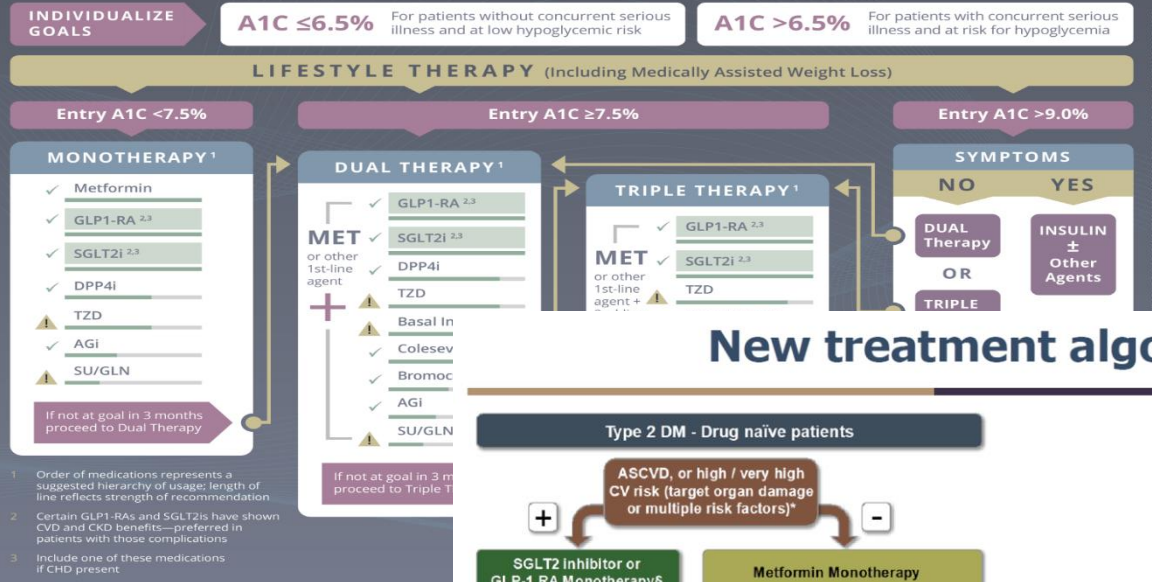
FIRST-LINE THERAPY IS METFORMIN AND COMPREHENSIVE LIFESTYLE (INCLUDING WEIGHT MANAGEMENT AND PHYSICAL ACTIVITY)
IF HbA_{1c} ABOVE TARGET PROCEED AS BELOW



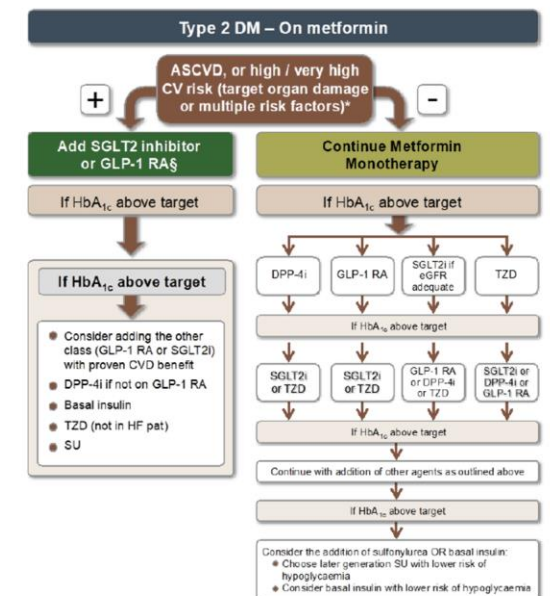
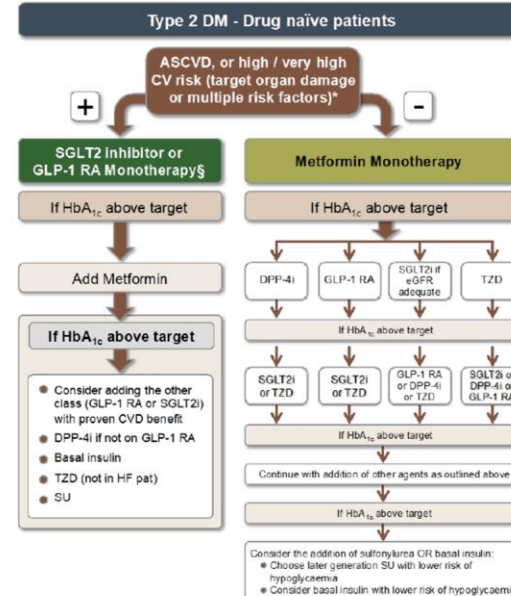
1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence of liraglutide + semaglutide + exenatide. For SGLT2i strongest evidence recently changes for empagliflozin + canagliflozin.
2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use.
3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs.
4. Dapagliflozin or T2D (dapagliflozin) have demonstrated CVD safety.
5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects.
6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia.
7. Dapagliflozin / glimepiride (DPP-4i + glimepiride) or dapagliflozin / glimepiride (DPP-4i + glimepiride) or dapagliflozin / glimepiride (DPP-4i + glimepiride).
8. Semaglutide + liraglutide + dapagliflozin + exenatide + tolazamide.
9. If no specific contraindications (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycemia and lower priority to avoid weight gain or no weight related contraindications).
10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZD relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper.

Davies MJ et al. Diabetologia
Davies MJ et al. Diabetologia

GLYCEMIC CONTROL ALGORITHM



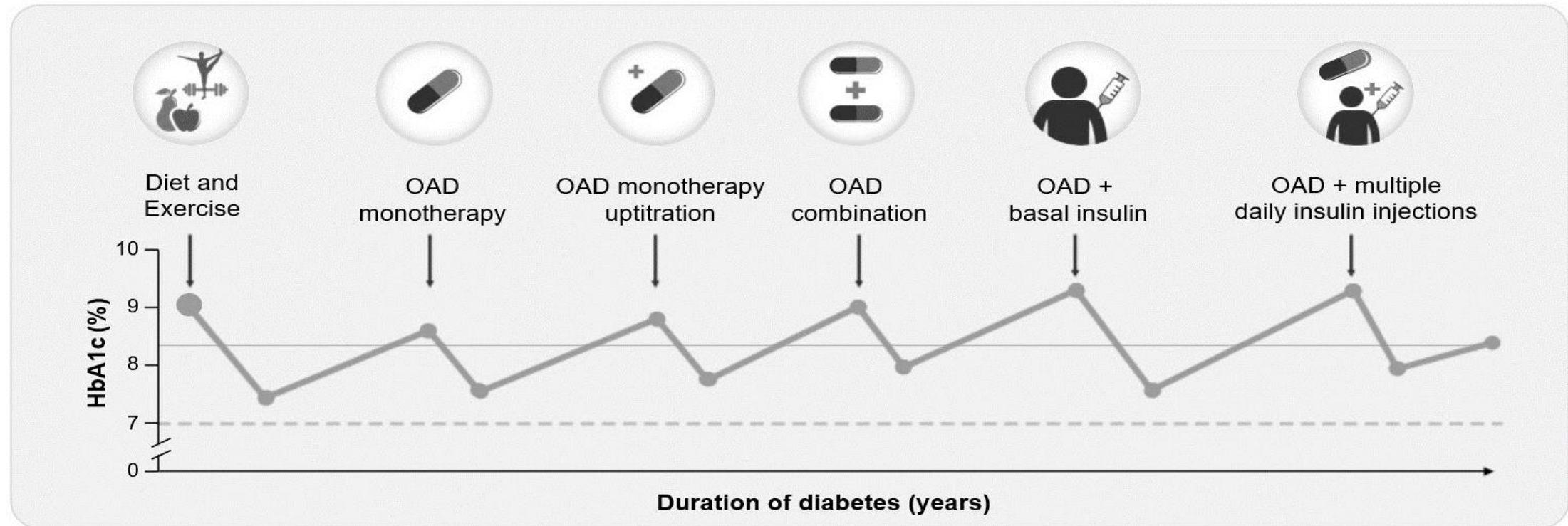
New treatment algorithms



TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ TĂNG ĐƯỜNG HUYẾT HIỆN TẠI

Present conservative approach to treat hyperglycaemia

The stepwise approach may often lead to **treatment failure** with prolonged periods of **hyperglycaemia** as a consequence of **clinical inertia** and delay in achieving optimal glycaemic control



OAD, oral antidiabetes drug

Metformin đơn trị thường không đủ để đạt mục tiêu kiểm soát đường huyết

- Nghiên cứu: trên 1799 BN
- Từ năm 2004- 2008 sử dụng Metformin đơn trị liệu
- Thất bại điều trị khi HbA1c > 7,5%

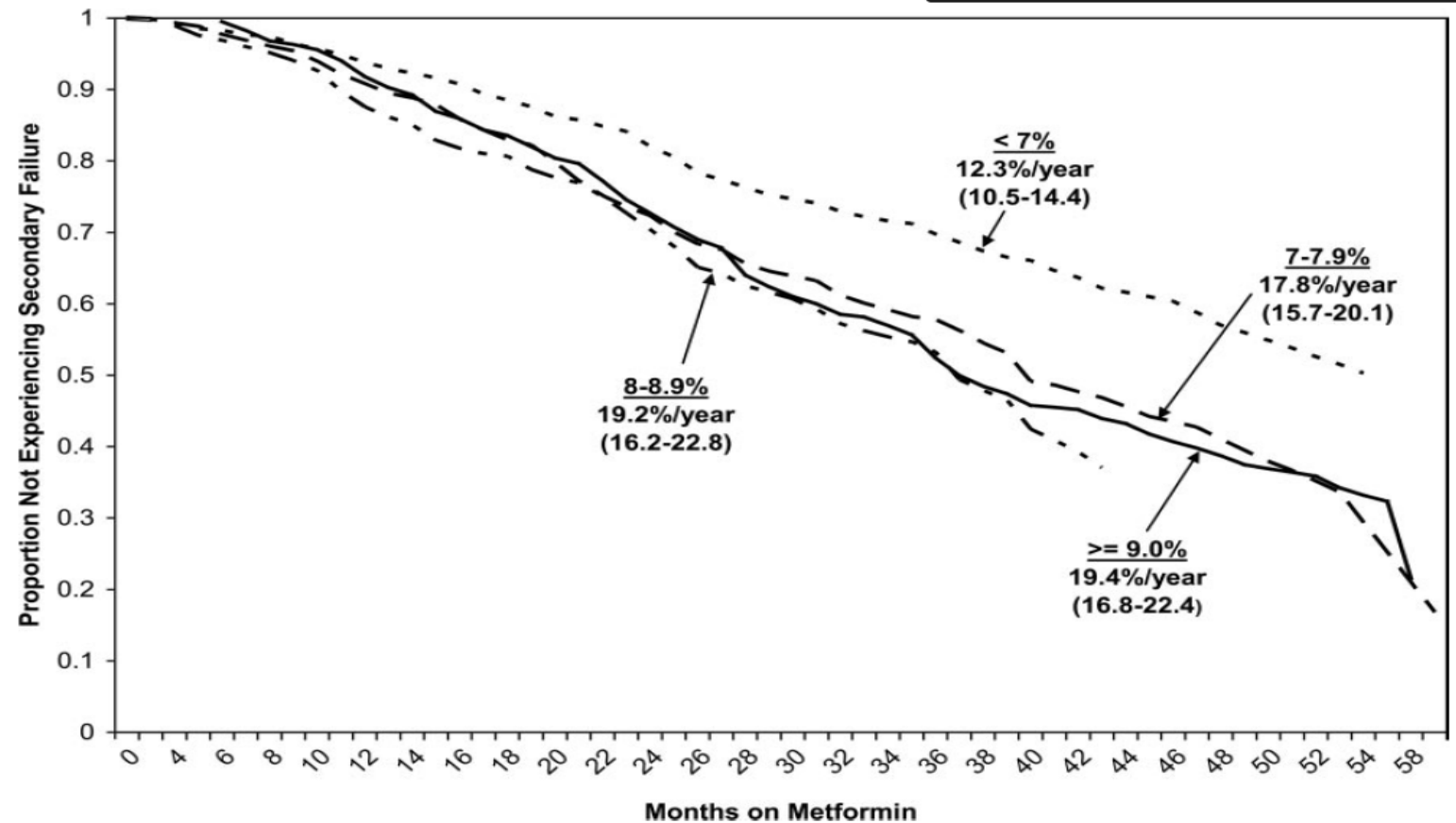
Kết quả :

- Tỷ lệ thất bại 42% (748 ca)
- Thất bại 17% mỗi năm

Secondary Failure of Metformin Monotherapy in Clinical Practice

JONATHAN B. BROWN, PHD, MPP¹
CHRISTOPHER CONNER, PHARM.D, PHD²
GREGORY A. NICHOLS, PHD¹

8% to def
treatment
studies ha
G...



Diabetes Care 33:501–506, 2010

Nguyên tắc và hiệu quả phối hợp sớm điều trị



Phối hợp các loại thuốc để tác động đến các kiểm khuyết trong sinh lý bệnh?



Điều trị **hướng đến các rối loạn gây bệnh** và không chỉ đơn giản làm giảm HbA1c?



Điều trị sớm tích cực nhằm phòng ngừa/làm chậm lại suy giảm chức năng tế bào β -cell ?

Liệu pháp điều trị phối hợp thuốc sớm có phải là tiếp cận chiến lược?

Tác động hiệp đồng giải quyết nhiều cơ chế sinh lý bệnh có khả năng dẫn đến **hiệu quả điều trị ổn định lâu dài** nhiều hơn, mà không làm tăng nguy cơ tác dụng phụ

Vildagliptin Efficacy in Combination with Metformin for Early Treatment of T2DM

To combine or not to combine at the start of glucose-lowering therapy: that is the question

Q1. Primary Outcome

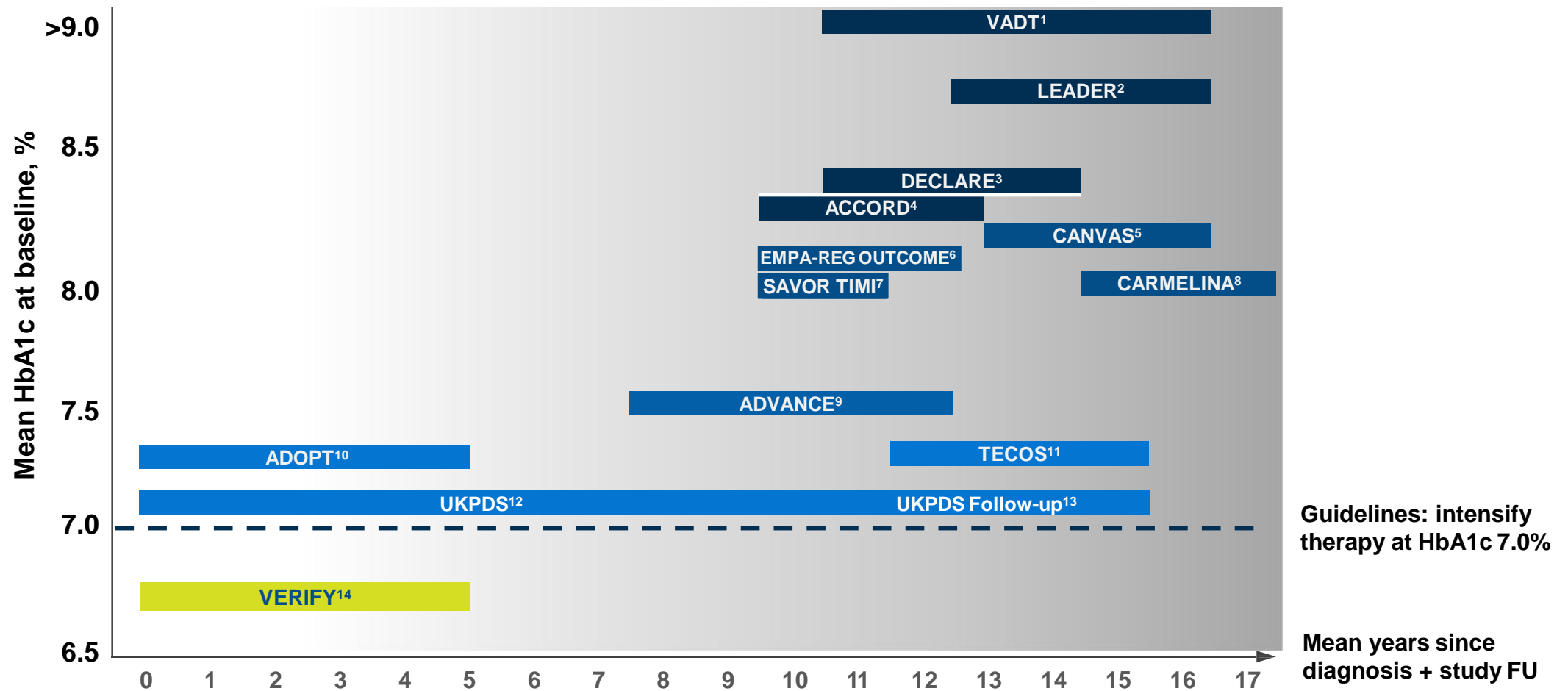
Bệnh nhân đái tháo đường type 2 có được lợi từ việc phối hợp điều trị khi bắt đầu được điều trị bằng thuốc hay không?

Q3. Có vấn đề quan trọng nào không?

Q2. Secondary Outcome

Bệnh nhân đái tháo đường type 2 có được hưởng lợi **nhiều hơn** từ việc phối hợp điều trị khi bắt đầu được điều trị bằng thuốc so với chiến lược phối hợp thuốc theo tuần tự hay không?

Nghiên cứu VERIFY trong nhóm dân số mới bị đái tháo đường SO VỚI CÁC NGHIÊN CỨU KHÁC



1. Duckworth W, et al. N Engl J Med. 2009;360(2):129-39. 2. Marso SP, et al. N Engl J Med 2016;375:311-22. 3. Wiviott SD, et al. N Engl J Med 2019;380:347-57. 4. ACCORD Study Group. N Engl J Med. 2008;358(24):2545-59. 5. Neal B, et al. N Engl J Med 2017;377:644-57. 6. Zinman B, et al. N Engl J Med 2015;373:2117-28. 7. Scirica BM, et al. N Engl J Med 2013;369:1317-26. 8. Rosenstock J, et al. JAMA. 2019;321(1):69-79. 9. ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med. 2008;358(24):2560-72. 10. Kahn SE, et al. N Engl J Med 2006;355:2427-43. 11. Green JB, et al. N Engl J Med 2015;373:232-42. 12. The UKPDS Group. Lancet. 1998;352(9131):837-53. 13. Holman RR, et al. N Engl J Med. 2008;359(15):1577-89. 14. Matthews D, et al. Diabet Med. 2019;36:505-13.

VERIFY – a multinational and multiethnic study

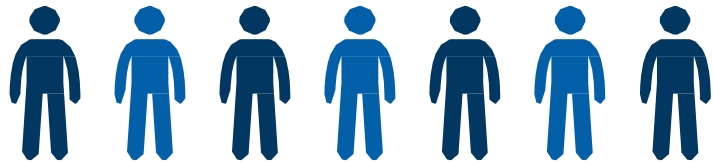


countries



254

centres



2001 people

Latin America
Argentina, Brazil, Colombia, Dominican Republic,
Guatemala, Mexico, Panama, and Peru

Europe
Austria, Bulgaria, Czech Republic, Estonia, Finland, Germany, Hungary, Italy, Israel,
Latvia, Lithuania, Norway, Poland, Romania, Spain, Russia, Slovakia, and Turkey

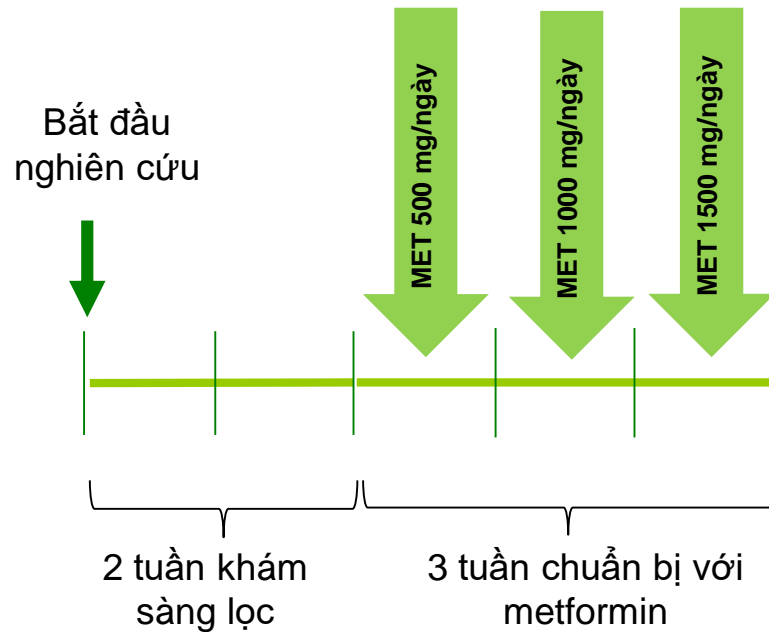
East Asia
Hong Kong,
Philippines, Korea,
and Taiwan

South-East Asia
India, and Malaysia

South Africa

Australia

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU (Study design)



Thời gian xác nhận thất bại với điều trị ban đầu được định nghĩa là thời gian từ lúc phân nhóm ngẫu nhiên cho đến thời điểm có giá trị HbA1c $\geq 7,0\%$ sau hai lần đo liên tiếp, cách nhau ít nhất 13 tuần điều trị, nghĩa là, cuối giai đoạn 1, theo mục tiêu HbA1c đã được xác định trong các hướng dẫn chính

PHÂN NHÓM NGẪU NHIÊN

Giai đoạn 1

Metformin + Vildagliptin
50 mg x 2 lần/ngày

Nhóm phối hợp sớm

Giai đoạn 2

Thất bại gđ 1: duy trì
Metformin + Vildagliptin

Không thất bại: duy trì
Metformin + Vildagliptin

Giai đoạn 3

Insulin

HbA1c $\leq 7\%$
2 lần liên tiếp

Nghiên cứu viên
tự quyết định

Trả lời câu hỏi 1

Trả lời câu hỏi 2

Metformin + Placebo

Nhóm khởi đầu đơn trị

Thất bại gđ 1: chuyển sang
Metformin + Vildagliptin

Không thất bại: duy trì
Metformin + Placebo

Insulin

Thời gian thất bại
ban đầu

Thời gian thất bại lần 2
Chuyển sang giai đoạn 3 từ 12 tháng đến sau NC

Ngày 1

Tái khám mỗi 3 tháng

5 năm

TIÊU CHUẨN CHỌN BỆNH (Study design)

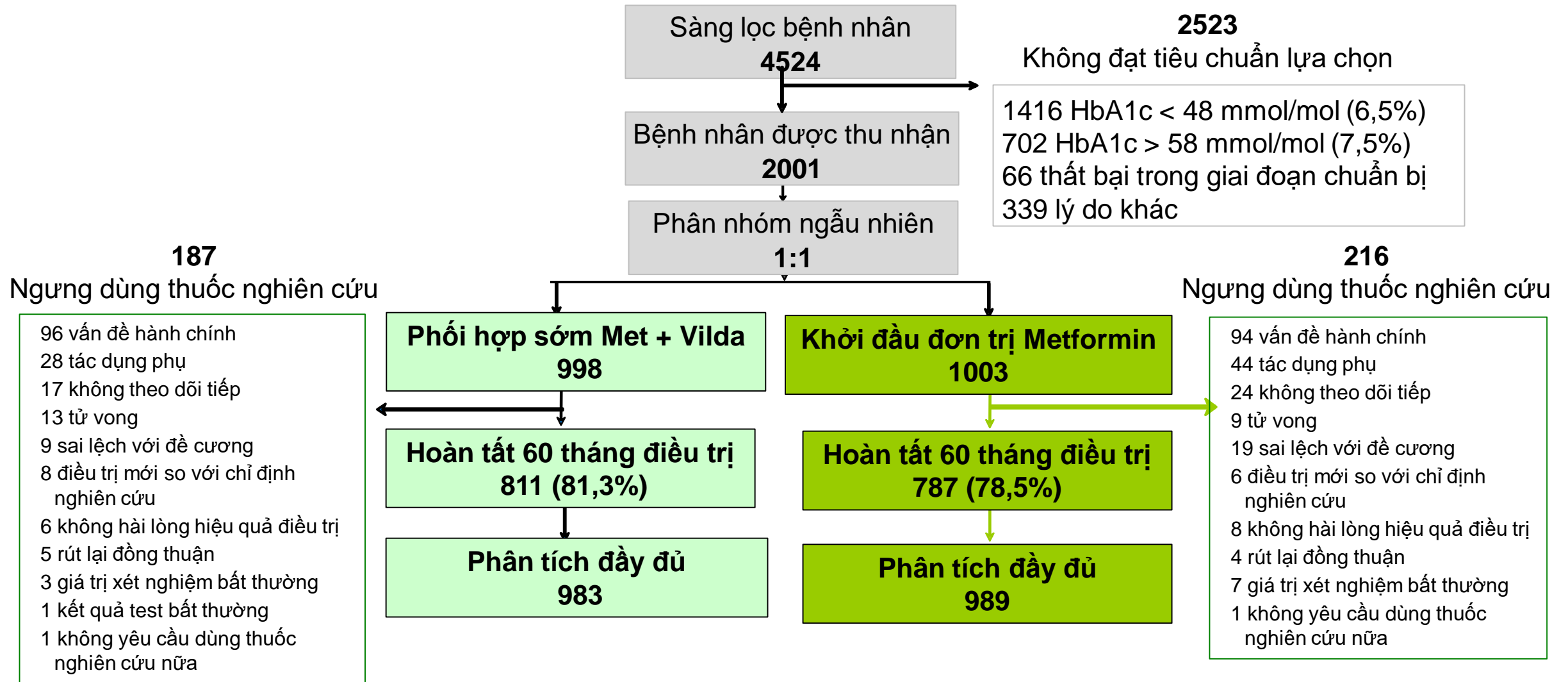


Diabet. Med. 36: 505–513 (2019)

Del Prato S et al, Diabet Med. 2014;31:1178–84;

Matthews DR et al. Diabetes Obes Metab. 2019;21(10):2240–47.

PHÂN NHÓM BỆNH NHÂN



Diabet. Med. 36: 505–513 (2019)

Del Prato S et al, Diabet Med. 2014;31:1178–84;

Matthews DR et al. Diabetes Obes Metab. 2019;21(10):2240–47.

Baseline characteristics - Race

Variable	Early combination N=998	Initial monotherapy N=1003
Race, n (%)		
Caucasian	605 (60.6)	612 (61.0)
Black	26 (2.6)	23 (2.3)
Asian	186 (18.6)	187 (18.6)
Native American	103 (10.3)	107 (10.7)
Other	78 (7.8)	74 (7.4)

Baseline characteristics

Variable	Early combination N=998	Initial monotherapy N=1003
Women	55%	51%
Age	54.1 (9.5)	54.6 (9.2)
T2DM duration, months*	3.3 (1.0–9.8)	3.4 (0.9–10.4)
HbA1c, %	6.7 (0.4)	6.7 (0.5)
FPG (mmol/L)*	6.9 (6.1–7.8)	6.9 (6.2–7.9)
BMI (kg/m²)	31.2 (4.8)	31.0 (4.7)
Weight (kg)*	85.0 (72.8–97.3)	84.0 (72.0–97.0)
Baseline eGFR (MDRD), mL/min/1.73m²		
Normal (≥90)	43.3%	44.3%
Current smoker	15.4%	13.6%

Data is presented as mean (SD), unless specified. *Median (IQR). The baseline demographics and clinical characteristics were similar between the treatment arms.

Diabet. Med. 36: 505–513 (2019)

Del Prato S et al, Diabet Med. 2014;31:1178–84;

Matthews DR et al. Diabetes Obes Metab. 2019;21(10):2240–47.

KẾT CỤC CHÍNH

RANDOMISATION

Metformin + Vildagliptin

50 mg x 2 lần/ngày

Nhóm phối hợp sớm

Thời gian thất bại

HbA1c \leq 7% 2 lần liên tiếp

Trả lời câu hỏi 1

Metformin + Placebo

Nhóm khởi đầu đơn trị

Tỷ lệ thất bại được tính cho mỗi nhóm điều trị bằng cách đánh giá tỷ lệ những bệnh nhân thất bại so với tất cả bệnh nhân còn lại trong nhóm điều trị đó.

Thời gian thất bại là kết cục chính

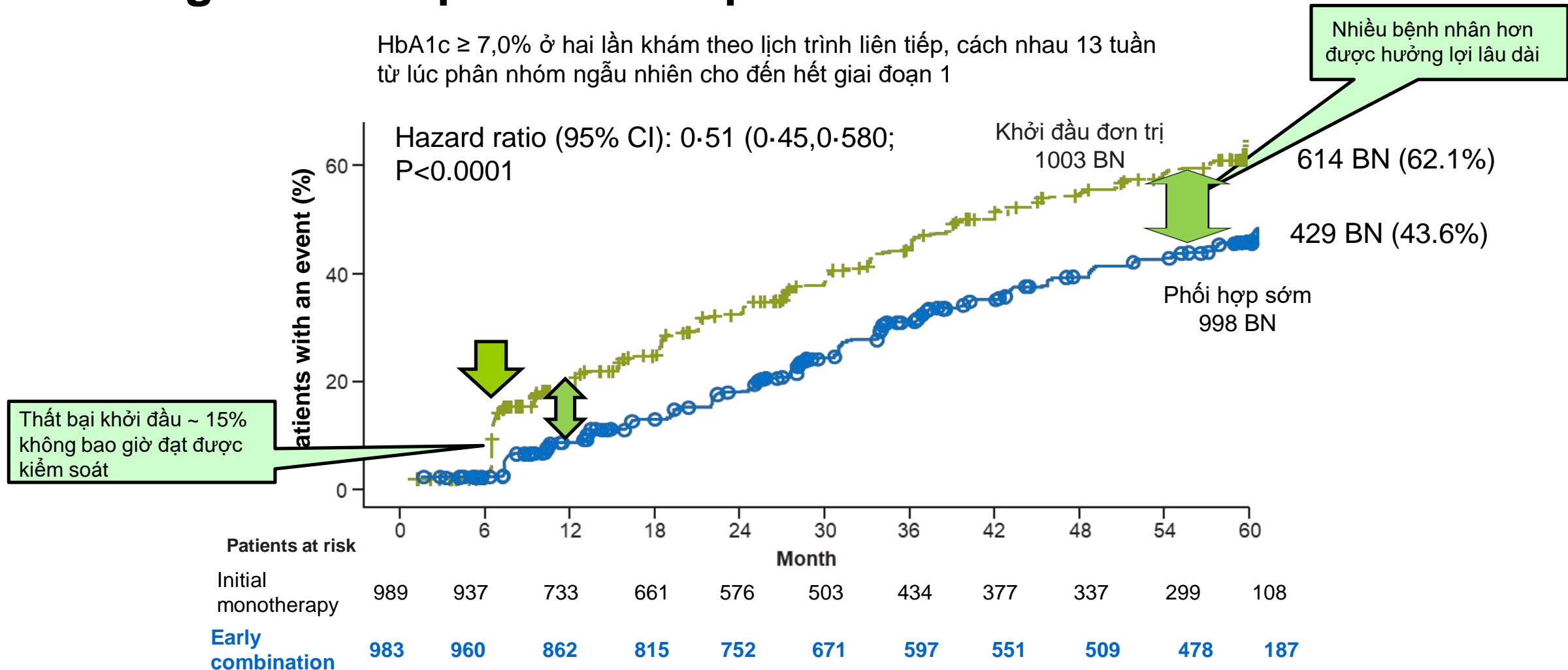
Trả lời cho câu hỏi 1:

Bệnh nhân đái tháo đường type 2 có được lợi từ việc phối hợp điều trị khi bắt đầu được điều trị bằng thuốc hay không?

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU (Study results)

Thời gian thất bại với điều trị ban đầu

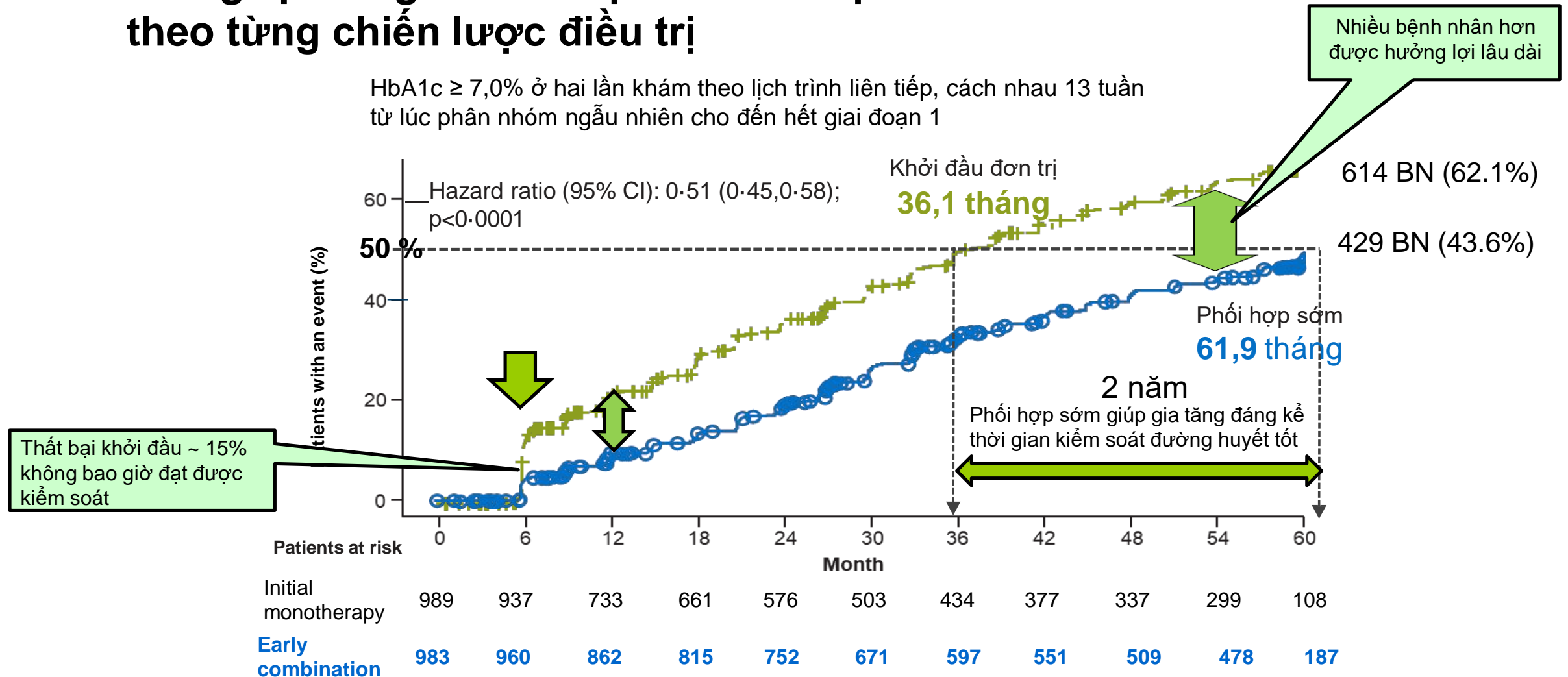
HbA1c $\geq 7,0\%$ ở hai lần khám theo lịch trình liên tiếp, cách nhau 13 tuần từ lúc phân nhóm ngẫu nhiên cho đến hết giai đoạn 1



KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU (Study results)

Trung vị thời gian thất bại với điều trị ban đầu theo từng chiến lược điều trị

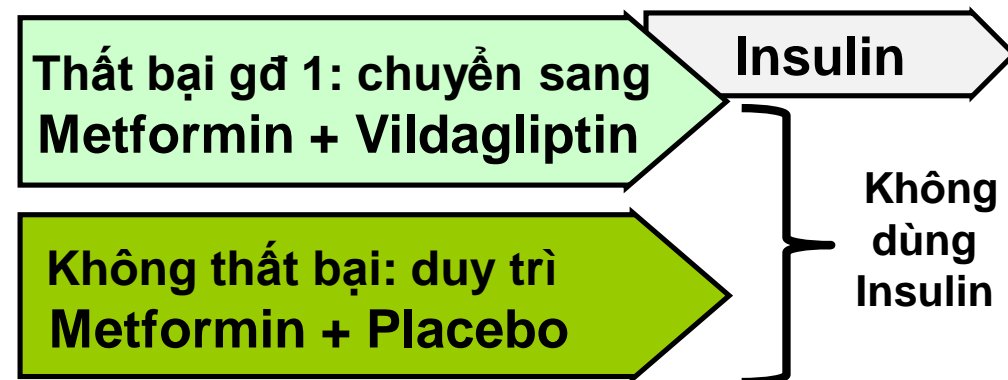
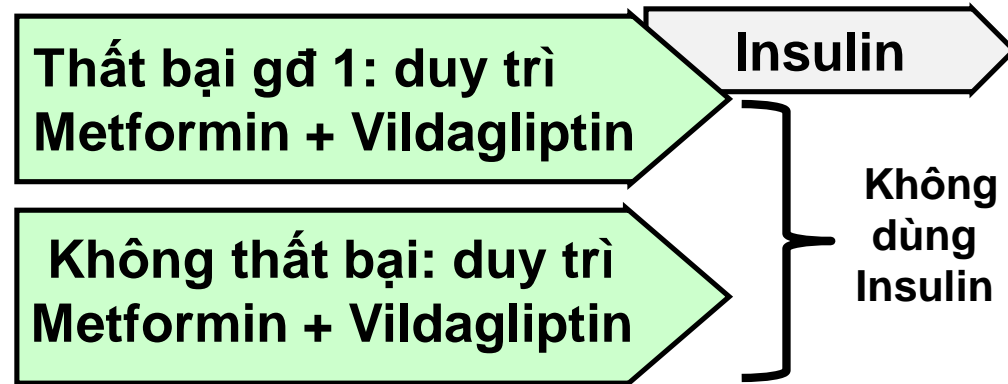
HbA1c $\geq 7,0\%$ ở hai lần khám theo lịch trình liên tiếp, cách nhau 13 tuần từ lúc phân nhóm ngẫu nhiên cho đến hết giai đoạn 1



KẾT CỤC PHỤ

Giai đoạn 2

Giai đoạn 3



Tỷ lệ thất bại được tính cho mỗi nhóm điều trị bằng cách đánh giá tỷ lệ những bệnh nhân thất bại so với tất cả bệnh nhân còn lại trong nhóm điều trị đó.

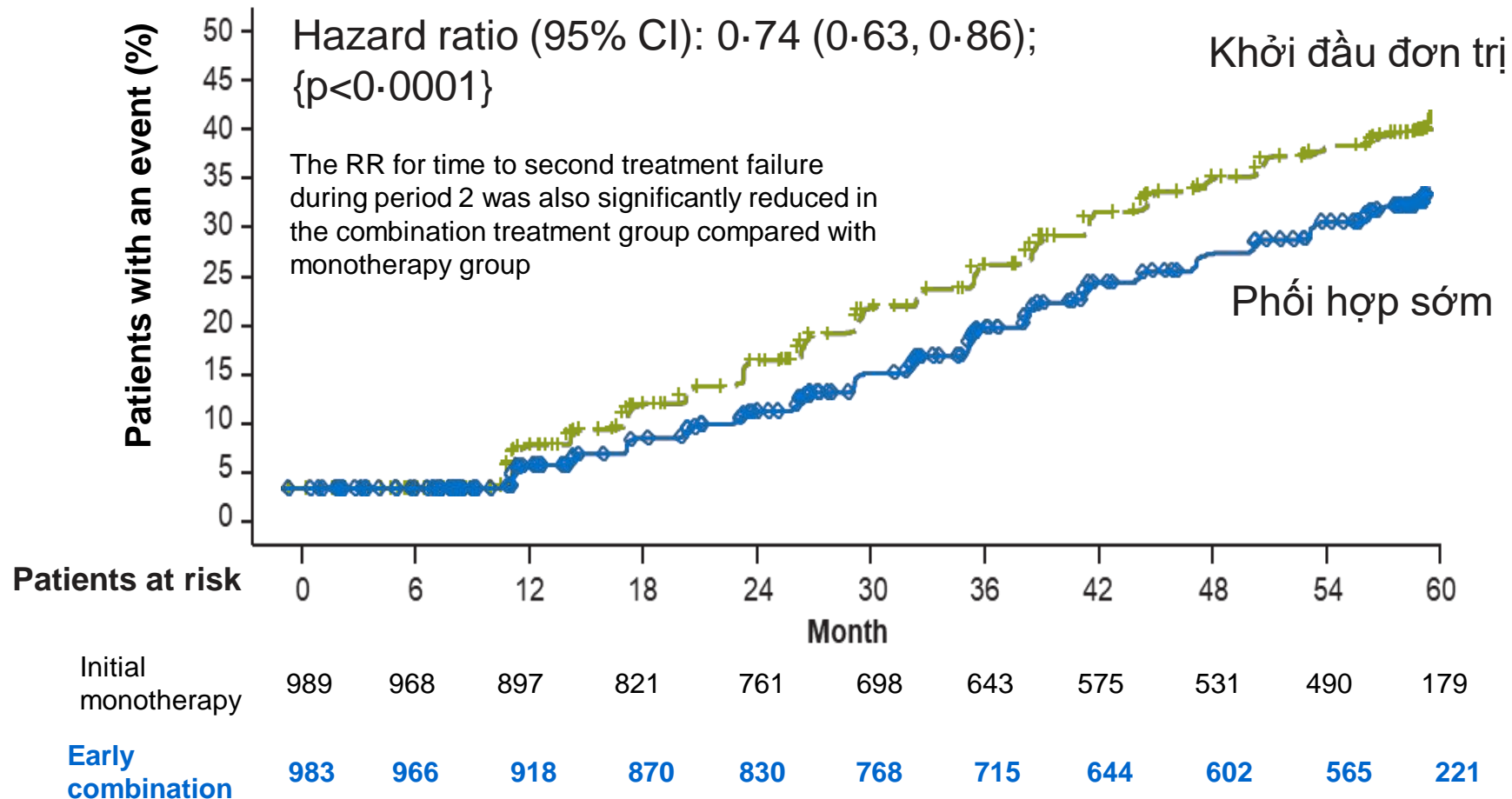
Thời gian thất bại lần 2 là kết cục phụ

Trả lời cho câu hỏi 2:

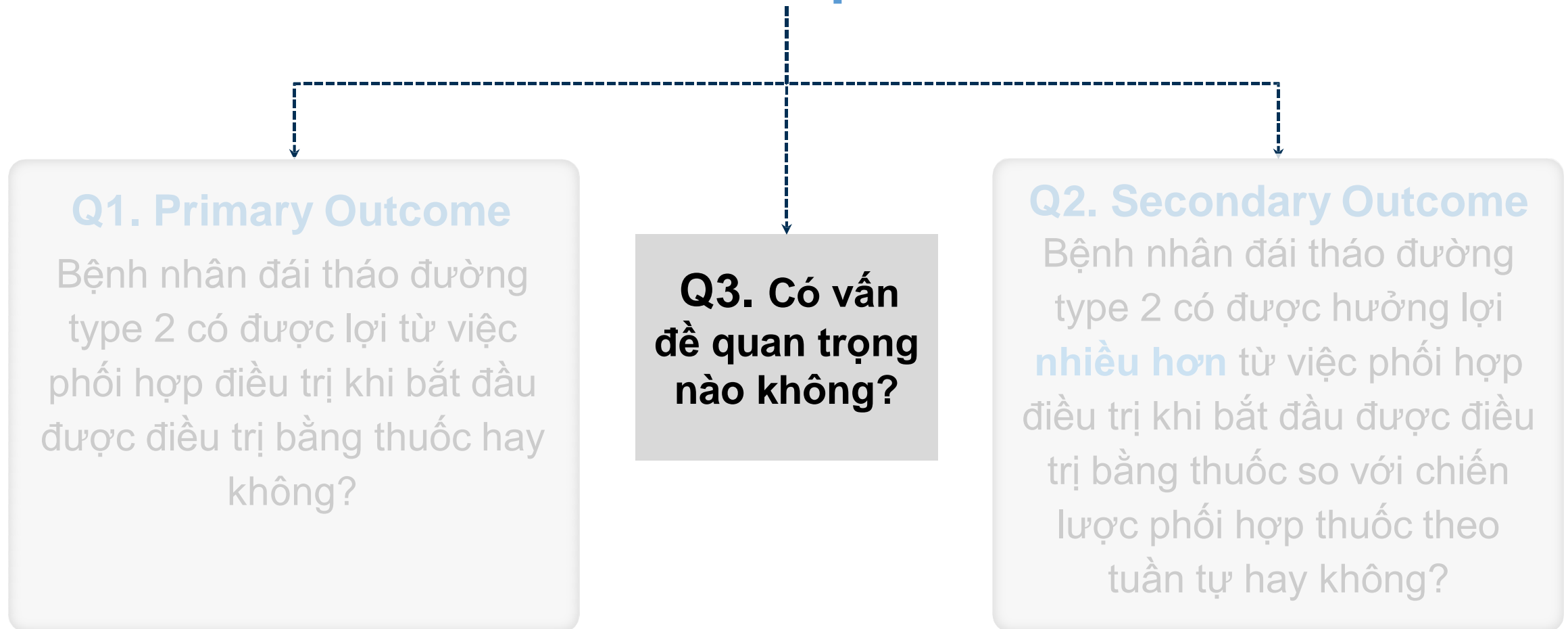
Bệnh nhân đái tháo đường type 2 có được lợi **nhiều hơn** từ việc phối hợp điều trị khi bắt đầu được điều trị bằng thuốc so với chiến lược phối hợp thuốc theo tuần tự hay không?

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU (Study results)

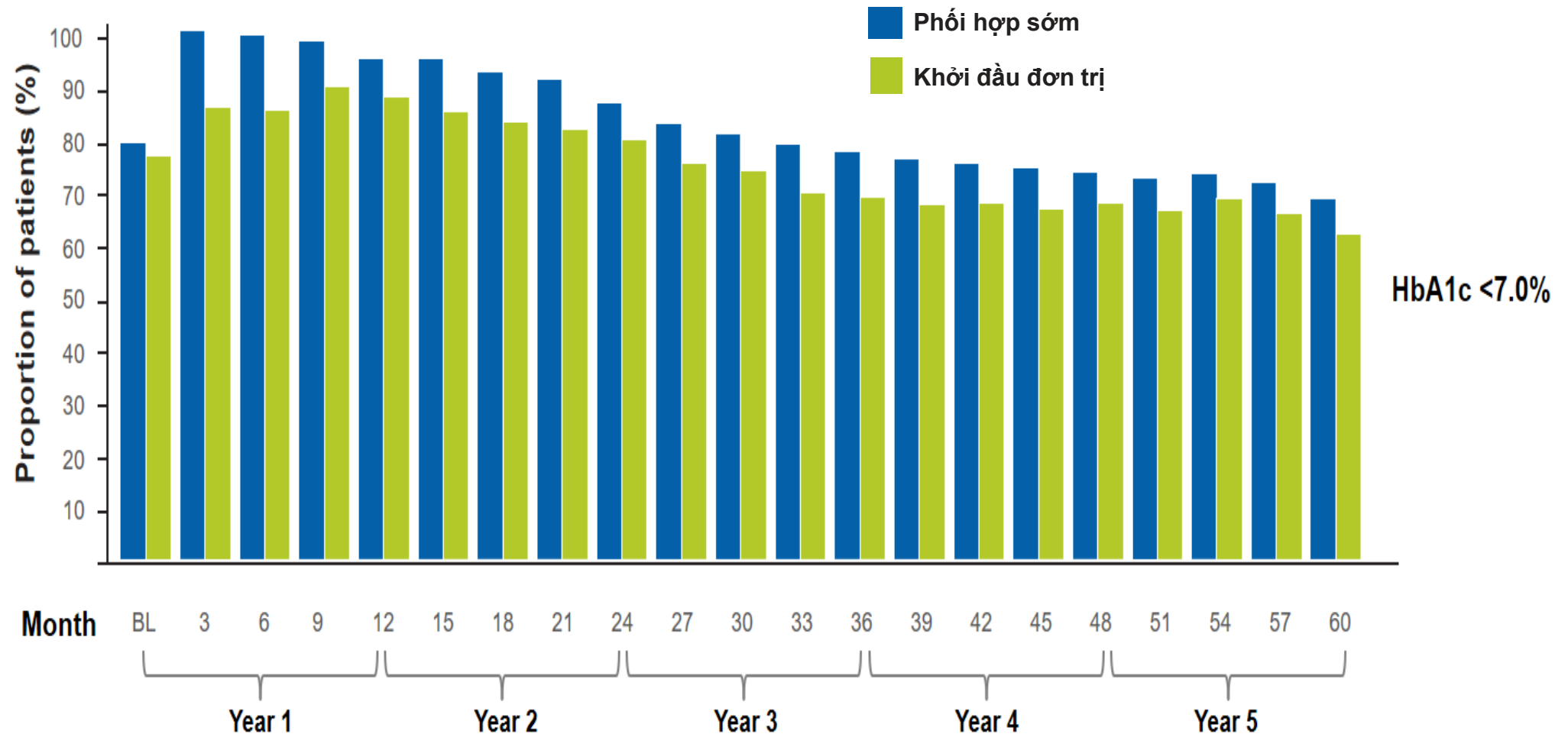
Thời gian thất bại điều trị lần 2



To combine or not to combine at the start of glucose-lowering therapy: that is the question

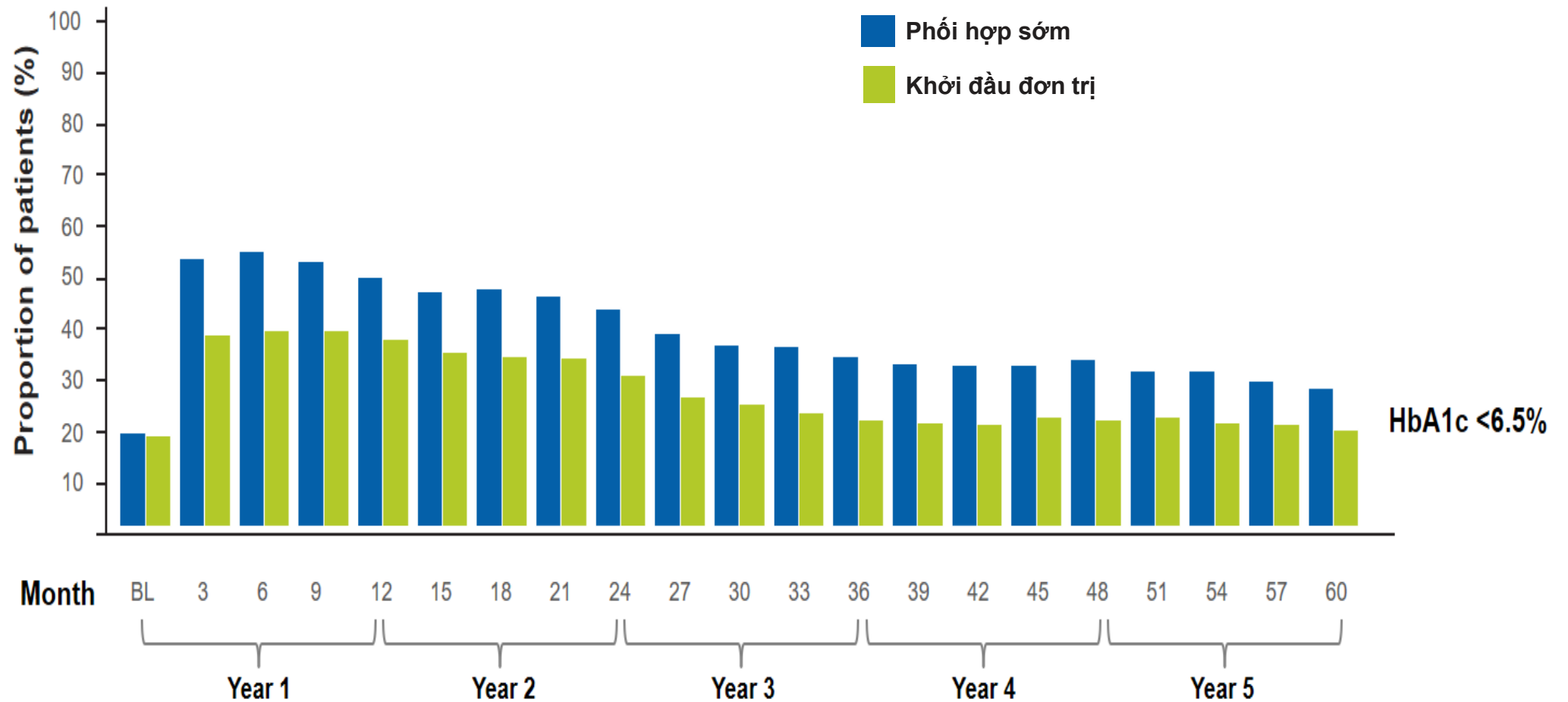


TỶ LỆ KIỂM SOÁT ĐƯỜNG HUYẾT



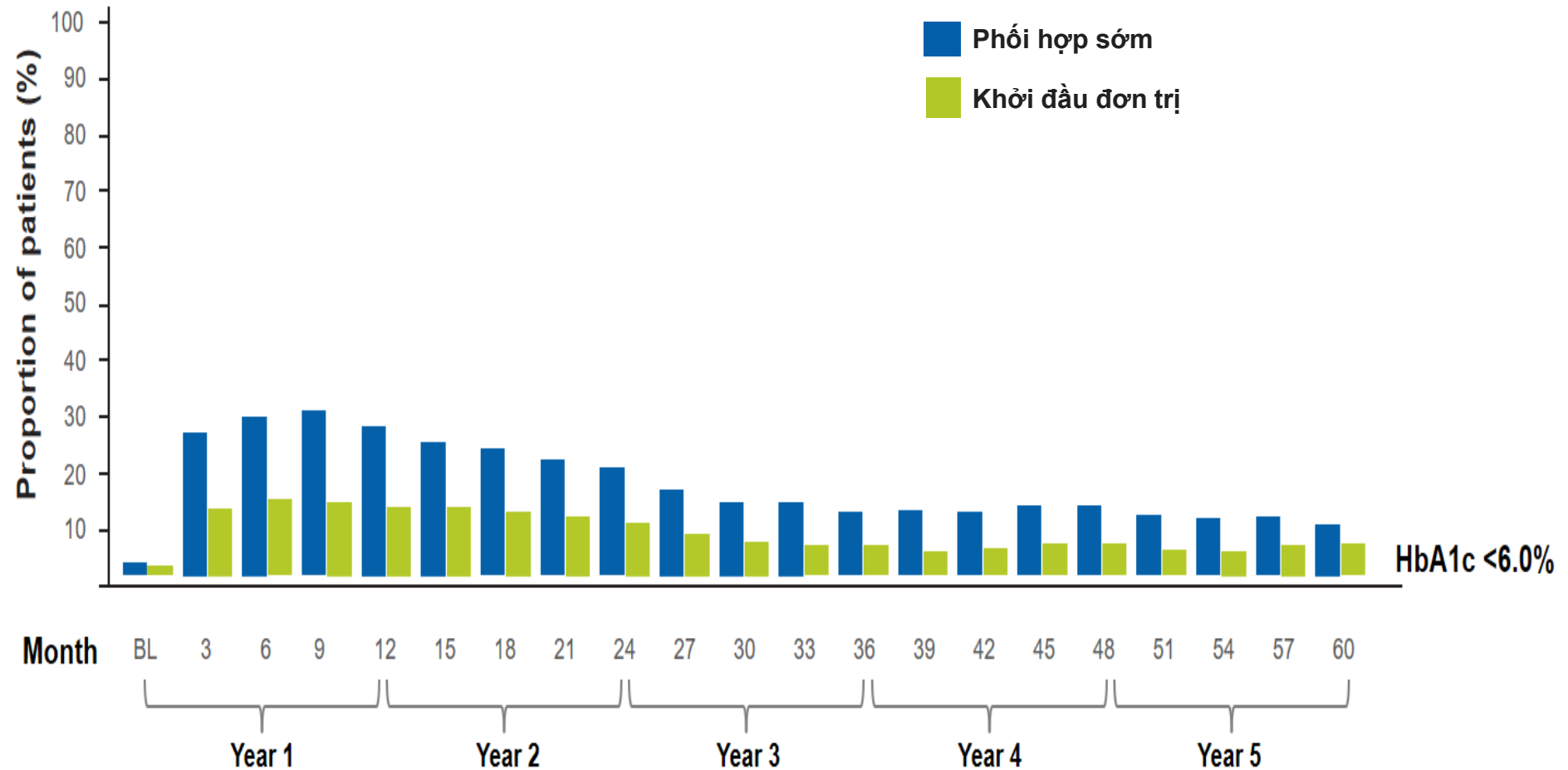
There was also a consistently lower HbA1c observed over time with the combination treatment group compared with the monotherapy group throughout the study duration, with a greater proportion of patients in the early combination treatment group with HbA1c below 53 mmol/mol (7.0%)

TỶ LỆ KIỂM SOÁT ĐƯỜNG HUYẾT



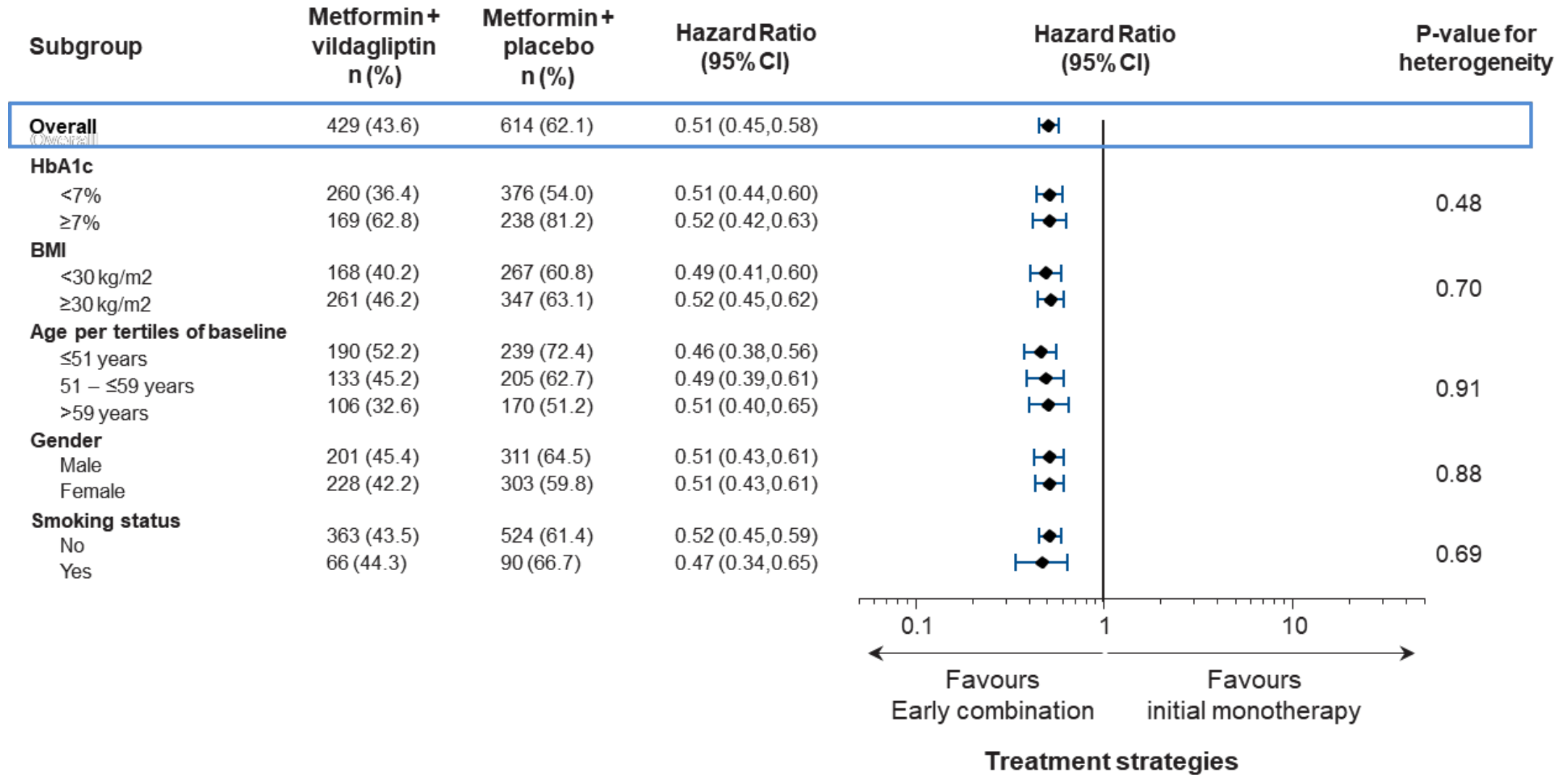
There was also a consistently lower HbA1c observed over time with the combination treatment group compared with the monotherapy group throughout the study duration, with a greater proportion of patients in the early combination treatment group with HbA1c below 48 mmol/mol (6.5%)

TỶ LỆ KIỂM SOÁT ĐƯỜNG HUYẾT

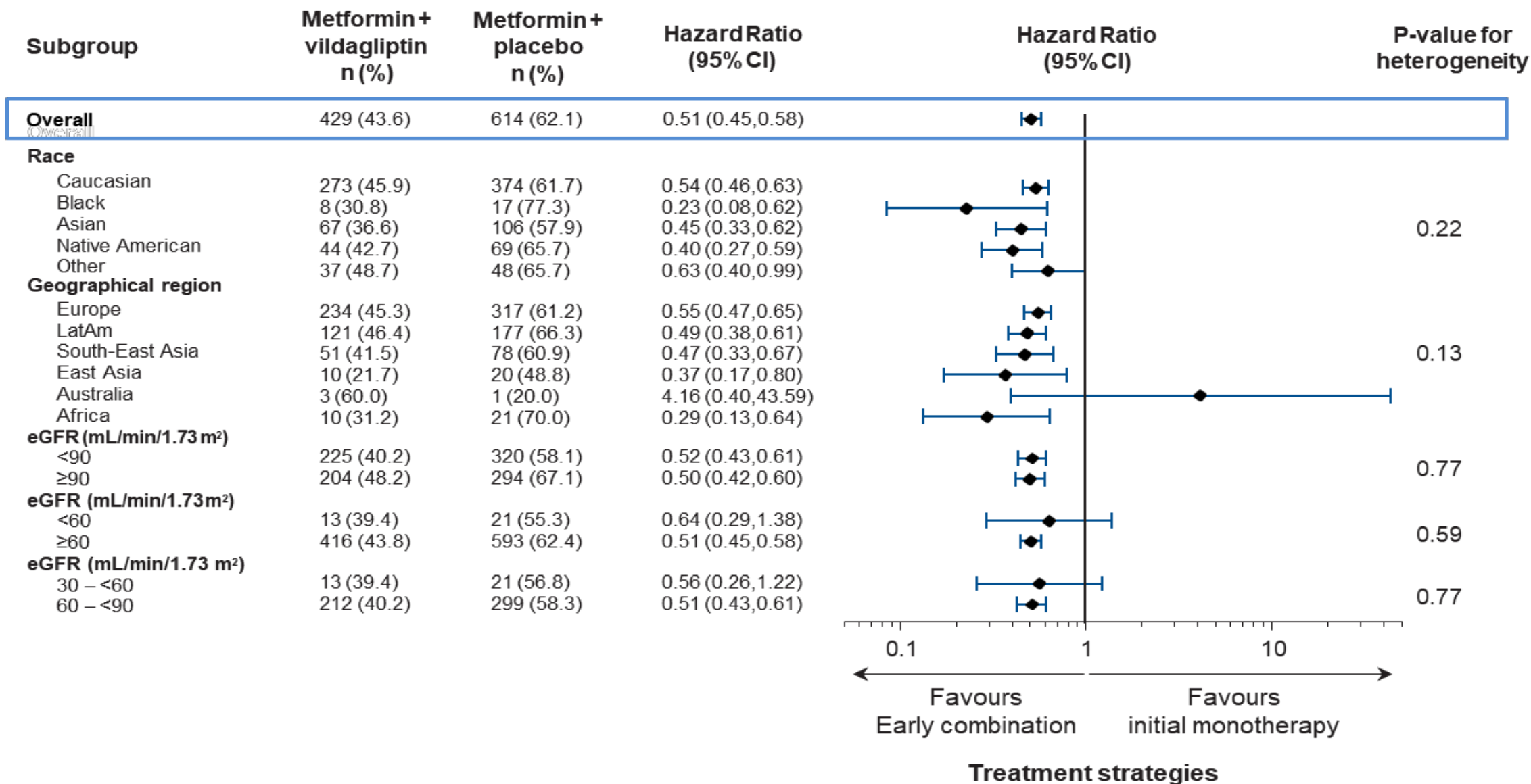


There was also a consistently lower HbA1c observed over time with the combination treatment group compared with the monotherapy group throughout the study duration, with a greater proportion of patients in the early combination treatment group with HbA1c below 42 mmol/mol (6.0%).

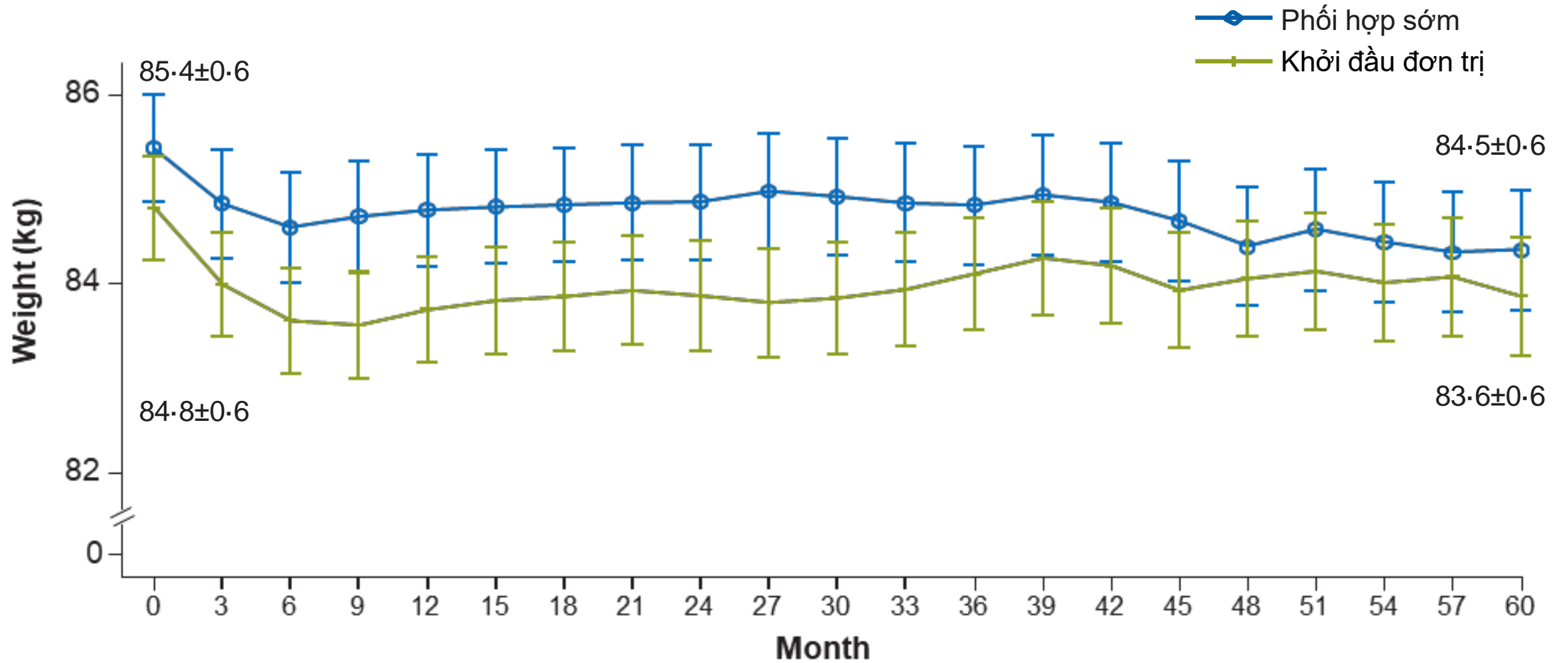
Subgroup analysis of time to initial treatment failure



Subgroup analysis of time to initial treatment failure



THAY ĐỔI CÂN NẶNG so với ban đầu



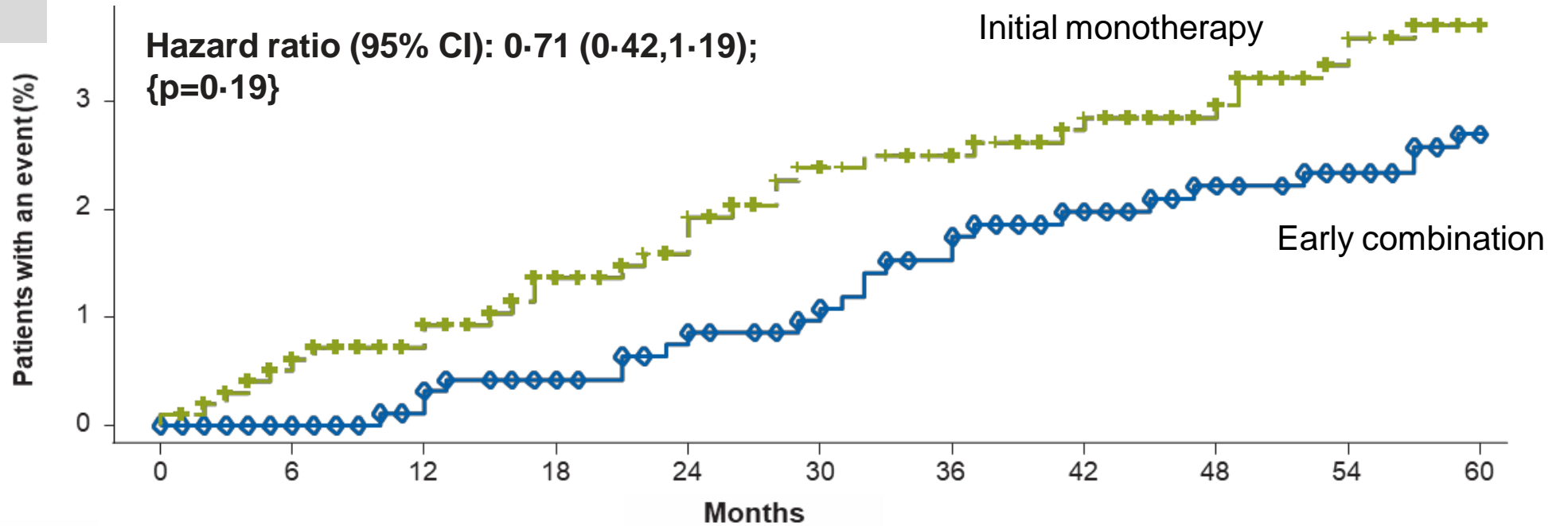
Difference in adjusted mean change, mean±SE: 0.26±0.25; p=0.289

CÁC BIẾN CỐ NGOẠI Ý

Safety Events	Early combination N=998, n (%)	Initial monotherapy N=1001, n (%)
Patients with at least one AE	833 (83.5)	833 (83.2)
SAE	166 (16.6)	183 (18.3)
Drug-related AE	159 (15.9)	143 (14.3)
Severe AE	105 (10.5)	106 (10.6)
AEs leading to permanent discontinuation of treatment	41 (4.1)	53 (5.3)
Death	13 (1.3)	9 (0.9)
Hypoglycaemic events	13 (1.3)	9 (0.9)

Q3. Có vấn đề quan trọng nào không?

Time to first adjudicated macro-vascular event



Patients at risk

Initial monotherapy	1003	967	923	895	875	852	842	824	806	783	710
Early combination	996	970	947	924	912	890	874	846	822	809	731

Number of events

Initial monotherapy	1	6	9	13	18	22	23	26	27	32	33
Early combination	0	0	3	4	8	10	16	18	20	21	24

Caveat! Small numbers, and wide confidence limits

VERIFY – Các điểm mạnh

- Bệnh nhân đái tháo đường type 2 mới được chẩn đoán.
- Dân số mẫu đa dạng, phân bố trên nhiều vùng địa lý khác nhau và đa sắc tộc.
- Thời gian nghiên cứu dài (5 năm).
- Dung nạp tốt không có các phát hiện bất ngờ hoặc mới.
- Khả năng tái lập độ ổn định đường huyết lâu dài trong dân số mẫu đa quốc gia không đồng nhất về gen.

VERIFY – Các phát hiện chính

- Điều trị phối hợp sớm giảm một nửa nguy cơ về thời gian điều trị thất bại ban đầu so với chiến lược khởi đầu bằng đơn trị metformin.
- Trung vị thời gian thất bại là 3 năm trong chiến lược khởi đầu đơn trị liệu so với hơn 5 năm trong chiến lược phối hợp sớm.
- Khi tất cả các bệnh nhân được điều trị phối hợp, nguy cơ về thời gian điều trị thất bại thất bại lần thứ hai giảm 26%.
- Cả hai cách tiếp cận đều an toàn và dung nạp tốt.

Diabet. Med. 36: 505–513 (2019)

Del Prato S et al, Diabet Med. 2014;31:1178–84;

Matthews DR et al. Diabetes Obes Metab. 2019;21(10):2240–47.

KẾT LUẬN

Chiến lược của phương pháp điều trị phối hợp sớm vildagliptin với metformin trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 mới được chẩn đoán cải thiện đáng kể và hằng định ổn định đường huyết lâu dài so với khởi đầu đơn trị bằng metformin



CHÂN THÀNH CẢM ƠN SỰ LẮNG NGHE CỦA CÁC ANH CHỊ ĐỒNG NGHIỆP

*Tài liệu tham khảo được cung cấp bởi báo cáo viên khi có yêu cầu
Bài trình bày được chuẩn bị với sự hỗ trợ của Novartis*

VN1910010525