



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: INSULINE GLARGINE+LIXISENATIDUM

INDICAȚIE: *la adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, pentru a îmbunătăți controlul glicemic, ca adjuvant dietei și exercițiului fizic, adăugat la metformină administrată în asocieră cu sau fără inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT-2).*

Data depunerii dosarului

15.03.2020

Număr dosar

4599

Recomandare: adaugare segment populational și actualizare protocol terapeutic



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Combinații (Insuline glargine+Lixisenatidum)

1.2.1. DC: Suliqa 100 unități/ml + 33 micrograme/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

1.2.2. DC: Suliqa 100 unități/ml + 50 micrograme/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

1.3. Cod ATC: A10AE54

1.4. Data eliberării APP: 11.01.2017

1.5. Deținătorul de APP: Sanofi-AVENSIS GROUPE-FRANTA

1.6. Tip DCI: cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrația	Suliqa 100 unități/ml + 33 micrograme/ml
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 5 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute x 3 ml

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrația	Suliqa 100 unități/ml + 50 micrograme/ml
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 5 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute x 3 ml

1.8. Preț conform O.M.S nr. 1165 din 1 iulie 2020:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj Suliqa 100 unități/ml + 33 micrograme/ml	546,7
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Suliqa 100 unități/ml + 33 micrograme/ml	109,34

Prețul cu amănuntul pe ambalaj Suliqa Suliqa 100 unități/ml + 50 micrograme/ml	744,34
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Suliqa Suliqa 100 unități/ml + 50 micrograme/ml	148,868

1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP Suliqa:

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Suliqa este indicat la adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, pentru a îmbunătăți controlul glicemic, ca adjuvant dietei și exercițiului fizic, adăugat la metformină administrată în asociere cu sau fără inhibitori ai	<ul style="list-style-type: none">• Suliqa 100 unități/ml + 50 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 10 și 40 unități insulină glargin, în combinație cu 5-20 µg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) Suliqa (10-40)).• Suliqa 100 unități/ml + 33 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte	Nu este specificată durata medie a tratamentului.



co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT-2)	<p>cuprinse între 30 și 60 unități insulină glargin, în combinație cu 10-20 μg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) Suliqa (30-60)).</p> <p>Doza trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului. Doza de lixisenatidă este crescută sau scăzută odată cu doza de insulină glargin și depinde, de asemenea, de care dintre stilourile injectoare (pen-uri) se utilizează.</p> <p>Tratamentul cu insulina bazală sau cu agonistul receptorului pentru peptidul 1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide-1 (GLP-1)) sau cu un medicament antidiabetic oral, altul decât metformina și inhibitorii SGLT-2, trebuie întrerupt înainte de inițierea administrării de Suliqa.</p> <p>Doza inițială de Suliqa se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior și pe recomandarea de a nu depăși doza inițială recomandată pentru lixisenatidă de 10 μg (vezi tabelul nr. 1)</p> <p><i>Doza zilnică maximă</i> este de 60 unități de insulină glargin și 20 μg lixisenatidă, ceea ce corespunde la 60 trepte de dozare.</p>	
--	---	--

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta ≥65 ani)

Suliqa poate fi utilizat la pacienții vârstnici. Doza trebuie ajustată în mod individual, pe baza monitorizării glicemiei. La vârstnici, deteriorarea progresivă a funcției renale poate duce la scăderea constantă a necesarului de insulină. Pentru lixisenatidă, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică cu Suliqa la pacienții cu vârsta ≥75 ani este limitată.

Insuficiență renală

Suliqa nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă și cu afecțiune renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experiență terapeutică privind utilizarea lixisenatidei. Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, care utilizează Suliqa, pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat, din cauza capacității diminuate de gluconeogeneză și scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență hepatică, pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei de Suliqa.

Copii și adolescenți

Suliqa nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

1.10. Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe



bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată în Monitorul Oficial Nr. 479 din 5 iunie 2020 medicamentul cu DCI Insuline glargine +Lixisenatidum este menționat la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P5: Programul național de diabet zaharat, tratamentul medicamentos al bolnavilor cu diabet zaharat, pozitia 41.

Condițiile de rambursare respectiv protocolul terapeutic corespunzătoare combinației Insuline glargine +Lixisenatidum ca terapie pentru indicația la adulți, în asociere cu metformină, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, pentru a îmbunătăți controlul glicemic atunci când acesta nu a fost obținut cu metformina administrată în monoterapie sau cu metformina administrată în asociere cu un alt medicament antidiabetic oral sau cu insulină bazală, sunt prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare (Ordin care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. nr. 866/649/2020 publicat în M.Of. nr. 446 bis/27.05.2020.

I. Indicație:

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este indicat la adulți, în asociere cu metformină, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, pentru a îmbunătăți controlul glicemic atunci când acesta nu a fost obținut cu metformina administrată în monoterapie sau cu metformina administrată în asociere cu un alt medicament antidiabetic oral sau cu insulină bazală.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) în asociere cu metformină, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, la adulți, pentru a îmbunătăți controlul glicemic, la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

Doze și mod de administrare

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este disponibil sub formă de două stilouri injectoare (pen-uri), care oferă diferite opțiuni de administrare, adică stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10 - 40), respectiv stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60). Diferențierea între concentrațiile stilourilor injectoare (pen-urilor) se bazează pe intervalul de doze al stiloului injector (pen-ului).



• **COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 100 unități/ml + 50 micrograme/ml stilou injector (pen)** preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 10 și 40 unități insulină glargin, în combinație cu 5 - 20 μg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) **COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10 - 40)**).

• **COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 100 unități/ml + 33 micrograme/ml stilou injector (pen)** preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 30 și 60 unități insulină glargin, în combinație cu 10 - 20 μg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) **COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60)**). Pentru a evita erorile de medicație, medicul prescriptor trebuie să se asigure că sunt menționate în prescripție concentrația corectă și numărul corect de trepte de dozare. Doza trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului. Doza de lixisenatidă este crescută sau scăzută odată cu doza de insulină glargin și depinde, de asemenea, de care dintre stilourile injectoare (pen-uri) se utilizează.

Doza inițială

Tratamentul cu insulină bazală sau cu medicamente antidiabetice orale, altele decât metformina, trebuie întrerupt înainte de inițierea administrării de **COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)**. Doza inițială de **COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)** se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior și, pentru a nu depăși doza inițială recomandată pentru lixisenatidă de 10 μg:

Tratament anterior			
		Tratament antidiabetic oral (pacienți netratați cu insulină)	
		Insulină glargin (100 unități/ml)**	Insulină glargin (100 unități/ml)**
		> 20 și < 30 unități	> 30 și < 60 unități
Doza inițială și stiloul injector (pen-ul)	Stiloul injector (pen-ul) Suliqa (10-40)	10 trepte de dozare (10 unități/5 μg)*	20 trepte de dozare (20 unități/10 μg)*
	Stiloul injector (pen-ul) Suliqa (30-60)		30 trepte de dozare (30 unități/10 μg)*

*) unități insulină glargin (100 unități/ml)/μg lixisenatidă

**) Dacă se utilizează o insulină bazală diferită:

• Pentru insulina bazală administrată de două ori pe zi sau pentru insulina glargin (300 unități/ml), doza totală zilnică utilizată anterior trebuie scăzută cu 20% pentru a selecta doza inițială de **COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)**.

• Pentru orice altă insulină bazală, trebuie aplicată aceeași regulă ca în cazul insulinei glargin (100 unități/ml). Doza zilnică maximă este de 60 unități de insulină glargin și 20 μg lixisenatidă, ceea ce corespunde la 60 trepte de dozare. **COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)** trebuie injectat o dată pe zi, în ora de dimineața unei mese. Este preferabil ca injecția să fie efectuată în fiecare zi înainte de aceeași masă, după ce a fost aleasă cea mai convenabilă masă.

Ajustarea dozei

Doza de **COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)** se stabilește în conformitate cu necesarul de insulină al fiecărui pacient în parte. Se recomandă să se optimizeze controlul glicemic prin ajustarea dozei pe baza glicemiei în condiții de repaus. Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei în timpul stabilirii dozei și în săptămânile ulterioare. Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) **COMBINAȚII (INSULINE**



GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10 - 40), doza poate fi ajustată până la 40 trepte de dozare cu acest stilou injector (pen). • Pentru doze > 40 trepte de dozare/zi, ajustarea dozei trebuie continuată cu stiloul injector (pen-ul)

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60).

• Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60), doza poate fi ajustată până la 60 trepte de dozare cu acest stilou injector (pen).

• Pentru doze totale zilnice > 60 trepte de dozare/zi, nu trebuie utilizat COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

GLARGINE + LIXISENATIDUM).

Ajustarea dozei și a orei de administrare a COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie efectuată de către pacienți numai sub supraveghere medicală, cu monitorizare adecvată a glicemiei.

Atenționări speciale:

1. Vârstnici (cu vârsta > 65 ani)

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate fi utilizat la pacienții vârstnici. Doza trebuie ajustată în mod individual, pe baza monitorizării glicemiei. La vârstnici, deteriorarea progresivă a funcției renale poate duce la scăderea constantă a necesarului de insulină. Pentru lixisenatidă, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la pacienții cu vârsta > 75 ani este limitată.

2. Insuficiență renală

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă și cu afecțiuni renale în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experiență terapeutică privind utilizarea lixisenatidei. Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, care utilizează COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei.

3. Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat, din cauza capacității diminuate de gluconeogeneză și scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență hepatică, pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

4. Copii și adolescenți COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice



1. Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c, creatinina, rata filtrării glomerulare la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport costeficiență cât mai bun.

IV. Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Precauții:

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

1. Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost reacția adversă observată, raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM). Hipoglicemia poate apărea dacă doza de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este mai mare decât este necesar. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă și pot necesita ajustarea dozei. Acești factori includ: - schimbare a zonei de injectare - îmbunătățire a sensibilității la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobișnuită, crescută sau prelungită - afecțiuni intercurante (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omitere a unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecțiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism și în insuficiența glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente - lixisenatida și/sau insulina în asociere cu o sulfoniluree pot duce la creșterea riscului de hipoglicemie. Prin urmare, COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu trebuie administrat în asociere cu o sulfoniluree. Doza de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului.

2. Pancreatită acută

Utilizarea agoniștilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 GLP- 1) a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. Au fost raportate câteva evenimente de pancreatită acută



pentru lixisenatidă, cu toate că nu a fost stabilită o relație de cauzalitate. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM); dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

3. Afecțiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agonștilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastro-intestinale. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat la pacienții cu afecțiuni gastrointestinale severe, inclusiv gastropareză severă și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la această grupă de pacienți.

4. Insuficiență renală severă

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal, nu există experiență terapeutică. Nu este recomandată utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal

5. Medicamente administrate concomitent

Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie utilizat cu precauție la pacienții tratați cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbție gastrointestinală rapidă, care necesită supraveghere clinică atentă sau au un indice terapeutic îngust. Recomandări specifice referitoare la administrarea unor astfel de medicamente sunt prezentate în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

6. Deshidratare:

Pacienții tratați cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie sfătuiți cu privire la riscul potențial de deshidratare, ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale și trebuie luate măsuri de precauție pentru a se evita depleția de lichide.

7. Formare de anticorpi

Administrarea COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate determina formare de anticorpi anti-insulină glargin și/sau anti-lixisenatidă. În cazuri rare, prezența unor astfel de anticorpi poate face necesară ajustarea dozei de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), pentru a corecta tendința la hiperglicemie sau hipoglicemie.

Evitarea erorilor de medicație

Pacienții trebuie instruiți să verifice întotdeauna eticheta stiloului injector (pen-ului) înainte de fiecare injecție, pentru a evita înlocuirea accidentală a unei concentrații de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) cu cealaltă și înlocuirea din greșeală cu alte medicamente antidiabetice injectabile. Pentru a evita



erorile de administrare și un potențial supradozaj, nici pacienții și nici profesioniștii din domeniul sănătății nu trebuie să utilizeze niciodată o seringă pentru a extrage medicamentul din cartușul aflat în stiloul injector (pen-ul) preumplut.

Grupe de pacienți neinvestigate

Nu a fost studiată schimbarea tratamentului de la un agonist al receptorilor GLP-1. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat în asociere cu inhibitori ai dipeptidyl peptidazei 4 (DPP-4), medicamente sulfonilureice, glinide, pioglitazonă și inhibitori ai co-transportorului sodiu/glucoză 2 (SGLT-2).

Reacții adverse

a. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) au fost hipoglicemia și reacțiile adverse gastro-intestinale.

Reacțiile adverse gastro-intestinale (greață, vărsături și diaree) au fost reacțiile adverse raportate frecvent în timpul perioadei de tratament. Reacțiile adverse gastro-intestinale au fost predominant ușoare și tranzitorii.

b. Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții alergice (urticarie) posibil asociate cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) au fost raportate la 0,3% din pacienți. În timpul utilizării după punerea pe piață a insulinei glargin și a lixisenatidei, au fost raportate cazuri de reacții alergice generalizate, inclusiv reacție anafilactică și angioedem.

c. Imunogenitate: Administrarea COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate determina formarea de anticorpi împotriva insulinei glargin și/sau a lixisenatidei. După 30 săptămâni de tratament cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) în două studii clinice de fază 3, incidența formării de anticorpi anti-insulină glargin a fost de 21,0% și 26,2%. La aproximativ 93% din pacienți, anticorpul anti-insulină glargin au prezentat reactivitate încrucișată la insulina umană. Incidența formării de anticorpi anti-lixisenatidă a fost de aproximativ 43%. Nici statusul anticorpilor anti-insulină glargin, nici al anticorpilor anti-lixisenatidă nu au avut un impact relevant clinic asupra siguranței sau eficacității.

d. Reacții la nivelul locului de injectare.~ Anumiți pacienți (1,7%) care urmează terapie care conține insulină, inclusiv COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), au prezentat eritem, edem local și prurit la locul injectării. Pentru informații detaliate cu privire la reacțiile adverse, interacțiuni cu alte medicamente, proprietăți farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului Combi-naȚii (insuline glargine + lixisenatidum)

VII. Întreruperea tratamentului: Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Inițierea, continuarea și monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet conform prevederilor legale în vigoare. Prescripția medicală trebuie să menționeze intervalul de doze și concentrația stiloului injector (pen-ului) preumplut combinații (insulin glargine + lixisenatidum), precum și numărul de trepte de dozare care trebuie administrate.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

2.1 Creare adresabilitate pacienți

Se adaugă două noi segmente populaționale din cadrul aceleiași afecțiuni (diabetul zaharat de tip 2):

- pacienții tratați anterior cu un agonist al receptorului pentru peptidul asemănător glucozei-1 și
- pacienții la care este necesară și adăugarea de inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu glucoză (SGLT-2).

Obiectivele managementului DZ tip 2, conform ghidurilor actuale^{1, 2, 3}, sunt: reducerea riscului de apariție/progresie a complicațiilor și comorbidităților, precum și menținerea calității vieții, care se realizează în principal prin: obținerea controlului glicemic în condiții de siguranță și reducerea riscului cardiovascular.

Controlul glicemic este factorul cheie în prevenirea complicațiilor diabetului zaharat și aceleași ghiduri internaționale (inclusiv cel European) recunosc eficacitatea mare de obținere a acestuia prin tratamentul asociat dintre insulina bazală și agonistul receptorului de GLP1 la pacienții necontrolați anterior atât cu antidiabetice orale cât și cu insulină bazală sau cu un agonist al receptorului de GLP1.

Mai mult decât atât, se menționează că, prin utilizarea combinației în raport fix se reduce numărul de injecții, ceea ce poate duce la creșterea calității vieții pacientului și a aderenței la tratament.

Siguranța și eficacitatea combinației asupra controlului glicemic au fost evaluate la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 după schimbarea tratamentului de la un agonist al receptorului pentru GLP-1 într-un studiu clinic randomizat⁴. Tratamentul cu Suliqa a determinat îmbunătățiri clinice și semnificative statistice ale valorilor hemoglobinei A1c (HbA1c). Atingerea unor valori mai mici ale HbA1c și obținerea unei scăderi mai mari a valorilor HbA1c nu a crescut frecvența hipoglicemiei în cazul tratamentului combinat, față de insulina glargin administrată în monoterapie.

Pe lângă obținerea controlului glicemic, ghidurile^{1,2,3} arată și importanța reducerii riscului cardiovascular și a prevenției secundare la pacienții care au experimentat deja un eveniment cardiovascular sau au deja o complicație a diabetului, cum ar fi boala cronică de rinichi.

Administrarea concomitentă a Suliqa cu iSGLT2 este susținută prin analize pe subgrupe din trei studii clinice de fază III, randomizate [119 pacienți tratați cu combinația în doză fixă (FRC – *fixed ratio combination*) de insulină glargin/lixisenatidă, tratați și cu iSGLT2]⁴. Un studiu efectuat în Europa și America de Nord a inclus date provenite de la 26 pacienți (10,1%) tratați cu FRC de insulină glargin/lixisenatidă, metformină și un iSGLT2. Alte două studii de fază 3 din programul de dezvoltare dedicat, din Japonia, efectuat la pacienți la care nu s-a obținut un control glicemic suficient cu antidiabetice orale, a oferit date pentru 59 pacienți (22,7%) și, respectiv, 34 pacienți (21,1%) tratați concomitent cu iSGLT2 și FRC de insulină glargin/lixisenatidă.⁴



Datele din aceste 3 studii au demonstrat că inițierea Suliqua la pacienții controlați neadecvat cu un tratament care include iSGLT2 determină o îmbunătățire a modificărilor valorilor HbA1c față de comparatori. Nu a existat o creștere a riscului de hipoglicemie și nici diferențe relevante în ceea ce privește profilul global de siguranță la utilizatorii de iSGLT2, comparativ cu cei care nu au utilizat.

Pe lângă aceste date de eficacitate trebuie menționate și recomandările din ghiduri de utilizare a inhibitorilor co-transportorului 2 de sodiu glucoză (SGLT-2) la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și insuficiență cardiacă, precum și la cei cu diabet zaharat tip 2 și boală cronică de rinichi.

2.2. Nivel de compensare similar

În prezent, combinația DCI Insuline glargine+Lixisenatidumum este menționată în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate este inclus în sublista C, la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P5: Programul național de diabet zaharat, tratamentul medicamentos al bolnavilor cu diabet zaharat, pozitia 41.

2.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene

Conform declarației pe propria răspundere a companiei deținătoare a autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Insuline glargine+Lixisenatidumum este rambursat în 17 de state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Croația, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Finlanda, Germania, Grecia, Italia, Letonia, Luxemburg, Olanda, Slovacia, Slovenia, Suedia și Ungaria.

3. Concluzie:

Conform O.M.S. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, combinația DCI Insuline glargine+Lixisenatidumum întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru **mutare/adăugare** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

4. Recomandari

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere al combinației DCI Insuline glargine +Lixisenatidumum.



Referinte:

1. *Standards of Medical Care in Diabetes 2020, January 2020 Volume 43, Supplement 1*, <https://doi.org/10.2337/dc20-Sint>
2. **John B. Buse, Deborah J. Wexler, Apostolos Tsapas, Peter Rossing, Geltrude Mingrone, Chantal Mathieu, David A. D'Alessio, Melanie J. Davies**, 2019 Update to: *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*, *Diabetes Care*, 2020 Feb;43(2):487-493, <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
3. **M Davies et al**, "Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)", *Diabetes Care*, 4 oct 2018; <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>;
4. *Rezumatul Caracteristicilor Produsului Suliqua 100 unități/ml + 50 micrograme/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen), preumplut, Suliqua 100 unități/ml + 33 micrograme/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, accesat noiembrie 20202*, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200309147559/anx_147559_ro.pdf

Report finalizat la data de: 30.11.2020

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu