



Státní ústav pro kontrolu léčiv
MUDr. Pavel Březovský, MBA.
ředitel
pavel.brezovsky@sukl.cz,
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

V Praze dne 21. 6. 2012

Věc: vyjádření k možné zaměnitelnosti krátkodobě působících inzulínových analogů za humánní inzulíny

Česká diabetologická společnost ČLS JEP zásadně nesouhlasí se zaměnitelností krátce působících analogů a krátce působícího humánního inzulínu. Tento krok je naprosto nepřijatelný, neboť se jedná o sloučení farmaků s naprosto odlišnou farmakokinetikou, farmakodynamikou a zásadně se lišícím klinickým efektem ve smyslu bezpečnosti a kontroly postprandiální hyperglykémie, v případě kombinace s analogy s dlouhodobým účinkem pak i efektem na kompenzaci diabetu. Současně se jedná o léčbu život zachraňující, která z principu musí být dostupná pro všechny pacienty bez reálných překážek, a to i ve smyslu překážky vyplývající z případného významného doplatku.

Zdůvodnění

Diabetes mellitus je onemocnění, které neléčeno vede ke smrti pacienta. Základním příznakem diabetu je hyperglykémie (zvýšení koncentrace krevní glukózy nad horní hranici normy).

Je prokázáno, že hyperglykémie je v přímé příčinné souvislosti se zvýšením rizika pozdních komplikací diabetu – mikrovaskulárních, specifických (diabetická retinopatie, nefropatie, neuropatie). Důsledkem specifických komplikací jsou závažné poruchy vizu až slepota (v ČR v roce 2010 bylo přibližně 2900 nevidomých pacientů s diabetem, zdroj ÚZIS), selhání ledvin (v ČR přibližně 29 450 pacientů se závažným poškozením funkce ledvin v roce 2010; zdroj ÚZIS) a amputaci dolních končetin (v ČR bylo v roce 2010 dokumentováno 8501 pacientů s amputací; zdroj ÚZIS). Taktéž je jednoznačně prokázáno, že hyperglykémie vede ke vzniku a rychlému rozvoji makrovaskulárních, nespecifických komplikací (ischemická choroba srdeční, cévní mozkové příhody, ischemická choroba dolních končetin). Postprandiální hyperglykémie je jednoznačně významným kardiovaskulárním rizikovým faktorem.

Citace 1

Je prokázáno, že léčba diabetu (bezpečné snížení glykémie k normálním hodnotám, cíle léčby diabetu viz doporučené postupy ČDS, www.diab.cz) účinně zabraňuje vzniku pozdních komplikací diabetu, a v případě, že již vznikly, účinně zpomaluje jejich zhoršování, progresi. Limitem léčby je však hypoglykémie.

Citace 2

Hypoglykémie je velmi nebezpečnou komplikací léčby diabetu, která zvyšuje riziko traumatických komplikací, zvyšuje cenu zdravotní péče, zvyšuje i riziko náhlé smrti. Z těchto důvodů je v současnosti jednoznačně preferována terapie, která je zatížena nižším rizikem hypoglykemických příhod. Léčba inzulínovými analogy je v souladu s diskutovaným Národním diabetologickým programem (www.diab.cz), jehož jedním z cílů je zlepšení podmínek pro časnou intenzivní terapii diabetu a jeho komorbidit a vedení terapie hyperglykémie takovými prostředky, aby se minimalizovalo riziko hypoglykémie. Tento bod je považován za základ pro prevenci pozdních komplikací diabetu.

Citace 3

Inzulínová analogia mají ve srovnání s humánním inzulínem zásadní přínos v tom, že snižují riziko hypoglykémie a tím vytváří prostor pro dosažení lepší kompenzace diabetu, tedy pro snížení rizika vzniku a progresu specifických i nespecifických komplikací diabetu. Snížení rizika hypoglykémie je důsledek farmakokinetiky, která se více přibližuje u krátkodobě působících analogů fyziologickému průběhu křivky sekrece inzulínu. U pacientů s diabetem 2. typu metaanalýzy jasně prokazují, že užití krátkodobě účinných analogů zlepšuje i kompenzaci diabetu. Totéž platí pro pacienty s diabetem 1. typu, pokud jsou používány s dlouhodobě účinnými analogy.

Citace 4

Inzulínová analogia s krátkodobým účinkem jsou v současnosti preferovanou volbou dle posledních doporučení ADA/EASD pro léčbu diabetu 2. typu, pro lepší kontrolu postprandiální hyperglykémie ve srovnání s humánním inzulínem.

Citace 5

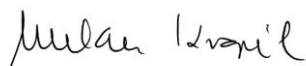
Inzulínová analogia s krátkodobým účinkem jsou pro svou charakteristickou farmakokinetiku v současnosti jednoznačně typem inzulínu volby pro použití při léčbě diabetu pomocí inzulínových pump, podle údajů ÚZIS ČR z roku 2010 je takto léčeno 4 500 pacientů.

Toto jsou klinické důkazy nezaměnitelnosti analogů a humánního inzulínu.

Všechna uvedená fakta, která jsou podložena vědeckými publikacemi, ukazují naprosto jednoznačně na nezaměnitelnost inzulínových s krátkodobým účinkem a humánního inzulínu.



Prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.
Předsedkyně výboru ČDS ČLS JEP



prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.,
místopředseda ČDS ČLS JEP

Příloha: literatura, citace

Příloha: Literatura

Citace 1

1:www.UZIS.cz

Citace 2

1:White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, Hubbard LD, Lachin JM, Nathan DM. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol. 2008 Dec;126(12):1707-15.

2:Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med. 2005 Dec 22;353(25):2643-53.

2:Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, O'Leary DH, Genuth S; Diabetes Control and Complications Trial; Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2003 Jun 5;348(23):2294-303.

3:Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA. 2002 May 15;287(19):2563-9

4:Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S, MacMahon S, Marre M, Neal B, Patel A, Woodward M, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group, Cass A, Glasziou P, Harrap S, Lisheng L, Mancia G, Pillai A, Poulter N, Perkovic V, Travert F. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. Diabetes Care. 2009 Nov;32(11):2068-74.

Citace 3

1: Pollex E, Moretti ME, Koren G, Feig DS. Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Ann Pharmacother. 2011 Jan;45(1):9-16. Epub 2011 Jan 4. Review.

2: Tkáč I. Effect of intensive glycemic control on cardiovascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: Overview and metaanalysis of five trials. Diabetes Res Clin Pract. 2009 Dec;86 Suppl 1:S57-62.

3: Ma J, Yang W, Fang N, Zhu W, Wei M. The association between intensive glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009 Nov;19(9):596-603.

4: Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009 Nov;19(9):604-12.

5: Bazzano LA, Lee LJ, Shi L, Reynolds K, Jackson JA, Fonseca V. Safety and

efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med.* 2008 Aug;25(8):924-32.

6: Garber AJ, Clauson P, Pedersen CB, Kølendorf K. Lower risk of hypoglycemia with insulin detemir than with neutral protamine hagedorn insulin in older persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of phase III trials. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Nov;55(11):1735-40.

7: Davidson JA, Liebl A, Christiansen JS, Fulcher G, Ligthelm RJ, Brown P, Gylvin T, Kawamori R. Risk for nocturnal hypoglycemia with biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30 in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Clin Ther.* 2009 Aug;31(8):1641-51.

8: Pratoomsoot C, Smith HT, Kalsekar A, Boye KS, Arellano J, Valentine WJ. An estimation of the long-term clinical and economic benefits of insulin lispro in Type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med.* 2009 Aug;26(8):803-14. Review.

9: Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009 Nov;52(11):2288-98. Epub 2009 Aug 5. Erratum in: *Diabetologia.* 2009 Nov;52(1):2470. Control Group [added].

10: Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2009 Sep 15;151(6):394-403.

11: Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2009 Jan;11(1):53-9.

12: Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3):CD006297.

13: Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Aug;81(2):184-9.

14: Brunton SA. Nocturnal hypoglycemia: answering the challenge with long-acting insulin analogs. *MedGenMed.* 2007 May 17;9(2):38.

15: Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Apr;28(4):950-5.

16: Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Smith I, Wittrup-Jensen KU. Cost-effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH-based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on meta-analysis results of four clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2004 Nov;20(11):1729-46.

17: Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH Jr, Gale EA, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1998 Oct;21(10):1726-31.

18: Egger M, Davey Smith G, Stettler C, Diem P. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med.* 1997 Nov;14(11):919-28.

19: Davey P, Grainger D, MacMillan J, Rajan N, Aristides M, Gliksman M. Clinical

outcomes with insulin lispro compared with human regular insulin: a meta-analysis. *Clin Ther.* 1997 Jul-Aug;19(4):656-74.

20: Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet.* 1993 May 22;341(8856):1306-9.

21: Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B, Horowitz KR, Savage PJ, Seaquist ER, Simmons DL, Sivitz WI, Speril-Hillen JM, Sweeney ME. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010 Jan 8;340:b4909. doi: 10.1136/bmj.b4909.

Citace 4

1: Garg S, Moser E, Dain MP, Rodionova A. Clinical experience with insulin glargine in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2010 Nov;12(11):835-46.

2: Home PD, Fritsche A, Schinzel S, Massi-Benedetti M. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabetes Obes Metab.* 2010 Sep;12(9):772-9. Review.

3: Davidson JA, Liebl A, Christiansen JS, Fulcher G, Ligthelm RJ, Brown P, Gylvin T, Kawamori R. Risk for nocturnal hypoglycemia with biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30 in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Clin Ther.* 2009 Aug;31(8):1641-51.

4: Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2009 Apr;11(4):372-8. Review.

5: Bazzano LA, Lee LJ, Shi L, Reynolds K, Jackson JA, Fonseca V. Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med.* 2008 Aug;25(8):924-32.

6: Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2009 Jan;11(1):53-9. Epub 2008 Jul 29. Review.

7: Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3):CD006297. Review.

8: Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jul 22;52(4):255-62. PubMed PMID: 18634979.

9: Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Aug;81(2):184-9. Epub 2008 May 20.

10: Garber AJ, Clauson P, Pedersen CB, Kølendorf K. Lower risk of hypoglycemia with insulin detemir than with neutral protamine hagedorn insulin in older persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of phase III trials. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Nov;55(11):1735-40.

11: Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer

R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD003287. Review.

12: Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, Pieber TR. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2005 Jun 27;165(12):1337-44. Review.

13: Fonseca V, Bell DS, Berger S, Thomson S, Mecca TE. A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study. Am J Med Sci. 2004 Nov;328(5):274-80.

14: Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Smith I, Wittrup-Jensen KU. Cost-effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH-based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on meta-analysis results of four clinical trials. Curr Med Res Opin. 2004 Nov;20(11):1729-46.

15: Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. Lancet. 1993 May 22;341(8856):1306-9.

Citace 5

1: Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2012 Jun;55(6):1577-96.

2: Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1364-79.