



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 57/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Proglycem (diazoxidum) kapsułki po 100 mg, 25 mg we wskazaniach: hipoglikemia hiperinsulinemiczna, zespół hipoglikemia-hiperamonemia, hiperinsulinizm organiczny, wyspiak trzustki

*Rada uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Proglycem (diazoxidum) kapsułki po 100 mg, 25 mg we wskazaniach: hipoglikemia hiperinsulinemiczna, zespół hipoglikemia-hiperamonemia, hiperinsulinizm organiczny, wyspiak trzustki.*

**Uzasadnienie**

*Proglycem jest lekiem zabezpieczającym przed krytycznymi spadkami poziomu cukru we krwi wywołanymi hiperinsulinizmem. Jego działanie pozwala uniknąć neurologicznych objawów hipoglikemii i ich następstw.*

**Przedmiot wniosku**

Przedmiotem wniosku jest zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Proglycem (diazoxidum) kapsułki po 100 mg, 25 mg we wskazaniach: hipoglikemia hiperinsulinemiczna, zespół hipoglikemia – hiperamonemia, hiperinsulinizm organiczny, wyspiak trzustki. Wskazany produkt leczniczy jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), gdyż na terenie Polski nie jest dopuszczony do obrotu.

Ministerstwo Zdrowia wyraziło zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej, ograniczonej do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji ww. produktu leczniczego oraz uzupełnioną o ewentualne informacje dotyczące badań pierwotnych, przegląd dostępnych rekomendacji klinicznych, rekomendacji refundacyjnych dla tego leku na świecie oraz opinie ekspertów klinicznych.

**Problem zdrowotny**

Hipoglikemia hiperinsulinemiczna (HH) to wspólny termin dla określenia stanu chorobowego spowodowanego różnymi przyczynami. Najważniejszą przyczyną zaburzeń hipoglikemicznych u niemowląt i dzieci jest hiperinsulinizm. Przyczyny HH mogą być:

- wrodzone (hiperinsulinizm wrodzony spowodowany m. in. mutacjami genów w komórkach beta trzustki np. zespół hiperinsulinemia-hiperamonemia);
- wtórne (np. wyspiak trzustki).

Hipoglikemię w zależności od diagnozy klinicznej, można również podzielić na hipoglikemię:

- egzogenną (egzogenna hipoglikemia występuje np. u chorych na cukrzycę, nadmiernie leczonych lekami  $\beta$ -cytotropowymi lub insuliną);



- endogenną.

Hipoglikemia endogenna może być podzielona na hipoglikemię czynnościową i organiczną (hiperinsulinizm organiczny). Organiczną przyczyną hiperinsulinizmu mogą być guzy trzustki (np. wyspiak trzustki), niektóre zaburzenia hormonalne lub zaburzenia czynności wątroby.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Proglicem (diazoksyd) – pochodna benzotiodiazyny, kod ATC: V03AH01 – diazoxide (leki stosowane w leczeniu hipoglikemii).

Diazoksyd w wyniku interakcji z kanałami K<sup>+</sup> wrażliwymi w błonie komórkowej komórek  $\beta$  zapobiega ich zamknięciu lub przedłuża ich czas otwarcia; w ten sposób hamuje sekrecję insuliny. Diazoksyd nieznacznie hamuje obwodowe zużycie glukozy w mięśniach szkieletowych i pobudza glukoneogenezę.

### Wskazania na podstawie ChPL przekazanego przez podmiot odpowiedzialny (Niemcy)

Proglicem jest zalecany w leczeniu nieprawidłowo niskiego poziomu cukru we krwi (hipoglikemii) różnego pochodzenia:

- hipoglikemia u pacjentów z nadwrażliwością na leucynę,
- przetrwała hipoglikemia hiperinsulinemiczna u niemowląt (PHHI),
- guzy wysp trzustkowych, łagodne i złośliwe,
- hipoglikemia wywołana nowotworami pozatrzustkowymi,
- hipoglikemie nieznanego pochodzenia związane z wysokim poziomem insuliny.

Wskazany produkt leczniczy jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, gdyż na terenie Polski nie jest dopuszczony do obrotu. Według informacji przekazanych przez podmiot odpowiedzialny produkt leczniczy Proglicem jest zarejestrowany w następujących krajach: Argentyna, Kanada, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Liechtenstein, Holandia, RPA, Szwajcaria. W krajach Unii Europejskiej produkt był rejestrowany w procedurze narodowej.

Proglicem nie był jak dotąd technologią ocenianą przez Agencję Oceny Technologii Medycznych.

Zgodnie z zestawieniem przekazanym przez MZ wydano 282 zgody na sprowadzenie preparatu Proglicem (w tym 198 wniosków uzyskało zgodę na refundację). Łączna kwota wydanych zgód refundacyjnych została oszacowana przez MZ na 164 694 PLN – 245 291 PLN. Należy jednak podkreślić, iż w przekazanym przez Ministerstwo Zdrowia zestawieniu brak jest wartości rozliczonych zgód, a jedynie podana jest wartość na którą wydano zgody, co nie jest odzwierciedleniem realnych wydatków poniesionych przez NFZ w zakresie finansowania preparatu Proglicem.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: hipoglikemia hiperinsulinemiczna, zespół hipoglikemia – hiperamonemia, hiperinsulinizm organiczny, wyspiak trzustki, należą analogi somatostatyny [oktreotyd (w tym: Sandostatin, Sandostatin LAR) – zakres wskazań objętych refundacją: akromegalia; zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: leczenie objawów hipersekrecji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia) oraz Lanreotyd (w tym: Somatuline autogel) – zakres wskazań objętych refundacją: akromegalia; zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: leczenie objawów hipersekrecji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hiperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia].

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

Nie odnaleziono opracowań wtórnych odnoszących się do oceny efektywności klinicznej preparatu Proglicem (diazoksyd). Kryteria włączenia do analizy spełniły 3 publikacje odpowiadające 3 badaniom,

w tym Hoe 2006 (badanie obserwacyjne z grupą kontrolną), Boukhman 1998 (opis serii przypadków) oraz Gill 1997 (opis serii przypadków).

Autorzy badania Hoe 2006 doszli do następujących wniosków: leczenie diazoksydem w dawce 5 do 10 mg/kg/dzień jest skuteczne; dobrą metodą oceny skuteczności leczenia diazoksydem jest wykazanie, że noworodek pomimo pominięcia 2 lub 3 karmień (tzn. brak karmienia przez 8-12 godzin) nadal utrzymuje poziom glukozy we krwi >70 mg / dl; skuteczne leczenie diazoksydem obejmuje okres co najmniej od 4 do 8 tygodni.

Badanie Boukhman 1998.

- Leczenie przedoperacyjne (farmakologiczne, m.in. diazoksydem):

Diazoksyd zastosowano u 41 spośród 56 pacjentów poddanych leczeniu przedoperacyjnemu. W 34 przypadkach odnotowano korzystną reakcję na lek, z czego u 14 pacjentów odnotowano działania niepożądane, w tym: palpacje (n=13), nadmierne owłosienie (hirsutyzm) (n=5), obrzęk (n=5), nudności (n=2), uczucie dyskomfortu (n=2), podwyższone stężenie kwasu moczowego (n=2). U 7 pacjentów odnotowano brak reakcji na diazoksyd. Pięciu pacjentów w wyniku przyjmowania leku diazoksyd doświadczyło poważnych powikłań – w konsekwencji musieli oni zaprzestać przyjmowania preparatu. Podsumowując diazoksyd okazał się skuteczny u 29 spośród 41 pacjentów. Inne leczenie przedoperacyjne obejmowało stosowanie somatostatyny u pięciu pacjentów, dylantyny u 4 pacjentów oraz chemioterapii u jednego pacjenta.

- Leczenie farmakologiczne diazoksydem:

Jedenastu z 67 chorych włączonych do badania z rozpoznaniem insulinoma leczono jedynie farmakologicznie. W ramach tego leczenia pacjenci otrzymywali diazoksyd. Dziewięciu z 11 ww. pacjentów nie zdecydowało się na zabieg usunięcia insulinoma ze względu na zadowalające efekty leczenia diazoksydem. Spośród 11 pacjentów poddanych tylko leczeniu farmakologicznemu diazoksydem u dwójga (w wieku 12 i 22 lata) odnotowano ciężkie działania niepożądane.

W badaniu Gill 1997 u 59% pacjentów leczonych diazoksydem uzyskano ustąpienie objawów insulinoma. Sporadyczne przypadki objawów związanych z hipoglikemią odnotowywano u 38% badanych. Częste uporczywe objawy choroby pomimo leczenia wystąpiły tylko u jednego pacjenta. Działania niepożądane (DN) zanotowano u 17/36 pacjentów. Najczęstszym DN było zatrzymanie moczu, następnie hirsutyzm. We wszystkich przypadkach były one łagodne i nie wymagały zaprzestania leczenia lub zmiany dawki.

Działania niepożądane (ChPL): nadmierne owłosienie, zatrzymanie wody i sodu, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty), znacznie rzadziej: wysypka, obniżenie poziomu immunoglobulin, neutropenia, eozynofilia, trombocytopenia, hiperurykemia, hipokaliemia. Kwasica ketonowa, może wystąpić u pacjentów, którzy są w złym ogólnym stanie i pozostają bez kontroli lekarzy. Jeśli stężenie glukozy we krwi nie są uważnie monitorowane może wystąpić ciężka hiperosmolarność.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono danych.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Nie dotyczy.

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

## **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Przeprowadzono wyszukiwanie (w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych) aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, a także rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Progllicem (diazoxidum) kapsułki po 100 mg, 25 mg we wskazaniach: hipoglikemia hiperinsulinemiczna, zespół hipoglikemia – hiperamonemia, hiperinsulinizm organiczny, wyspiak trzustki. Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne (ESCPG 2009, NIH 2009, PSGN 2008, ENETS 2006) i 1 rekomendację refundacyjną (HAS 2011). W większości przypadków substancja diazoxidum obok analogów somatostatyny jest zalecana w leczeniu hipoglikemii oraz insulinoma (m. in. gdy możliwości leczenia operacyjnego i redukującego masę guza oraz terapia analogami somatostatyny zostaną wyczerpane).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.



### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122, poz 696, z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr: AOTM-OT-431-05/2013, „Progllicem (diazoxidum) kapsułki po 100 mg, 25 mg we wskazaniach: hipoglikemia hiperinsulinomiczna, zespół hipoglikemia-hiperamonemia, hiperinsulinizm organiczny, wyspiak trzustki”, kwiecień 2013 r.