



## **Rekomendacja nr 144/2024**

**z dnia 16 grudnia 2024 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Proglicem (diazoksyd) we wskazaniach: insulinoma, hipoglikemia hiperinsulinomiczna, hiperinsulinizm wrodzony, zespół hipoglikemia – hiperamonemia, zespół MEN2, hipoglikemia nieokreślona, inne hipoglikemie**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Proglicem (diazoksyd) we wskazaniach: insulinoma, hipoglikemia hiperinsulinomiczna, hiperinsulinizm wrodzony, zespół hipoglikemia – hiperamonemia, zespół MEN2, hipoglikemia nieokreślona, inne hipoglikemie.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Aktualna ocena, podobnie jak poprzednia z czerwca 2021 r., dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych, produktu leczniczego sprowadzanego z zagranicy, zawierającego diazoksyd [DZX]. Substancja ta powoduje natychmiastowy wzrost stężenia glukozy, hamując uwalnianie insuliny przez trzustkę. Populacje pacjentów obejmują sytuacje kliniczne związane z nadmiarem insuliny, powodującym hipoglikemie. W porównaniu do poprzednich ocen obecna nie obejmuje uwzględnionego uprzednio zespołu Beckwitha-Wiedemanna. Wytyczne postępowania w przypadku insulinoma wskazują obok DZX inne opcje terapeutyczne – oktreotydu, lanreotydu oraz interwencję żywieniową. W przypadku wrodzonego hiperinsulinizmu wskazuje się DZX jako pierwszą opcję terapeutyczną z jednoczesnym doraźnym podawaniem dekstrozy lub glukagonu. Pozostałe postaci hipoglikemii mogą być kontrolowane również niefarmakologicznie. W zleceniu wskazano na sprowadzenie oktreotydu u pacjentów z wrodzonym hiperinsulinizmem. Aktualnie brak jest zarejestrowanych, dostępnych na terytorium Polski i refundowanych innych środków szybko działających na stany hipoglikemii wynikające z nadmiaru insuliny. W aptece na receptę możliwe jest leczenie stanów hiperinsulinizmu z wykorzystaniem lanreotydu i oktreotydu. W związku z czym Prezes Agencji nie dostrzega niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych wymagających szczególnego zaopatrzenia.

Aktualizacja danych w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii nie wykazała istnienia dowodów naukowych zmieniających wnioskowanie z poprzednich ocen. Przegląd systematyczny wskazuje, że w większości włączonych do analiz dowodów potwierdzono skuteczność stosowania DZX w różnych populacjach pacjentów. Odnalezione przy aktualizacji randomizowane badanie NeoGluCO przeprowadzone wśród noworodków z nawracającą hipoglikemią wykazało istotne

statystycznie różnice na korzyść DZX względem placebo w zakresie skrócenia czasu do wprowadzenia żywienia dojelitowego i czasu trwania hipoglikemii, natomiast nie wykazało istotnej statystycznie różnicy w czasie do ustąpienia hipoglikemii i czasie trwania hospitalizacji. W dużym badaniu retrospektywnym (typu real-world) obejmującym pacjentów z hiperinsulinizmem Pasquini 2022 wskazano, że spośród pacjentów przyjmujących DZX u 71% wystąpiła odpowiedź na leczenie, a 29% nadal doświadcza hipoglikemii, przez co istnieje zapotrzebowanie na nowe, innowacyjne technologie celowane na profilaktykę stanów hipoglikemicznych. Pozostałe z uwzględnionych doniesień charakteryzowały się ograniczoną wiarygodnością ze względu na niewielkie liczebności populacji włączonej do analiz.

Prognozowany roczny koszt dla płatnika publicznego oszacowany został na ok. 0,3 mln zł. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że obciążenie budżetu płatnika od 11 lat pozostaje na bardzo wyrównanym poziomie, nie przekraczającym miliona zł.

Mając na uwadze powyższe oraz Stanowisko Rady Przejrzystości Prezes Agencji podtrzymuje poprzednią ocenę rekomendując dalsze wydawanie zgód na refundację produktu Progllicem sprowadzanego z zagranicy w trybie importu docelowego.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Progllicem (diazoksyd), tabletki, we wskazaniach: insulinoma, hipoglikemia hiperinsulinomyczna, hiperinsulinizm wrodzony, zespół hipoglikemia – hiperamonemia, zespół MEN2, hipoglikemia nieokreślona, inne hipoglikemie, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930, z późn. zm.).

Produkt sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686). W ramach importu docelowego aktualnie Progllicem oceniany jest po raz czwarty.

### **Problem zdrowotny**

Analizowane wskazania obejmują zakres problemów zdrowotnych związanych z występowaniem podwyższonego stężenia insuliny:

- Guz insulinowy (ang. insulinoma) to nowotwór neuroendokryny wywodzący się z wytwarzających insulinę komórek beta wysp trzustkowych. Stanowi ok. 25% wszystkich nowotworów neuroendokryny tego narządu i jest najczęściej występującym, hormonalnie czynnym nowotworem neuroendokrynym trzustki. W 90% jest pojedynczym guzem niewielkich rozmiarów (<2 cm), który jest dobrze unaczyniony i otorbiony. Około 10% guzów jest wielogniskowa. Objawy kliniczne guza insulinowego układają się w tzw. triadę Whipple'a i występują w czasie głodzenia. Obejmują one: objawy hipoglikemii, obniżenie stężenia glukozy we krwi  $\leq 2,2$  mmol/l ( $\leq 40$  mg/dl), ustępowanie objawów po podaniu glukozy. Zapadalność na guz insulinowy wynosi 1-4 przypadki/mln/rok. Zwykle rozpoznawany jest między 40. a 60. rokiem życia. Istnieją przypadki, w których do rozwoju wyspiaka trzustki dochodziło zarówno we wczesnym dzieciństwie, jak i w podeszłym wieku. W ok. 90% przypadków guzy insulinowe trzustki mają postać łagodną, a ok. 8-10% ma przebieg złośliwy, z objawami inwazji lokalnej i przerzutami do węzłów przyaortalnych oraz wątroby. Średnie przeżycie w przypadkach złośliwych guzów wynosi 2,5-3 lata. Średnia przeżycia po leczeniu chirurgicznym wynosi 5 lat, ale w okresie 2,5-3 lat u 60% chorych pacjentów dochodzi do nawrotu choroby.

- Hipoglikemia jest zespołem klinicznym charakteryzującym się obecnością następujących objawów: zaburzonej homeostazy adrenergicznej lub neuroglikopenii, obniżonego stężenia glukozy w osoczu.
- Hiperinsulinizm jest najważniejszą przyczyną zaburzeń hipoglikemicznych u niemowląt i dzieci. Przyczyny hipoglikemii hiperinsulinemicznej mogą być wrodzone, wtórne, związane z zespołami rozwojowymi, zaburzeniami metabolicznymi i innymi rzadziej powiązanymi (takimi jak zespół poresekcyjny, guz insulinowy, mutacja genu receptora insuliny). Hiperinsulinizm wrodzony (CHI) stanowi grupę zaburzeń o genetycznym podłożu, charakteryzujących się deregulacją wydzielania insuliny przez komórki beta trzustki w odniesieniu do stężenia glukozy we krwi z nawracającą, przewlekłą hipoglikemią. Ciężkość CHI waha się od łagodnie objawowej hipoglikemii z początkowymi przejawami w okresie dojrzewania lub w wieku dorosłym do zagrażającej życiu hipoglikemii u noworodków w pierwszych dniach życia. Częstość CHI w północnej populacji europejskiej wynosi około 1:30 000-50 000 żywych urodzeń. Rokowanie jest lepsze po pankreatektomii u chorych z ogniskową postacią CHI w porównaniu z postacią dyfuzyjną.
- Zespół hipoglikemia-hiperamonemia to rzadka choroba genetyczna spowodowana mutacją genu dehydrogenazy glutaminianowej (GDH). Przypadki rodzinnego występowania wskazują na dziedziczenie autosomalne dominujące. HI/HA jest drugą, co do częstości przyczyną hipoglikemii hiperinsulinemicznej u niemowląt. Charakterystyczną cechą zespołu HI/HA jest bezobjawowa, długotrwale utrzymująca się hiperamonemia. W zespole HI/HA nawracające drgawki hipoglikemiczne najczęściej pojawiają się między 2 a 7 mc. życia. Pacjenci z tym zespołem są podatni na leczenie dietetyczne i farmakologiczne.
- Zespół MEN2 to zespół mnogich nowotworów układu wydzielania wewnętrznego typu 2 (MEN2, ang. multiple endocrine neoplasia type 2). Jest to choroba dziedziczna, spowodowana mutacją germinálną genu RET. Guzy mogą powstawać we wszystkich narządach, w których dochodzi do ekspresji protoonkogenu RET i zależnie od ich lokalizacji wyróżnia się odrębne zespoły kliniczne. Ryzyko rozwoju raka rdzeniastego tarczycy wynosi >95%, guza chromochłonnego nadnerczy 45%, nadczynności przytarczyc 15-30%, nerwiaków błon śluzowych i innych wad wrodzonych około 5%.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ, liczba pacjentów, dla których zrefundowano ocenianą interwencję w 2023 r. wynosiła 87.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, aktualne obwieszczenie w sprawie listy leków refundowanych i zakres świadczeń gwarantowanych należy wskazać, że w leczeniu lub zapobieganiu stanów hipoglikemii, aktualnym postępowaniem alternatywnym jest najlepsza terapia wspomagająca. Jest to m.in. postępowanie polegające na interwencji związanej z modyfikacją i kontrolą odżywiania się pacjentów (postępowanie dietetyczne). Część pacjentów może skorzystać z leczenia analogami somatostatyny, czyli lanreotydu lub oktreotydu.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkty lecznicze Proglitem są lekami zawierającymi diazoksyd. Diazoksyd w wyniku interakcji z kanałami K<sup>+</sup> wrażliwymi w błonie komórkowej komórek  $\beta$  trzustki i zmniejsza uwalnianie insuliny. Diazoksyd nieznacznie hamuje obwodowe zużycie glukozy w mięśniach szkieletowych i pobudza glukoneogenezę. Powoduje rozszerzenie naczyń, zwłaszcza przy wysokich dawkach, a także zwiększa stężenie kwasu moczowego w surowicy, zmniejszając jego wydalanie. Zwiększa również ilość wolnych kwasów tłuszczowych i obniża poziom wydalania chlorku.

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Proglitem dotyczą leczenia nieprawidłowo niskiego poziomu cukru we krwi (hipoglikemii) różnego pochodzenia. Wskazanie wnioskowane częściowo zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych. Należy jednak zaznaczyć, że produkt był rejestrowany

w procedurach narodowych w krajach Unii Europejskiej, w związku z czym brak jest jednobrzmiącej charakterystyki produktu leczniczego dla krajów unijnych.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W poprzednich Rekomendacjach (38/2013<sup>1,2,3,4</sup>, 37/2018<sup>5</sup> oraz 91/2021<sup>6</sup>) przedstawiono dowody z różnych poziomów wiarygodności. Analiza uwzględniała zarówno przegląd systematyczny z metaanalizą, badania RCT, badania retrospektywne, jak i opisy serii oraz pojedynczych przypadków. Oceniane przez Agencję dotychczas dowody pochodziły z szerokiego zakresu dat publikacji – od 1997 roku do 2021 roku. W wyniku przeprowadzonego przeglądu prac wykazano, że większość dowodów wskazywała na zasadność stosowania DZX w różnych populacjach pacjentów.

W aktualizacji przeglądu odnaleziono

- 1 dwuośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne II fazy NeoGluCO (n = 36 DZX; 38 placebo) w populacji noworodków z ciężką lub nawracającą hipoglikemią;
- 1 prospektywne, jednośrodkowe badanie kohortowe Chandran 2023 raportujące wyniki w populacji niemowląt za małych w stosunku do wieku ciążowego (niska masa urodzeniowa) z hipoglikemią hiperinsulinemiczną (n = 51);
- 2 jednośrodkowe badania ambispektywne, czyli z elementami retrospektywnymi oraz prospektywnymi (Sharma 2022 [n = 42], Clemente 2023 [n = 18]) pacjentów z wrodzonym hiperinsulinizmem oceniające m.in. odpowiedź na leczenie DZX;
- 3 badania o charakterze wyłącznie retrospektywnym (Pasquini 2022 [n = 344], Aftab 2023 [n = 25], Melikyan 2023 [n = 22]) raportujących różne wyniki w odniesieniu do DZX.

### *Skuteczność*

Odpowiedź na leczenie – zapobieganie epizodom hipoglikemii

W badaniach w zróżnicowany sposób raportowano wyniki dotyczące skuteczności klinicznej DZX. Niemniej, spójnym punktem końcowym były informacje dotyczące zmniejszenia ryzyka hipoglikemii lub analiza odpowiedzi na leczenie, rozumianej jako wpływ na redukcję liczby epizodów lub normalizację stężenia glukozy we krwi.

<sup>1</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-2013/zlc-037-2013/037-2013-zlc?highlight=WyJwcm9nbGlijZW0iXQ==>

<sup>2</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-2013/zlc-038-2013/038-2013-zlc?highlight=WyJwcm9nbGlijZW0iXQ==>

<sup>3</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-2013/zlc-039-2013/039-2013-zlc?highlight=WyJwcm9nbGlijZW0iXQ==>

<sup>4</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-2013/zlc-040-2013/040-2013-zlc?highlight=WyJwcm9nbGlijZW0iXQ==>

<sup>5</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5399-27-2018-zlc?highlight=WyJwcm9nbGlijZW0iXQ==>

<sup>6</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7427-93-2021-zlc?highlight=WyJwcm9nbGlijZW0iXQ==>

W zakresie punktów związanych z odpowiedzią na leczenie DZX w badaniach odnotowano:

	n	wynik w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie
• NeoGluCO	36	redukcję epizodów hipoglikemii ACR <sup>7</sup> 0,32 (95%CI: 0,17; 0,63);
• Pasquini 2022	115	hipoglikemia u 29,2% - odpowiedź na leczenie u 70,8%;
• Sharma 2022	42	odpowiedź na leczenie u 54,7%;
• Chandran 2023	26	brak istotnych różnic w czasie podawania glukozy;
• Aftab 2023	24	odpowiedź na leczenie 100%;
• Melikyan 2023	22	uzyskanie normoglikemii 70%;
• Clemente 2023	18	odpowiedź na leczenie 50%.

W zakresie innych punktów końcowych raportowano:

w badaniu RCT NeoGluCO

- odnotowano istotne różnice pomiędzy DZX a placebo w zakresie:
  - skrócenia czasu do wprowadzenia żywienia dojelitowego, ARGM<sup>8</sup> 0,74 (95%CI: 0,58; 0,95);
  - czasu trwania hipoglikemii, ARGM 0,18 (95%CI: 0,06; 0,53);
- brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy DZX a placebo w:
  - czasie do ustąpienia hipoglikemii, skorygowany współczynnik ryzyka AHR wyniósł 1,39 (95% CI: 0,84; 2,23);
  - czasie trwania hospitalizacji, ARGM wyniósł 0,85 (0,66; 1,09);

w badaniu Chandran 2023

- nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy diazoksydem a baczna obserwacją pacjenta w zakresie:
  - mediany czasu podawania glukozy poprzez centralny cewnik żylny, 15 dni [zakres: 6-27] vs 4 dni [5-31]; p=0,582;
  - mediany czasu pobytu w szpitalu po porodzie, 23 dni [11-49] vs 22 dni [8-61]; p=0,915).

### Ograniczenia

- Głównym ograniczeniem analizy jest fakt, że dowody odnalezione dla większości wskazań są z niższego poziomu wiarygodności wg wytycznych HTA.
- Odnalezione dowody obejmują relatywnie niewielkie liczebności populacji.

<sup>7</sup> skorygowana liczba wystąpień

<sup>8</sup> skorygowany współczynnik średniej geometrycznej

- Brak jest dużych, wielośrodkowych badań porównujących różne interwencje farmakologiczne i niefarmakologiczne między sobą.
- Nie odnaleziono badań, w których diazoksyd byłby porównywany względem refundowanych w jednej z ocenianych populacji pacjentów z hiperinsulinizmem, analogów somatostatyny – oktreotydu, lanreotydu.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł/QALY (3 x 72 547 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

W oparciu o niesystematyczne wyszukiwanie nie odnaleziono żadnych analiz farmakoekonomicznych wskazujących na użyteczność kosztową ocenianej interwencji.

Szacunkowy koszt na pacjenta ze względu na charakterystykę jednostek chorobowych jest trudny do oszacowania. Na podstawie realizacji importu docelowego, można wskazać, że średnio pacjenci korzystają z kilku opakowań rocznie. Wiąże się to z obciążeniem płatnika między 500 zł, a 3 700 zł. Powyższy, szeroki zakres wartości wynika z jednostki chorobowej oraz wykorzystania DZX w praktyce.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie dotyczy.

## **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ w okresie od stycznia do grudnia 2023 roku wydano łącznie 148 zgód na refundację produktu leczniczego dla 87 pacjentów. Łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 837, natomiast łączna kwota za refundację wynosiła ok. 278 tys. zł.

W oszacowaniach przyjęto, że liczebność pacjentów, średnia liczba opakowań, udział stosowanych dawek oraz koszt produktu leczniczego nie ulegnie zmianie.

Oszacowany wpływ na wydatki wyniesie 293 699,45 zł w ciągu roku.

### *Ograniczenia*

Obliczenia mają charakter jedynie poglądowy.

## **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

## **Uwagi do programu lekowego**

Nie dotyczy.

## **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

## **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

W poprzednio wydanych rekomendacjach wskazano, że diazoksyd jest wymieniany jako opcja terapeutyczna w leczeniu ciężkiej, objawowej hipoglikemii.

Aktualizacja danych w oparciu o 8 nowych dokumentów wskazuje się diazoksyd w I linii leczenia objawowego insulinoma mającego na celu kontrolę glikemii, a podstawą jest dieta zawierająca złożone

węglowodany o powolnym wchłanianiu (interwencja żywieniowa). Stosowanie analogów somatostatyny (oktreotyd lub lanreotyd) można rozważyć, tylko wtedy, gdy guz wykazuje ekspresję receptorów somatostatynowych. W ramach leczenia początkowego hiperinsulinizmu u pacjentów pediatrycznych zalecane jest podawanie dożylnych wlewów glukozy (dekstrozy) w celu szybkiego przywrócenia prawidłowej glikemii. W wytycznych jako opcja terapeutyczna wskazywany jest także ewerolimus. Zalecane jest również stosowanie diazoksydu w ramach I linii leczenia u pacjentów pediatrycznych z hiperinsulinizmem, u pacjentów pediatrycznych z hiperinsulinizmem wrodzonym oraz w przypadku utrzymującej się hipoglikemii hiperinsulinemicznej u noworodków.

W wytycznych zwrócono również uwagę, że stosowanie DZX wiąże się z ryzykiem rozwoju martwiczego zapalenia jelit lub nadciśnienia płucnego w przypadku hiperinsulinizmu okołoporodowego (np. asfiksja, wcześniactwo, dziecko urodzone za małe w stosunku do wieku ciążowego).

Nie odnaleziono wytycznych dla zespołu MEN2.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Nie zidentyfikowano nowszych rekomendacji niż HAS 2013 oraz PTAC 2014.

Francuska agencja rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Proglycem we wskazaniach: hipoglikemia z powodu przetrwałego hiperinsulinizmu, w szczególności rozpoczynająca się u niemowląt; hipoglikemia leucynowrażliwa; niektóre hipoglikemie występujące podczas glikogenez; hipoglikemia hiperinsulinemiczna wywołana nowotworami trzustki lub nowotworami pozatrzustkowymi łagodnymi i złośliwymi. Wskazano również, że Proglycem jest lekiem stosowanym w pierwszej linii leczenia niemowląt i dzieci z hipoglikemią zwłaszcza z przetrwałym hiperinsulinizmem oraz u dorosłych i dzieci ze zdiagnozowanym wyspiakiem trzustki. W rekomendacji pochodzącej z Nowej Zelandii (PTAC) odniesiono się pozytywnie do stosowania Proglycem we wskazaniu hipoglikemia spowodowana hiperinsulinizmem.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 5 sierpnia 2024 r. (PLD.45340.1557.2024.2.KSz) w sprawie ponownego zbadania zasadności wydawania zgód na refundację leku:

- Proglycem (diazoksyd), tabletki,

we wskazaniach: insulinoma, hipoglikemia hiperinsulinemiczna, hiperinsulinizm wrodzony, zespół hipoglikemia – hiperamonemia, zespół MEN2, hipoglikemia nieokreślona, inne hipoglikemie, na podstawie art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 139/2024 z dnia 2 grudnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Proglycem w wielu wskazaniach
2. Raport nr OT.4211.29.2024, Proglycem (diazoksyd) we wskazaniach: insulinoma, hipoglikemia hiperinsulinemiczna, hiperinsulinizm wrodzony, zespół hipoglikemia – hiperamonemia, zespół MEN2, hipoglikemia nieokreślona, inne hipoglikemie, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 28 listopada 2024 r.