



Rekomendacja nr 91/2021

z dnia 16 lipca 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Progllicem (diazoksyd) we wskazaniach: insulinoma, hipoglikemia hiperinsulinemiczna, hiperinsulinizm wrodzony, hipoglikemia nieokreślona, zespół hipoglikemia – hiperamonemia, zespół MEN2, zespół Beckwitha-Wiedemanna, inne hipoglikemie

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Progllicem (diazoksyd) we wskazaniach: insulinoma, hipoglikemia hiperinsulinemiczna, hiperinsulinizm wrodzony, hipoglikemia nieokreślona, zespół hipoglikemia – hiperamonemia, zespół MEN2, zespół Beckwitha-Wiedemanna, inne hipoglikemie.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Progllicem (diazoksyd) we wskazaniach: insulinoma, hipoglikemia hiperinsulinemiczna, hiperinsulinizm wrodzony, hipoglikemia nieokreślona, zespół hipoglikemia – hiperamonemia, zespół MEN2, zespół Beckwitha-Wiedemanna, inne hipoglikemie.

Przeprowadzono aktualizację analizy klinicznej w celu odnalezienia naukowych oraz wytycznych klinicznych opublikowanych po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie z 2018 roku przygotowanego w celu wydania rekomendacji nr 37/2018 z dnia 16 maja 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Progllicem (diazoxide) we wskazaniach: hipoglikemia insulinemiczna, hipoglikemia nieokreślona, wyspiak trzustki, zespół hipoglikemia-hiperamonemia, zespół MEN2, zespół Beckwitha-Wiedemanna, hiperinsulinizm rodzinny, hipoglikemia leucynowrażliwa. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań wysokiej jakości, które spełniają kryteria włączenia. Jedynymi odnalezionymi badaniami są badania retrospektywne bez grupy kontrolnej, dla wskazań: hipoglikemia hiperinsulinemiczna i insulinoma. Ich wyniki są zbieżne z wynikami przedstawionymi w ww. rekomendacji. Odnaleziono dwie aktualizacje rekomendacji klinicznych (Queensland Clinical Guidelines 2021, CPS 2019) – nie zawierają one zmian w stosunku do poprzednich wersji, tj. diazoksyd jest wymieniany jako opcja terapeutyczna



w leczeniu ciężkiej, objawowej hipoglikemii. Odnaleziono również jedne nowe wytyczne (ESMO 2020), w których stosowanie diazoksydu jest wymieniane jako opcja objawowego leczenia wyspiaka trzustki.

W wyniku aktualizacji nie zidentyfikowano danych, które wskazywałyby na brak zasadności finansowania diazoksydu w przedmiotowych wskazaniach. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, omawiany lek jest wymieniony jako opcja w objawowym leczeniu hipoglikemii. W związku z powyższym, kontynuowanie finansowania ze środków publicznych diazoksydu w przedmiotowych wskazaniach można uznać za zasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych *Proglycem, Diazoxidum, kapsułki 25 mg; Proglycem, Diazoxidum, tabletki 100 mg; Proglycem, Diazoxidum, zawiesina doustna 50 mg/ml* we wskazaniach: insulinoma, hipoglikemia hiperinsulinemiczna, hiperinsulinizm wrodzony, hipoglikemia nieokreślona, zespół hipoglikemia – hiperamonemia, zespół MEN2, zespół Beckwitha-Wiedemanna, 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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Insulinoma (in. wyspiak trzustki)

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 wieloogniskowa.

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 (≤ 40 mg/dl), ustępowanie objawów po podaniu glukozy.

Zapadalność na guz insulinowy wynosi 1-4 przypadki/młn/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 hiperinsulinemiczna

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 porsekcyjny, guz insulinowy, mutacja genu receptora insuliny).

Hiperinsulinizm wrodzony (in. rodzinny)

Hiperinsulinizm wrodzony (CHI) stanowi grupę zaburzeń o genetycznym podłożu, charakteryzujących się dysregulacją 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.

Hipoglikemia nieokreślona (inne hipoglikemie)

Hipoglikemia jest zespołem klinicznym charakteryzującym się obecnością następujących objawów: zaburzonej homeostazy adrenergicznej lub neuroglikopenii, obniżonego stężenia glukozy w osoczu <60 mg% na czczo lub <50 mg% w czasie doustnego testu obciążenia glukozą (DTOG) oraz ich ustąpienia po podaniu glukozy.

Zespół hipoglikemia-hiperamoniemia

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, długotrwanie utrzymująca się hiperamoniemia. 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

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%.

Zespół MEN2B to rak rdzeniasty tarczycy, który rozwija się już u małych dzieci. Towarzyszy mu zespół anomalii fenotypowych, obejmujących przede wszystkim nerwiaki i nerwiakozwojaki błon śluzowych („postrzępiony na brzegach” język, wydatne wargi, upośledzenie czynności jelita grubego z powodu podśluzówkowych nerwiaków), a także inne charakterystyczne objawy szkieletowe: wydłużona żuchwa, często cechy marfanoidalne.

Zespół Beckwitha-Wiedemanna

Zespół Beckwitha-Wiedemanna (BWS, ang. *Beckwith-Wiedemann syndrome*) jest złożonym zaburzeniem wielogenowym, spowodowanym mutacjami oraz zmianami epigenetycznymi wpływającymi na ekspresję czynników regulujących wzrost, które znajdują się na krótkim ramieniu chromosomu 11 (11p15).

Charakteryzuje się następującymi objawami: hipoglikemia noworodków, makrosomia (nadmierne wzrastanie), makroglosia (duży język), hemihiperplasia (przerost połowicy ciała), wada powłok brzucha – przepuklina pępowinowa, przepuklina pępkowa, przepukliny pachwinowe, anomalie płatków usznych – dołki na płatkach uszu i wyrośla przeduszne.

Dzieci z zespołem Beckwitha-Wiedemanna są narażone na zwiększone ryzyko rozwoju kilku rodzajów nowotworów, w szczególności w postaci guza Wilmsa. Nowotwory rozwijają się u około 10% niemowląt. Wczesna śmierć może wystąpić z powodu powikłań wcześniactwa, hipoglikemii, kardiomiopatii, makroglurii lub nowotworów. Szacuje się, że częstość BWS wynosi się 1:10 340 noworodków.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskowane wskazania należą do chorób rzadko występujących, zatem dla części z nich nie odnaleziono wytycznych klinicznych, co skutkuje brakiem wskazania dla nich alternatywnych technologii medycznych. Według opinii eksperta, dla większości wskazań, postępowanie medyczne dobierane jest indywidualnie.

W przypadku hipoglikemii insulinemicznej, wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów wskazują na możliwość stosowania hydrokortyzonu i oktreotydu, po nieskutecznej terapii glukozą i diazoksydem.

We wskazaniu nowotworu insulinoma, wytyczne, oprócz glukozy, diazoksydu (stosowanego z hydrochlortiazidem), wskazują na możliwość stosowania werapamilu i fenytoiny, β -blokerów i glikokortykosteroidów, analogów somatostatyny – oktreotydu i lanreotydu, ewerolimusu i sunitynibu (w złośliwym wyspiaku trzustki) oraz rapamycyny.

Wytyczne dotyczące postępowania w zespole Beckwitha-Wiedemanna jako możliwe opcje farmakologiczne, oprócz diazoksydu, wymieniają SSA (analogi somatostatyny), syrolimus i GLP-1R (agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2021 r., poz. 32) obecnie finansowane we wskazaniach zgodnych ze zleceniem są lanreotyd i oktreotyd.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (znak pisma PLD.45341.861.2021.2.SG), w ramach importu docelowego w przedmiotowym wskazaniu nie były sprowadzane inne produkty lecznicze.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkty lecznicze *Proglicem, Diazoxidum, kapsułki 25 mg; Proglicem, Diazoxidum, tabletki 100 mg; Proglicem, Diazoxidum, zawiesina doustna 50 mg/ml* są lekami zawierającymi substancję czynną diazoksyd.

Diazoksyd w wyniku interakcji z kanałami K^+ wrażliwymi w błonie komórkowej komórek β trzustki i zmniejsza uwalnianie insuliny. Diazoksyd nieznacznie hamuje obwodowe zużytkowanie 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 *Proglicem* 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 ramach analizy klinicznej została przeprowadzona aktualizacja w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem rekomendacji nr 37/2018 z dnia 16 maja 2018 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia opublikowanych po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie z 2018 roku dla następujących wskazań: hipoglikemia nieokreślona; zespół hipoglikemia-hiperamoniemia; zespół MEN2; zespół Beckwitha-Wiedemanna; inne hipoglikemie. Do analizy włączono 3 badania dotyczące dzieci z hipoglikemią hiperinsulinemiczną (wrodzonym hiperinsulinizmem) oraz 1 badanie dotyczące populacji pacjentów z wyspiakiem trzustki (insulinoma).

Skuteczność

Hipoglikemia hiperinsulinemiczna

Chen 2021

Do przeglądu systematycznego z metaanalizą Chen 2021 włączono 5 badań retrospektywnych bez grupy kontrolnej oraz 1 badanie ankietowe, które razem objęły 1142 dzieci z hipoglikemią hiperinsulinemiczną. W związku ze znaczną heterogennością badań metaanalizę przeprowadzono z wykorzystaniem analizy efektów losowych.

Na podstawie danych z 5 badań przeprowadzono metaanalizę dla punktu końcowego w postaci odpowiedzi na leczenie diazoksydem. Wielkość efektu to ES 0,92 (95%CI: 0,90; 0,93). Wynik był istotny statystycznie.

Xu 2021

Do badania włączono 200 pacjentów (w tym 92 pacjentów ze spontaniczną remisją, 108 pacjentów bez spontanicznej remisji) leczonych w Beijing Children's Hospital. Głównym celem badania była analiza kliniczna i genetyczna chińskich dzieci z wrodzoną hiperinsulinemią, u których pojawiła się spontaniczna remisja. W publikacji Xu 2021 przedstawiono również wyniki skuteczności klinicznej diazoksydu i oktreotydu.

Spośród 92 dzieci w grupie z remisją spontaniczną 65 było leczonych diazoksydem i leczenie okazało się skuteczne u 81,5% (53/65) tych dzieci. W 12 przypadkach, w których leczenie diazoksydem nie powiodło się, zastosowano oktreotyd i był on skuteczny u 83,3% (10/12) tych dzieci.

Spośród 108 dzieci, u których nie pojawiła się spontaniczna remisja 88 było leczonych diazoksydem i leczenie okazało się skuteczne u 43,2% (38/88), a 29 dzieci było leczonych oktreotydem i był on skuteczny u 48,28% (14/29) dzieci.

Chen 2019

Do badania włączono 177 dzieci leczonych diazoksydem w czterech ośrodkach na terenie Wielkiej Brytanii.

Nadciśnienie płucne (PH, ang. *pulmonary hypertension*) pojawiło się u 7% (13/177) dzieci. PH ustąpiło w 10 przypadkach, a mediana czasu od odstawienia diazoksydu do ustąpienia PH wyniosła 41 (3 959) dni. W pozostałych 3 przypadkach PH utrzymywało się przez ponad 12 miesięcy pomimo odstawienia diazoksydu i przyczyna utrzymywania się PH nie została ustalona. Zmniejszenie dawki diazoksydu w żadnym przypadku nie poprawiło parametrów klinicznych lub echokardiograficznych PH; ustąpiło ono dopiero po odstawieniu diazoksydu.

Männistö 2020

Do badania wykorzystano dane z fińskiego rejestru dotyczące pacjentów z wrodzonym hiperinsulinizmem zdiagnozowanych w latach 1972-2015. Celem badania była kliniczna i genetyczna analiza pacjentów z utrzymującym się lub przejściowym wrodzonym hiperinsulinizmem.

64% pacjentów z utrzymującym się wrodzonym hiperinsulinizmem i 100% pacjentów z przejściowym wrodzonym hiperinsulinizmem odpowiedziało na leczenie diazoksydem.

Insulinoma (in. wyspiak trzustki)

Peltola 2018

Do badania wykorzystano dane z rejestru dotyczące pacjentów chorujących na wyspiaka trzustki (insulinoma) w latach 1980-2010. Celem badania była charakterystyka i analiza kliniczna pacjentów z utrzymującym się lub przejściowym wrodzonym hiperinsulinizmem.

Pożądana odpowiedź na leczenie była udokumentowana u 19 (63%) pacjentów z 30 pacjentów, których dane były dostępne.

Bezpieczeństwo

Hipoglikemia hiperinsulinemiczna (Chen 2021)

Ocenianymi punktami końcowymi były: obrzęk, zatrzymanie płynów, objawy ze strony układu pokarmowego, nadmierne owłosienie, neutropenia, nadciśnienie płucne oraz małopłytkowość.

Wynik istotny statystycznie uzyskano dla obrzęku, nadmiernego owłosienia, neutropenii, nadciśnienia płucnego i małopłytkowości. Wynik bez istotności statystycznej uzyskano dla zatrzymania płynów i objawów ze strony układu pokarmowego.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Progllicem przekazanej przez firmę MSD na potrzeby opracowania raportu nr AOTM-OT-431-5/2013

W trakcie leczenia preparatem Progllicem pacjenci wymagają ścisłej obserwacji. Właściwości antydiuretyczne mogą powodować znaczną retencję sodu i wody, co w konsekwencji może spowodować zastoinową niewydolność serca u chorych z ograniczoną rezerwą sercową. Progllicem powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej (w części aorty o nazwie przesmyk) i innymi chorobami serca, gdzie zwiększona pojemność minutowa serca byłaby szkodliwa. Poziom glukozy we krwi musi być ściśle monitorowany. U pacjentów leczonych długotrwale wymagana jest również ścisła obserwacja poziomu glukozy i ketonów w drogach moczowych. Istnieją doniesienia o kwasicy ketonowej i hiperosmolarnej śpiączce nieketonowej, zazwyczaj u pacjentów z chorobami współistniejącymi. W takich przypadkach niezbędna jest szybka diagnostyka i leczenie. Zaobserwowano również wystąpienie przejściowej zaćmy u dzieci w połączeniu z hiperosmotyczną śpiączką, jednak ustępowały one po leczeniu hiperosmolarności. Jak w przypadku każdego leczenia pochodnymi benzotiadazyny, wymagany jest okresowy monitoring hematologiczny. Przy długotrwałym użytkowaniu zaleca się także regularne monitorowanie ciśnienia krwi, wydalanego moczu, elektrolitów i stężenia kwasu moczowego w surowicy.

Należy zachować ostrożność przy podawaniu preparatu Progllicem pacjentom z hiperurykemią lub zapaleniem stawów w wywiadzie. Ścisłe monitorowanie jest wymagane także u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub niedociśnieniem. Zmniejszenie dawki może być konieczne u pacjentów z niewydolnością nerek. Podawanie leku Progllicem u pacjentów z istniejącą hipokaliemią zwiększa działanie hiperglikemiczne leku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Progllicem u noworodków ze zwiększonym stężeniem bilirubiny, ponieważ diazoksyd wypiera bilirubinę z miejsc wiązania białek. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy,

niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować produktu leczniczego Progllicem.

Ograniczenia

Należy podkreślić, że zarówno badania włączone do przeglądu systematycznego Chen 2021, jak i odnalezione badania pierwotne były badaniami o niskiej jakości – retrospektywnymi, bez grupy kontrolnej, co przekłada się na wiarygodność wnioskowania w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

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 155 514 zł/QALY.

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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (znak pisma PLD.45341.861.2021.2.SG), cena produktu leczniczego Progllicem, Diazoxidum, kapsułki 25 mg wynosi 208,40 zł za 100 kapsułek, produktu leczniczego Progllicem, Diazoxidum, tabletki 100 mg wynosi 536,98 zł za 100 tabletek natomiast produktu leczniczego Progllicem, Diazoxidum, zawiesina doustna 50 mg/ml wynosi 56,10 zł za 30 ml. Podane wartości pochodzą z raportów Zintegrowanego Systemu Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi (ZSMOPL) za rok 2020. Są to szacunkowe ceny sprzedaży leków do apteki, zawierające marżę hurtową w wysokości 10%.

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 2021 r. poz. 523, z późn. zm);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu 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 danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (znak pisma PLD.45341.861.2021.2.SG), w 2020 roku liczba osób (unikalne numery PESEL), dla której pozytywnie rozpatrzono wnioski o refundację dla ocenianych wskazań wyniosła dla *Proglicem, Diazoxidum, kapsułki 25 mg; Proglicem, Diazoxidum, tabletki 100 mg; Proglicem, Diazoxidum, zawiesina doustna 50 mg/ml* odpowiednio: 25, 51 i 1.

Łączna kwota, na jaką wydano zgody na refundację w imporcie docelowym dla *Proglicem, Diazoxidum, kapsułki 25 mg; Proglicem, Diazoxidum, tabletki 100 mg; Proglicem, Diazoxidum, zawiesina doustna 50 mg/ml* wyniosła odpowiednio: 41 888,40 zł, 176 129,44 zł i 56,10 zł.

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 wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach aktualizacji wytycznych klinicznych i rekomendacji towarzystw naukowych względem rekomendacji nr 37/2018 z dnia 16 maja 2018 r. odnaleziono trzy dokumenty – dwie aktualizacje wytycznych dotyczących postępowania w hipoglikemii noworodków (Queensland Clinical Guidelines 2021, CPS 2019) oraz jedno nowe wytyczne (ESMO 2020). Aktualizacje nie zawierają zmian w stosunku

do poprzednich wersji – diazoksyd jest wymieniany jako opcja terapeutyczna w leczeniu ciężkiej, objawowej hipoglikemii. W wytycznych ESMO 2020 stosowanie diazoksydu jest wymieniane jako opcja leczenia objawowego wyspiaka trzustki.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26 maja 2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLD.45341.861.2021.2.SG), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych Proglicem, Diazoxidum, kapsułki 25 mg; Proglicem, Diazoxidum, tabletki 100 mg; Proglicem, Diazoxidum, zawiesina doustna 50 mg/ml we wskazaniach: insulinoma, hipoglikemia hiperinsulinemiczna, hiperinsulinizm wrodzony, hipoglikemia nieokreślona, zespół hipoglikemia – hiperamonemia, zespół MEN2, zespół Beckwitha-Wiedemanna, inne hipoglikemie, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 92/2021 z dnia 12 lipca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Proglicem (diazoxidum) w różnych wskazaniach.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2021 z dnia 12 lipca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Proglicem (diazoxidum) w różnych wskazaniach.
2. Raport nr OT.4211.20.2021 pn. „Proglicem (diazoksyd) we wskazaniach: insulinoma, hipoglikemia hiperinsulinemiczna, hiperinsulinizm wrodzony, hipoglikemia nieokreślona, zespół hipoglikemia – hiperamonemia, zespół MEN2, zespół Beckwitha-Wiedemanna, inne hipoglikemie. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację”, będący aneksem do opracowania nr OT.4311.5.2018.