



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

25 mai 2011

PROGLICEM 25 mg, gélule
B/100 (CIP : 578 854-7)

Laboratoires SCHERING PLOUGH

diazoxide
Code ATC : V03AH01 (Médicament de l'hypoglycémie)

Liste I
Médicament soumis à prescription hospitalière.

Date de l'AMM (procédure nationale) : 26 novembre 2010

Motif de la demande : Inscription collectivités en remplacement du conditionnement en boîte de 200 gélules abrogé le 26 novembre 2010

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

Indications thérapeutiques :

« Chez le nourrisson et l'enfant :

- les hypoglycémies par hyperinsulinisme persistant, en particulier ceux débutant chez le nourrisson,
- les hypoglycémies sensibles à la leucine,
- certaines hypoglycémies survenant au cours des glycoséses.

Chez l'adulte et l'enfant :

les hypoglycémies par hyperinsulinisme d'origine tumorale pancréatique ou extra-pancréatique bénigne ou maligne. »

Posologie :

« En règle générale, 5 à 10 mg/kg/jour, la dose pouvant être portée progressivement à 15 mg/kg/jour chez le jeune enfant et le nouveau-né.

Il est préférable d'atteindre progressivement la dose d'entretien efficace.

Le traitement d'entretien peut être poursuivi pendant des années sous surveillance. Pour faciliter l'administration du produit chez le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans, le contenu des gélules peut être mélangé avec des aliments mais il faut savoir que le diazoxide est pratiquement insoluble dans l'eau, la solubilité n'étant effective qu'à pH très alcalin. »

Effets indésirables mentionnés par le RCP

« - Hirsutisme, surtout chez l'enfant, d'origine inconnue, apparaissant lors des fortes posologies, réversible à l'arrêt du traitement.

- Rétention hydrosodée.
- Troubles digestifs (nausées, vomissements), notamment en début de traitement si la posologie est augmentée trop rapidement.
- Beaucoup plus rarement : rash, diminution des immuno-globulines, neutropénie, éosinophilie, thrombocytopenie, hyperuricémie, hypokaliémie.
- L'acido-cétose diabétique est exceptionnelle, ne pouvant apparaître qu'en l'absence de surveillance chez des malades en mauvais état général.
- L'hyperosmolarité, parfois sévère, peut être observée en l'absence de surveillance attentive des glycémies. »

Données disponibles

Aucune donnée d'efficacité récente et postérieure à la dernière évaluation par la Commission (avis d'inscription du conditionnement en boîte de 200 gélules du 8 décembre 2004) n'a été soumise par le laboratoire ni retrouvée dans la littérature.

Il n'y a pas eu de modifications du RCP en termes de survenue d'effets indésirables.

L'hyperinsulinisme persistant du jeune enfant représente la cause la plus fréquente des hypoglycémies dans cette population. Les hypoglycémies dues à une hypersécrétion inappropriée d'insuline par le pancréas endocrine sont sévères et demandent pour être corrigées un traitement médical et/ou chirurgical efficace pour éviter un retard psychomoteur. Le traitement médical de 1^{ère} intention utilise le diazoxide mais la grande majorité des nouveau-nés y est résistante¹ ainsi qu'aux autres traitements tels somatostatine, nifédipine (dont l'efficacité n'est pas démontrée), régime pauvre en leucine². Dans ces cas, un traitement chirurgical (pancréectomie) est nécessaire.

¹ 60% des formes infantiles répondent à un traitement par diazoxide

² De Lonlay P. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. Orphanet encyclopedia, June 2003.

Dans le traitement des hypoglycémies par hyperinsulinisme d'origine tumorale pancréatique ou extra-pancréatique (insulinome), la pancréatectomie est le traitement de choix. Lorsque la résection tumorale est impossible (stade avancé), contre indiquée ou un échec, un traitement médicamenteux est recommandé. Le diazoxide peut être utilisé³ au même titre que les analogues de la somatostatine (octréotide notamment), les apports de glucose et les corticoïdes. Chez certains patients, ces thérapeutiques s'avèrent inefficaces, des études sont en cours sur l'utilisation d'alternatives telles que les inhibiteurs des protéines mTor (évérolimus)^{3, 4, 5}.

Service Médical Rendu

L'hypoglycémie est un symptôme grave qui peut engager le pronostic vital et entraîner de graves complications.

Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de 1^{ère} intention chez le nourrisson et l'enfant dans les hypoglycémies notamment par hyperinsulinisme persistant, de 2^{ème} intention chez l'adulte et l'enfant dans les hypoglycémies dues à un insulinome.

Il existe des alternatives à cette spécialité.

Le service médical rendu est important.

Amélioration du Service Médical Rendu

Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

³ Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. N Engl J Med 360;2. January 8, 2009

⁴ Ong GS and al. Therapies for the medical management of persistent hypoglycaemia in two cases of inoperable malignant insulinoma. Eur J Endocrinol. 2010 May;162(5):1001-8

⁵ Ferrer-Garcia JC and al. Everolimus resolving hypoglycemia, producing hyperglycemia, and necessitating insulin use in a patient with diabetes and nonresectable malignant insulinoma. Endocr Pract. 2011 Mar-Apr;17(2):1-4