



Rekomendacja 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 Proglicom (diazoxide) we wskazaniach: hipoglikemia
insulinemiczna, hipoglikemia nieokreślona, wyspiak trzustki, zespół
hipoglikemia-hiperamonemia, zespół MEN2, zespół Beckwitha-
Wiedemanna, hiperinsulinizm rodzinny, hipoglikemia
leucynowrażliwa**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Proglicom (diazoxide) we wskazaniach:

- Hipoglikemia insulinemiczna;
- Hipoglikemia nieokreślona;
- Wyspiak trzustki;
- Zespół hipoglikemia-hiperamonemia;
- Zespół MEN2;
- Zespół Beckwitha-Wiedemanna;
- Hiperinsulinizm rodzinny;
- Hipoglikemia leucynowrażliwa.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, wytyczne oraz opinie ekspertów uzasadniają finansowanie ze środków publicznych wnioskowanego leku we wszystkich wskazaniach.

Analiza kliniczna dla większości wskazań, oparta jest na opisach i seriach przypadków. Odnaleziono również badanie randomizowane we wskazaniu hipoglikemia insulinemiczna, jednak odnaleziona publikacja nie jest opublikowana w formie pełnego tekstu, a liczebność prób w badaniu była niewielka. Wyniki tego badania wskazywały na skuteczność prowadzonej terapii względem placebo. Czas do uzyskania kontroli glikemii przy dożylniej podaży glukozy



$\leq 4\text{mg/kg/min}$ przez minimum 6 godzin, był istotnie statystycznie krótszy w grupie otrzymującej diazoksyd, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Pozostałe badanie wskazywały na możliwy korzystny efekt terapeutyczny w leczonych chorobach, jednak ze względu na niską jakość dowodów, wnioskowanie na ich podstawie jest utrudnione.

W ramach wskazań: hipoglikemia nieokreślona oraz zespół MEN2, nie odnaleziono badań, w których stosowano wnioskowaną technologię lekową.

Wytyczne kliniczne pozytywnie odnoszą się do wskazań: hipoglikemia insulinemiczna i nieokreślona, wyspiak trzustki oraz zespół Beckwitha-Wiedemanna. Ponadto odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne, które pozytywnie odnosiły się do zastosowania diazoksydu we wskazaniach: hipoglikemia insulinemiczna, hipoglikemia leucynowrażliwa oraz wyspiak trzustki.

Należy mieć jednak na uwadze, że hipoglikemia hiperinsulinemiczna ma różnorodną etiologię i w części wnioskowanych wskazań również występuje podwyższony poziom insuliny.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Progllicem (diazoxide) 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 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Hipoglikemia insulinemiczna

Najważniejszą przyczyną zaburzeń hipoglikemicznych u niemowląt i dzieci jest hiperinsulinizm. Przyczyny hipoglikemii hiperinsulinemicznej (HH) mogą być wrodzone, wtórne, związane z zespołami rozwojowymi, zaburzeniami metabolicznymi i innymi rzadziej powiązаныmi (takimi jak zespół porosekcyjny, guz insulinowy, mutacja genu receptora insuliny).

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 hiperinsulinizmu wrodzonego (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.

U noworodków CHI zwykle prezentuje się jako ciężkie objawy neuroglikopenii z drgawkami (>50%), niemniej jednak mogą również wystąpić niespecyficzne objawy (takie jak sinica, rozdrażnienie) lub postać bezobjawowa. Kardiomiopatia przerostowa i hepatomegalia, które są powszechne u noworodków z CHI, mogą być również spowodowane hiperinsulinomią płodową. U starszych dzieci objawy hipoglikemii przejawiają się jako osłabienie, głód, nudności oraz niepokój.

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.

Hiperinsulinemia-hiperamonemia (HI/HA)

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 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.

Wyspiaki trzustki

Guz insulinowy (ang. insulinoma) to nowotwór neuroendokryny (NET) wywodzący się z komórek B wysp trzustkowych, wytwarzający insulinę. W 90% jest małym (< 2 cm), pojedynczym guzem, który jest dobrze unaczyniony i otorbiony. Około 10% guzów jest wielogniskowa, a ok. 8-10% ma przebieg złośliwy, z objawami inwazji lokalnej i przerzutami do węzłów przyaortalnych oraz wątroby.

Insulinoma jest najczęściej występującym hormonalnie czynnym nowotworem neuroendokrynym trzustki i stanowi ok. 25% wszystkich nowotworów neuroendokrynych tego narządu.

Objawy kliniczne guza insulinowego układają się w tzw. triadę Whipple'a, i występują w czasie głodzenia. Obejmują one: ww. objawy hipoglikemii, obniżenie stężenia glukozy we krwi ≤ 2.2 mmol/l (≤ 40 mg/dl), ustępowanie objawów po podaniu glukozy.

Zapadalność na guz insulinowy wynosi 1-4 przypadki/mIn/rok. Zwykle rozpoznawany jest między 40. A 60. rokiem życia, jednak istnieją przypadki, w których do rozwoju insulinoma dochodziło zarówno we wczesnym dzieciństwie, jak i w podeszłym wieku. Insulinoma występuje około dwukrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn.

W ok. 90 % przypadków guzy insulinowe trzustki mają postać łagodną. Średnie przeżycie w przypadkach złośliwych guzów wynosi 2,5-3 lat. Średnia przeżycia po leczeniu chirurgicznym wynosi 5 lat, ale w okresie 2,5-3 lat u 60% chorych pacjentów dochodzi do nawrotu choroby.

Hipoglikemia nieokreślona

Hipoglikemia jest zespołem klinicznym charakteryzującym się obecnością następujących objawów: zaburzonej homeostazy adrenergicznej i/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. Objawy te stanowią tzw. triadę Whipple'a.

Stwierdzenie jedynie objawów klinicznych nie upoważnia do rozpoznania hipoglikemii, ponieważ mogą one wynikać z nieswoistego wzrostu napięcia układu adrenergicznego. Izolowane niskie stężenie glukozy we krwi również nie jest równoznaczny z rozpoznaniem hipoglikemii.

Diagnostyka hipoglikemii polega na wykonaniu badań laboratoryjnych i obrazowych. W dużej jednak części przypadków nie jest możliwe jednoznaczne ustalenie przyczyny hipoglikemii i wówczas zachodzi konieczność wielokrotnego powtarzania badań laboratoryjnych i obrazowych umożliwiających wykrycie pierwotnej przyczyny hipoglikemii, a następnie jej leczenie.

Zespół MEN2

Zespół MEN2 to zespół mnogich nowotworów układu wydzielania wewnętrznego typu 2 (ang. *multiple endocrine neoplasia type 2*, MEN2). 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 jest szczególnie agresywny i 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.

Niektóre mutacje genu *RET* są związane z bardzo małym ryzykiem guza chromochłonnego i nie predysponują do nadczynności przytarczyc.

Zespół Beckwitha-Wiedemanna

Zespół Beckwitha-Wiedemanna (ang. *Beckwith-Wiedemann syndrome*, BWS) 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 procent osób w wieku niemowlęcym. Wczesna śmierć może wystąpić z powodu powikłań wcześniactwa, hipoglikemii, kardiomiopatii, makroglurii lub nowotworów. Szacuje się, że częstość BWS wynosi się 1:10 340 noworodków.

Hiperinsulinizm rodzinny

Wrodzony hiperinsulinizm jest zaburzeniem genetycznie heterogenicznym, uwzględniającym zarówno występowanie rodzinne, jak i sporadyczne. Najczęściej występujący typem choroby jest hiperinsulinizm dziedziczny w sposób autosomalny recesywny. U chorych z wrodzonym hiperinsulinizmem zidentyfikowano dotąd mutacje 5 różnych genów w komórkach beta trzustki.

Objawy, które mogą być występujące u noworodków: zwiększona masa urodzeniowa, hipoglikemia, napady padaczkowe, trudności w karmieniu, niskie napięcie mięśni (hipotonia), trudności z oddychaniem (bezdech). Powikłania mogą prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia mózgu i śmierci.

Hipoglikemia leucynowrażliwa (ang. *leucine-sensitive hypoglycemia*)

Hipoglikemia indukowana dietą bogato-proteinową, a w szczególności aminokwasem leucyną. Choroba ta wynika z zaburzeń sekrecji insuliny, co podkreśla wpływ zarówno glukozy, jak i aminokwasów na wydzielanie insuliny. Jedną z przyczyn hipoglikemii leucynowrażliwej jest zespół hiperinsulinemia - hiperamonemia (HI/HA). Jest to choroba genetyczna spowodowana aktywacją mutacji genu *GLUD1* - dehydrogenazy glutaminianowej (GDH). Istnieje rodzinne występowanie hipoglikemii (wrodzony hiperinsulinizm). W leczeniu wrodzonej hipoglikemii stosowany jest diazoksyd.

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 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2017 r., poz. 129) w Polsce oktreotyd i lanreotyd aktualnie refundowany jest m.in. w:

- hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL;
- leczeniu objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych;
- Leczenie guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych GEP-NET G1 i części G2 (index Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami (lanreotyd).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Proglitem nie jest obecnie zarejestrowany na terenie Polski. Wniosek dotyczy leku Proglitem, który zawiera diazoksyd w postaci kapsułek w dawkach 25 mg oraz 100 mg, stosowanych doustnie.

Diazoksyd w wyniku interakcji z kanałami K⁺ wrażliwymi w błonie komórkowej komórek β trzustki zmniejszając uwalnianie insuliny. Diazoksyd nieznacznie hamuje obwodowe zużycie glukozy w mięśniach szkieletowych i pobudza glukoneogenezę.

Ponadto, diazoksyd powoduje rozszerzenie naczyń, zwłaszcza przy wysokich dawkach. Diazoksyd 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:

- 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.

Wskazania wnioskowane po części pokrywają się ze wskazaniami rejestracyjnymi. Należy jednak pamiętać na uwadze, że powyższe informacje, zostały zgromadzone na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) otrzymanej na potrzeby sporządzenia rekomendacji nr 38/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii. 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 odniesieniu do poszczególnych wskazań odnaleziono randomizowane badania kliniczne, badania kliniczne niekontrolowane oraz badania opisowe:

- We wskazaniu hipoglikemia insulinemiczna:
 - Balachandran 2018 – jednośrodkowe, randomizowane badanie z podwójnym zaślepieniem; interwencja: diazoksyd, komparator: placebo (PLC); okres badania: 1,5 roku; liczba pacjentów: 30 (w tym 15 otrzymujących interwencję i 15 PLC);
 - Komatsu 2016 – retrospektywny opis 6 przypadków; u pacjentów zdiagnozowano również nieoperacyjną insulinomę; wszyscy pacjenci otrzymywali diazoksyd, a 3 z nich otrzymało również oktreotyd;
 - Chong 2013 – opis przypadku;
- We wskazaniu wyspiak trzustki
 - Challis 2017 – retrospektywne badanie obserwacyjne – opis 29 przypadków, w tym 27 z wyspiakiem trzustki spośród których 14 było leczonych diazoksydem;
 - Shao 2016 – retrospektywne badanie obserwacyjne – opis 6 przypadków pacjentów ze zdiagnozowanym złośliwym wyspiakiem trzustki; diazoksyd otrzymywało 3 pacjentów, u których zmiany były nieresekcyjne;
 - Shimzu 2015 – opis przypadku; mężczyzna ze zdiagnozowaną cukrzycą typu II oraz związaną z nią przewlekłą niewydolnością nerek;
 - Adachi 2014 – opis przypadku; u pacjentki rozpoczęto leczenie ciągłym wlewem glukozy, a następnie rozpoczęto terapię diazoksydem.
- We wskazaniu hipoglikemia-hiperamonemia:
 - Aka 2016 – opis przypadku; 2 letnia dziewczynka, u której występowały niepodatne na leczenie drgawki; oprócz diazoksydu pacjentka otrzymywała leki przeciwdrgawkowe;
 - Fang 2016 – opis przypadku; chłopiec w wieku 3 dni z ciężką hipoglikemią oraz podniesionym poziomem amoniaku; u chłopca występowały drgawki; pacjent otrzymał fenobarbital, glukozę oraz hydrokortyzon, a następnie po braku poprawy w zakresie glikemii, diazoksyd.
- We wskazaniu zespół Beckwitha-Wiedemanna:
 - Zarate 2014 – 2 opisy przypadków niemowląt z zespołem Beckwitha-Wiedemanna oraz wrodzonym hiperinsulinizmem z przetrwałą hipoglikemią niemowlęcą oraz mozaikową jednordzicielską disomią 11p; u jednego z niemowląt stosowano diazoksyd; dziecko otrzymywało również glukozę oraz oktreotyd;
 - Baiocchi 2014 – opis przypadku pacjenta z zespołem Beckwitha-Wiedemanna oraz niedoczynnością przysadki mózgowej; pacjent otrzymywał diazoksyd i chlorotiazyd;

- Mocieff 1977 – opis przypadku noworodka z zespołem Beckwitha-Wiedemanna z ciężką hipoglikemią; pacjent otrzymywał dożylny wlew glukozy, diazoksyd i prednizon.
- We wskazaniu hiperinsulinizm rodzinny:
 - Stanescu 2012 – opis przypadków dzieci z wrodzonym hiperinsulinizmem;
 - Horev 1991 – opis przypadków dzieci z hiperinsulinizmem rodzinnym pochodzącym z jednego rodzeństwa.
- Hipoglikemia leucynowrażliwa:
 - Roe 1982 – opis przypadków dzieci z idiopatyczną hipoglikemią leucynowrażliwą;
 - Hochberg 1984 – opis przypadków z hipoglikemią leucynowrażliwą.

Badanie włączone do dodatkowej analizy bezpieczeństwa:

- Yoshida 2014 – celem badania było uzyskanie informacji na temat powikłań po stosowaniu diazoksydu u niemowląt z hipoglikemią hiperinsulinemiczną; informacje pochodziły ze 103 instytucji, gdzie leczonych było 142 niemowląt z hipoglikemią hiperinsulinemiczną z czego włączono 134 niemowlęta.

Nie odnaleziono badań kwalifikujących się do włączenia do analizy klinicznej dla wskazań: hipoglikemia nieokreślona, zespół MEN2

Hipoglikemia insulinemiczna

Skuteczność

Wyniki badania Balachandran 2018 wskazują, że czas do uzyskania kontroli glikemii przy dożylniej podaży glukozy $\leq 4\text{mg/kg/min}$ przez minimum 6 godzin, był istotnie statystycznie krótszy w grupie otrzymującej diazoksyd, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo:

- mediana czasu w grupie otrzymującej placebo= 72 godziny;
- mediana czasu w grupie otrzymującej diazoksyd= 40 godzin.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych otrzymano wyniki istotne statystycznie dla:

- łącznego czasu płynoterapii:
 - średnia w grupie otrzymującej placebo= 164 godziny;
 - średnia w grupie otrzymującej diazoksyd= 114 godzin.
- Czas do osiągnięcia normoglikemii (glikemia $>50\text{ mg/dl}$ przez 24 godz.) był krótszy w grupie otrzymującej diazoksyd, niż w grupie placebo:
 - mediana czasu w grupie otrzymującej placebo= 60 godzin;
 - mediana czasu w grupie otrzymującej diazoksyd=30 godzin.
- Wiek dzieci w którym rozpoczęło przyjmowanie pełnej porcji jedzenia:
 - Średnia w grupie otrzymującej placebo= 166 godzin;
 - Średnia w grupie otrzymującej diazoksyd= 117 godzin.

W badaniu Komatsu 2016 wskazano że 5 pacjentów uzyskało normoglikemię, jednak u niektórych, po jej osiągnięci wystąpiły zdarzenia niepożądane.

W publikacji Chong 2013 wskazano, że dziecko u którego wystąpiła hipoglikemia, uzyskało normoglikemię po terapii diazoksydem.

Bezpieczeństwo

W badaniu Balachandran 2018 wskazano, że częstość występowania sepsy i śmiertelność były podobne w obu grupach ale nie podano żadnych wyników, ponadto autorzy publikacji wskazali, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych takich jak hiponatremia, zatrzymanie płynów w grupie otrzymującej diazoksyd i w grupie placebo nie różniły się.

Nie zanotowano również przypadków: martwiczego zapalenia jelit, nadmiernego owłosienia, nawracającej hipotensji, kwasicy ketonowej i neutropenii. Dwoje dzieci z hipoglikemią miało drgawki (po jednym z grupy kontrolnej i badanej).

W badaniu Komatsu 2016 odnotowano zdarzenia niepożądane takie jak: obrzęki, nudności, hiperglikemię czy zastoinową niewydolność serca. U części pacjentów konieczna była rezygnacja z terapii diazoksydem.

Wyspiak trzustki

Skuteczność

W badaniu Challis 2017 spośród wszystkich pacjentów leczonych diazoksydem, 5 osób wymagało dodatkowo podawania skrobi kukurydzianej, w celu utrzymania normoglikemii. Ponadto, u pacjentów z IV stadium insulinomy zastosowano leczenie analogami somatostatyny.

Autorzy publikacji Shao 2016 wskazali jedynie, iż zastosowane leczenie istotnie statystycznie zmniejszyło częstość występowania i nasilenie hipoglikemii u pacjentów poddanych terapii diazoksydem, jednak nie podano wyników w postaci liczbowej.

Wyniki przedstawione w badaniu Shimizu 2015 wskazały na brak objawów hipoglikemii u badanego pacjenta zarówno w godzinach wczesno porannych, jak i późno nocnych przed rozpoczęciem terapii diazoksydem. Sześć miesięcy po rozpoczęciu terapii diazoksydem w dawce 150 mg/d, wyniki badań krwi pacjenta wskazywały na tendencję do poprawy (HbA1c: 4,7%, glikowana albumina (GA): 13,6%). Pacjent nie wykazywał objawów hipoglikemii.

Zgodnie z autorami publikacji Adachi 2014 diazoksyd wykazywał niewielki wpływ na hipoglikemię, a po 14 dniach, ze względu na zdarzenia niepożądane zaprzestano stosowania leku. Objawy ustąpiły po skierowaniu pacjentki na leczenie chirurgiczne.

Bezpieczeństwo

W publikacji Challis 2017 wskazano, że u jednego pacjenta (32. letnia kobieta z przerzutową postacią insulinomy) przerwano leczenie diazoksydem z powodu objawów tachykardii.

W publikacji Shimizu 2015 wskazano, że zastosowanie diazoksydu nie wpłynęło znacząco na wyniki dializoterapii.

Opis przypadku Adachi 2014 wskazują, iż diazoksyd może powodować ostrą trombocytopenię, gdyż liczba płytek krwi u pacjentki zwiększyła się po odstawieniu diazoksydu.

Zespół hipoglikemia-hiperamonemia

skuteczność

Zgodnie z publikacją Aka 2016 napady drgawek, które były niewrażliwe na inne formy leczenia, ustąpiły po 3 dniach od rozpoczęcia terapii diazoksydem.

W publikacji Fang 2016 odnotowano, że podawanie diazoksydu znacząco złagodziły hipoglikemię, niemniej jednak poziom amoniaku utrzymywał się na poziomie wyższym niż norma. Kolejne 3,5 roku obserwacji pacjenta wskazują, że hipoglikemia była dobrze kontrolowana, natomiast hiperamonemia wciąż występowała.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z publikacją Fang 2016 rezonans magnetyczny wykazał obustronny obrzęk oraz encefalomalację mózgu w okolicy okołokomorowej płata czołowego. Wyniki te wskazywały na wczesny początek nieodwracalnych zmian w mózgu, pomimo prawidłowego leczenia. U pacjenta odnotowano poważne deficyty w neurorozwoju, skutkujące upośledzeniem umysłowym.

Zespół Beckwitha-Wiedemanna

Skuteczność

W badaniu Zarate 2014 wykazano niepowodzenie stosowania diazoksydu w zespole Beckwitha-Wiedemanna z powodu utrzymującej się hipoglikemii pomimo jego maksymalnych dawek.

W badaniu Baiocchi 2014 zaobserwowano dobrą odpowiedź na leczenie diazoksydem z chlorotiazdem. Po zmniejszeniu dawki diazoksydu, nastąpiły ponowne epizody hipoglikemii.

Wyniki badania Moncrieff 1977 wskazują, że glikemia po 12 tygodniach leczenia, nie spadała poniżej poziomu 40mg/100 ml. Poziom insuliny pozostawał podwyższony do 3,5 mies. życia dziecka.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z publikacją Zarate 2014 poziom kortyzolu i hormonu wzrostu w czasie epizodów hipoglikemii były w normie. Badanie USG jamy brzusznej i nerek, jako zalecane przy występowaniu zespołu Beckwitha-Wiedemanna, było w normie. Poziom alfa-fetoproteiny (AFP) w 1 mies. życia był wysoki i wynosił 124,171 U/ml. Poziomy AFP były monitorowane i unormalizowały się w 17 mies. życia.

Publikacją Moncrieff 1977 wskazuje, że w wieku 20 tyg. dziecko miało dwa epizody biegunki i wymiotów, za które częściowo odpowiedzialne mogło być podanie diazoksydu, dlatego też wstrzymano jego podawanie. Poziom insuliny w osoczu pozostawał prawidłowy.

Hiperinsulinizm rodzinny

Skuteczność

W publikacji Stanescu 2012 wskazano, że ocena pacjentki w 42. miesiącu życia pokazała normalną adaptację pacjentki na czczo oraz nie zaobserwowano nic innego co mogłoby świadczyć o hiperinsulinizmie.

W opisie przypadku Horev 1991 pierwszego pacjenta, stwierdzono, że terapia nie powiodła się. U pozostałych 3 pacjentów, po włączeniu do terapii diazoksydu, uzyskiwano normoglikemię.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z publikacją Horev 1991 u trojga najmłodszych dzieci w badaniu Horev 1991 zaobserwowano nadmierne owłosienie podczas leczenia diazoksydem, które jednak ustąpiło po zakończeniu terapii. Dodatkowo, przeprowadzono ocenę psychologiczno-pedagogiczną czwórki rodzeństwa, którzy nie mieli hipoglikemii i byli potraktowani jako grupa kontrolna dla pacjentów z hiperinsulinemią. Były to dwie dziewczynki (13 lat i 5 miesięcy oraz 12 lat i 3 miesiące) oraz dwóch chłopców (7 oraz 5 lat). Ich inteligencja mieściła się w przedziale inteligencji przeciętnej (IQ 100 oraz 105), jak i inteligencji ponad przeciętnej (IQ 123 i 124). Siedmioletni chłopiec (IQ 105) wykazywał oznaki nieumiejętności uczenia się, zwłaszcza w zakresie umiejętności czytania i mówienia. Żadne z rodzeństwa bez hipoglikemii nie miało wyniku poniżej 50 percentyla w teście pamięci krótkoterminowej lub poniżej 25 percentyla w teście koordynacji wzrokowo-ruchowej Berry Test of Visuo-Motor Integration. Kontrastuje to z wynikami rodzeństwa dotkniętego hipoglikemią, spośród których dwie osoby z trzech, u których wykonano powyższe testy, osiągnęły wyniki poniżej 3 percentyla.

Hipoglikemia leucynowrażliwa

Skuteczność

W publikacji Roe 1982 wskazano, że u wszystkich pacjentów stosujących diazoksyd, ograniczenie spożycia produktów białkowych, pozwoliło zapobiec hipoglikemii.

Podczas leczenia diazoksydem dzieci z ILS, średni poziom glukozy w osoczu wynosił około $89,5 \pm 4,2$ mg/dl i był istotnie statystycznie wyższy niż średni poziom glukozy u dzieci z ILS bez leczenia diazoksydem $65,3 \pm 3,4$ mg/dl ($p < 0,005$).

U dzieci z ILS leczonych diazoksydem, średni poziom insuliny immunoreaktywnej (*ang. immunoreactive insulin*, IRI) wynosił $13,2 \pm 1,4$ μ U/ml, średni poziom glukagonu immunoreaktywnego (*ang. immunoreactive glucagon*, IRG) wynosił 182 ± 18 pg/ml. Wartości te były nieco wyższe u dzieci z ILS nie leczonych diazoksydem.

W wyniku podania leucyny dzieciom z ILS leczonych diazoksydem zaobserwowano obniżenie się poziomu glukozy w osoczu. Poziom ten był istotnie statystycznie niższy w porównaniu do poziomu glukozy w osoczu u dzieci nieleczonych diazoksydem.

W publikacji Hochberg 1984 wskazano, że w trakcie testów tolerancji leucyny w przypadkach dwóch pacjentów będących rodzeństwem, nie odnotowano poprawy tolerancji po leczeniu diazoksydem i difenylhydantoiną.

Po 2 tygodniowym okresie leczenia diazoksydem, zaobserwowano szybki wzrost poziomu glukozy w osoczu.

Bezpieczeństwo

W badaniu Roe 1982 w trakcie leczenia diazoksydem u wszystkich pacjentów pojawił się hirsutyzm, a u jednego pacjenta wystąpił obrzęk.

W badaniu Hochberg 1984 od 8 roku życia dziewczynka była leczona diazoksydem. Nie zaobserwowano symptomów związanych z hipoglikemią, ani skutków ubocznych leczenia.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Proglidem (diazoksyd) działania niepożądane mogące wystąpić podczas terapii tym lekiem są związane z: zaburzeniami ogólnymi i zaburzeniami w miejscu podania, zaburzeniami układu nerwowego, metabolizmem i odżywianiem, krwią i układem chłonnym, zaburzeniami układu immunologicznego, zaburzeniami oka, zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, zaburzeniami żołądkowymi i jelit, zaburzeniami wątroby i dróg żółciowych, zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej, zaburzeniami mięśniowo-szkieletowymi, zaburzeniami tkanki łącznej i kości, zaburzeniami nerek i dróg moczowych oraz zaburzeniami układu rozrodczego i piersi.

W badaniu Yoshida 2014 odnotowano, że powikłania wystąpiły u 29 osób i najczęściej związane były z zaburzeniami krążenia (19,2%). Pozostałymi powikłaniami były: obrzęki, skąpomocz, przetrwały przewód tętniczy, nadmierne owłosienie, hiperkalemia oraz zaburzenia wątroby.

Ograniczenia analizy

Najważniejszym ograniczeniem analizy jest fakt, że dla części wskazań nie udało się odnaleźć odpowiednich badań kwalifikujących się do włączenia do raportu, zaś dla pozostałych wskazań będących przedmiotem oceny odnalezione badania były głównie opisami przypadków lub seriami przypadków. Badania tego typu utrudniają wyciąganie wniosków o związku przyczynowym pomiędzy zastosowaną interwencją, a uzyskanymi wynikami.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników ma wpływ fakt iż jedyne badanie kliniczne z randomizacją dotyczące porównania stosowania diazoksydu i placebo u noworodków z hipoglikemią hiperinsulinemiczną (Balachandran 2018), było małoliczne, zaś sama publikacja dostępna była jedynie w formie *ang. accepted article*.

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 134 514 zł (3 x 44 838 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Koszt jednego opakowania został oszacowany na 589,40 zł w przypadku opakowania zawierającego 100 kapsułek po 100 mg oraz na 151,10 zł w przypadku opakowania zawierającego 100 kapsułek po 25 mg. Ze względu na indywidualny sposób dobierania dawki leku, niemożliwe jest oszacowanie miesięcznego kosztu leczenia jednego pacjenta.

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. 2017 poz. 1844 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.

Z informacji pochodzących z Ministerstwa Zdrowia, wynika, że produkt leczniczy Proglicem, w latach 2016-2017 sprowadzany w ilości:

- 719 opakowań w dawce 100 mg, op. 100 kaps. na łączną kwotę 423 778,60 zł netto;
- 524 opakowań w dawce 25 mg, op. 100 kaps. Na łączną kwotę 79 176,40 zł netto.

łącznie płatnik publiczny poniósł koszt w wysokości 502 995 zł netto. Średnia cena opakowania wyniosła za opakowanie z dawką 100 mg – 589,40 zł netto, natomiast za opakowanie z dawką 25 mg – 151,10 zł netto.

Z danych otrzymanych z Ministerstwa Zdrowia wynika, że w latach 2016-2017 najwięcej opakowań analizowanych produktów leczniczych sprowadzono dla pacjentów cierpiących na:

- Hipoglikemię hiperinsulinemiczną:
 - Dawka 100 mg – 204 opakowania na łączną kwotę 120 237,60 zł;
 - Dawka 25 mg – 421 opakowań na łączną kwotę 63 613,10 zł.
- Wyspiaki trzustki:
 - Dawka 100 mg – 407 opakowań na łączną kwotę 239,885, 80 zł;
 - Dawka 25 mg – 20 opakowań na łączną kwotę 3 022,00 zł.
- Hipoglikemia nieokreślona
 - Dawka 100 mg – 55 opakowań na łączną kwotę 32 417,00 zł;
 - Dawka 25 mg – 24 opakowania na łączną kwotę 3 626,40 zł.
- Zespół MEN2
 - Dawka 100 mg – 26 opakowań na łączną kwotę 15 324,40 zł.
- Zespół hipoglikemia-hiperamonemia:
 - Dawka 100 mg – 14 opakowań na łączną kwotę 8 251,60 zł;
 - Dawka 25 mg – 59 opakowań na łączną kwotę 8 914,90 zł.

Z uwagi na brak danych o populacjach docelowych w poszczególnych wskazaniach, niemożliwe jest oszacowanie wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Ograniczenia analizy

W przedstawionych kalkulacjach uwzględniono ceny netto, tym samym nie obrazują one pełnych kosztów związanych z terapią.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów 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 innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dla wskazań: hipoglikemia insulinemiczna, hipoglikemia nieokreślona, wyspiak trzustki (insulinoma) oraz zespołu Beckwitha-Wiedemanna:

- The Canadian Paediatric Society 2016 (CPS) – kanadyjskie;
- Queensland Clinical Guidelines 2013 (QCG) – australijskie;
- Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych 2017 (PSGN);
- Gut 2016 – polskie;
- Vienna Consensus Conference 2016 (Falconi 2016);
- French Endocrine Society 2013 (FES) – francuskie;
- Brioude 2018 - międzynarodowe.

Wytyczne CPS 2016 i QCG 2013, dotyczące postępowania w hipoglikemii insulinemicznej i nieokreślonej, zalecają na pierwszym miejscu podaż glukozy, a gdy ta nie przynosi efektu – rozważenie podania glukagonu. Następnie wskazują na możliwość zastosowania hydrokortyzonu, diazoksydu i oktreotydu. Wytyczne QCG 2013 wskazują również na możliwość podania diazoksydu z hydrochlorotiazylem oraz, że oktreotydu powinien być podany po niepowodzeniu terapii diazoksydem i glukozą.

Wytyczne dotyczące postępowania z insulinoma to PSGN 2017, Gut 2016, wytyczne Falconi 2016 i FES 2013.

Najnowsze polskie wytyczne wskazują, że leczenie farmakologiczne wyspiaka trzustki ma na celu przygotowanie chorych do zabiegu operacyjnego lub uzyskanie kontroli biochemicznej u pacjentów z nieoperacyjnym guzem przerzutowym. Wytyczne te wskazują na możliwość zastosowania diazoksydu jako leku skutecznego w kontrolowaniu objawów hipoglikemii. Według wytycznych diazoksyd służy do krótkoterminowego leczenia chorych z wyspiakiem trzustki, planowanych do operacji lub też do długoterminowego u pacjentów z guzem nieoperacyjnym. Można go stosować razem z hydrochlorotiazylem. Ponadto wytyczne te wskazują na możliwość stosowania werapamilu i fenytoiny do kontroli glikemii oraz analogów somatostatyny (SSA) – tj. oktreotydu i lanreotydu, które są skuteczne u 30-50% osób, ale mogą nasilać objawy hipoglikemii. Wytyczne wspominają też o możliwości zastosowania ewerolimusu i synytnibu w złośliwym wyspiaku trzustki. Kolejne wytyczne, polskie Gut 2016, oprócz opcji wymienionych w PSGN 2017, wskazują na możliwość zastosowania β -blokerów i glikokortykosteroidów.

Wytyczne Falconi 2016 i FES 2013 wskazują na podobne możliwości farmakologiczne do zastosowania w leczeniu wyspiaka trzustki tj. diazoksyd, SSA, ewerolimus, sunitynib (Falconi 2016). Dodatkowo wytyczne FES 2013 wskazują na możliwość zastosowania rapamycyny 2. W wytycznych francuskich FES 2013, podobnie jak w polskich PSGN 2017, wskazano, że postępowanie farmakologiczne może być wskazane w oczekiwaniu na zabieg lub w przypadku niemożności jego pełnego wykonania (choroba przerzutowa). Wytyczne FES 2013 podkreślają, że dowody na skuteczność diazoksydu pochodzą z małolicznych badań o słabej jakości.

W postępowaniu w zespole Beckwitha-Wiedemanna opisano jedno wytyczne Brioude 2018, dotyczące postępowania u noworodków. Jako możliwe opcje farmakologiczne wymieniono diazoksyd, SSA, syrolimus i GLP-1R.

Należy podkreślić, że opisane wytyczne opierają się na dowodach pochodzących z badań o słabej jakości.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne:

- Haute Autorite de Sante 2013 (HAS);
- Pharmacology and Therapeutics Advisory (PTAC) 2013 oraz PTAC z 2014 dotyczy innej postaci leku niż wnioskowana.

Rekomendacja francuskiej agencji rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Progllicem we wskazaniach: u niemowląt i dzieci: hipoglikemia z powodu przetrwałego hiperinsulinizmu, w szczególności rozpoczynająca się u niemowląt; hipoglikemia leucynowrażliwa; niektóre hipoglikemie występujące podczas glikogenez; dzieci i dorosłych: hipoglikemia hiperinsulinemiczna wywołana nowotworami trzustki lub nowotworami pozatrzustkowymi łagodnymi i złośliwymi. Wskazano w niej również, że Progllicem 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 Progllicemu we wskazaniu: hipoglikemia spowodowana hiperinsulinizmem.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 31.01.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLD.46434.588.2018.AK) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów: Progllicem (diazoxide), kapsułki á 25 mg oraz 100 mg we wskazaniach: hipoglikemia insulinemiczna, hipoglikemia nieokreślona, wyspiak trzustki, zespół hipoglikemia-hiperamonemia, zespół MEN2, zespół Beckwitha-Wiedemanna, hiperinsulinizm rodzinny, hipoglikemia leucynowrażliwa 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 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.), po otrzymaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 36/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Progllicem (diazoxide) we wskazaniach: hipoglikemia insulinemiczna, hipoglikemia nieokreślona, wyspiak trzustki, zespół hipoglikemia-hiperamonemia, zespół MEN2, zespół Beckwitha-Wiedemanna, hiperinsulinizm rodzinny, hipoglikemia leucynowrażliwa.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Progllicem (diazoxide) we wskazaniach: hipoglikemia insulinemiczna,

- hipoglikemia nieokreślona, wyspiak trzustki, zespół hipoglikemia-hiperamonemia, zespół MEN2, zespół Beckwitha-Wiedemanna, hiperinsulinizm rodzinny, hipoglikemia leucynowrażliwa
2. Raport nr OT.4311.5.2018 Proglycem (diazoxide) we wskazaniach: hipoglikemia insulinemiczna, hipoglikemia nieokreślona, wyspiak trzustki, zespół hipoglikemia-hiperamonemia, zespół MEN2, zespół Beckwitha-Wiedemanna, hiperinsulinizm rodzinny, hipoglikemia leucynowrażliwa