



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**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 dalszego  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.20.2021

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.5.2018)

Data ukończenia: 30.06.2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz.2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz.2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz.2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>7</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	7
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	8
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	10
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	14
3.5. Podsumowanie .....	16
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>17</b>
<b>5. Podsumowanie .....</b>	<b>18</b>
<b>6. Źródła.....</b>	<b>20</b>
<b>7. Załączniki.....</b>	<b>21</b>
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	21

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.5.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2018 (nr w BIP 27/2018) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 37/2018 (nr w BIP 27/2018) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej:

- Progllicem, Diazoxidum, kapsułki 25 mg;
- Progllicem, Diazoxidum, tabletki 100 mg;
- Progllicem, Diazoxidum, zawiesina doustna 50 mg/ml,

we wskazaniach:

- insulinoma (wyspiak trzustki);
- hipoglikemia hiperinsulinemiczna;
- hiperinsulinizm wrodzony<sup>1</sup>;
- hipoglikemia nieokreślona;
- zespół hipoglikemia – hiperamonemia;
- zespół MEN2;
- zespół Beckwitha-Wiedemanna;
- inne hipoglikemie.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Do pisma zlecającego nr PLD.45341.861.2021.2.SG dołączono zestawienie dotyczące refundacji w imporcie docelowym produktów leczniczych we wskazaniach wymienionych powyżej. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Zestawienie - refundacja w imporcie docelowym produktów leczniczych: Progllicem, Diazoxidum, kapsułki 25 mg, Progllicem, Diazoxidum, tabletki 100 mg oraz Progllicem, Diazoxidum, zawiesina doustna 50 mg/ml w roku 2020**

Produkt leczniczy	Wskazanie	Liczebność populacji: A – liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach B - liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze lub śsspż sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Progllicem, Diazoxidum, kapsułki 25 mg	Insulinoma	A=1 B=1	3	625,20	x
	hipoglikemia hiperinsulinemiczna	A=14 B=34	105	21 882,00	x
	hiperinsulinizm wrodzony	A=7 B=15	64	13 337,60	x
	hipoglikemia nieokreślona	A=1 B=2	18	3 751,20	x

<sup>1</sup> „hiperinsulinizm wrodzony” jest synonimem wymienionego w poprzednim zleceniu MZ (znak pisma : PLD.46434.588.2018.AK ) wskazania „hiperinsulinizm rodzinny” [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/027/REK/RP\\_37\\_2018.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/027/REK/RP_37_2018.pdf) (data dostępu: 28.06.2021 r.)

Produkt leczniczy	Wskazanie	Liczebność populacji: A – liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach B - liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze lub śsspz sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
	zespół hipoglikemia – hiperamonemia	A=2 B=5	11	2 292,40	x
	zespół MEN2	A=0 B=0	0	0	x
	zespół Beckwitha-Wiedemanna	A=0 B=0	0	0	x
<b>Proglicem, Diazoxidum, tabletki 100 mg</b>	Insulinoma	A=22 B=52	182	97 730,36	x
	hipoglikemia hiperinsulinemiczna	A=12 B=18	53	28 459,94	x
	hiperinsulinizm wrodzony	A=7 B=13	23	12 350,54	x
	hipoglikemia nieokreślona	A=6 B=16	44	23 627,12	x
	zespół hipoglikemia – hiperamonemia	A=2 B=5	10	5 369,80	x
	zespół MEN2	A=1 B=3	15	8 054,70	x
	zespół Beckwitha-Wiedemanna	A=1 B=1	1	536,98	x
<b>Proglicem, Diazoxidum, zawiesina doustna 50 mg/ml</b>	hiperinsulinizm wrodzony	A=1 B=1	1	56,10	x

Cena produktu leczniczego Proglicem, Diazoxidum, kapsułki 25 mg wynosi 208,40 zł za 100 kapsułek, produktu leczniczego Proglicem, Diazoxidum, tabletki 100 mg wynosi 536,98 zł za 100 tabletek natomiast produktu leczniczego Proglicem, Diazoxidum, zawiesina doustna 50 mg/ml wynosi 56,10 zł za 30 ml. Są to szacunkowe ceny netto sprzedaży leków do apteki, zawierające marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportów ZSMOPL z 2020 r.).

## 2. Rekomendacje kliniczne

W 18.06.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku.

W celu aktualizacji wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE), <https://www.ptendo.org.pl/>,
- Canadian Paediatric Society (CPS), <https://www.cps.ca/en/>,
- Queensland Health, <https://www.health.qld.gov.au/qcg/publications>,
- European Society of Endocrinology, <https://www.eso-hormones.org/>,
- Endocrine Society, <https://www.endocrine.org/>,
- American Diabetes Association, <https://www.diabetes.org/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: "Hyperinsulinism guidelines", "Beckwith-Wiedemann Syndrome guidelines", "Multiple Endocrine Neoplasia guidelines", "Insulinoma guidelines", "Hypoglycemia guidelines", "Hyperammonemia guidelines".

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Queensland Clinical Guidelines, 2021 (Australia)	Wytyczne dotyczą postępowania w hipoglikemii noworodków. W przypadku ciężkiej, utrzymującej się lub nawracającej hipoglikemii, gdy glukoza podawana we wlewie dożylnym nie normalizuje glikemii należy rozważyć: - <u>glukagon</u> , - <u>hydrokortyzon</u> , - <u>diazoksyd</u> – po konsultacji z endokrynologiem dziecięcym. Początkowo 5 mg/kg 2xdziennie dożylnie lub doustnie. Potem należy dostosować dawkę do odpowiedzi klinicznej (dawka podtrzymująca 1,5-3 mg/kg/dawkę, 2-3xdziennie; maksymalnie 7 mg/kg/dawkę, 3xdziennie). Należy unikać drogi dożylnej, jeśli jest to możliwe i monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W przypadku przedłużonej podaży należy monitorować miano białych krwinek, wzrost i rozwój kości. Wytyczne wskazują na możliwość podania z hydrochlorotiazylem - <u>oktreotyd</u> – w przypadku utrzymującej się hipoglikemii hiperinsulinemicznej nieodpowiadającej na podanie diazoksydu i glukozy.
CPS 2019 (Kanada)	Wytyczne dotyczą m.in. postępowania z noworodkami z ryzykiem hipoglikemii. W przypadku objawowej hipoglikemii, szczególnie z objawami neurologicznymi, zaleca się: - szybki <u>dożylny wlew glukozy</u> , - w przypadku niepowodzenia po dożylnej podaży glukozy w utrzymaniu glikemii na odpowiednim poziomie lub gdy wymagane jest szczególnie wysokie tempo podawania glukozy (>10 mg/kg/min), rozważyć dalszą diagnostykę, skierowanie do specjalisty, i/lub inny rodzaj interwencji farmakologicznej (np. podawany <u>dożylnie glukagon</u> ). Alternatywne terapie w początkowym leczeniu hipoglikemii to <u>hydrokortyzon</u> , <u>diazoksyd</u> i <u>oktreotyd</u> jednak dane na poparcie ich stosowania we wstępnym leczeniu hipoglikemii są ograniczone.
ESMO 2020 (Europa)	Insulinoma – wyspiak trzustki - fragment dotyczący leczenia objawowego. Diazoksyd jest wartościowy w leczeniu wyspiaka trzustki z przerzutami, ponieważ hamuje wydzielanie insuliny przez komórki nowotworowe.

Skróty: CPS - Canadian Paediatric Society, ESMO - European Society for Medical Oncology

W ramach aktualizacji poprzedniego wyszukiwania odnaleziono 3 nowe wytyczne, w tym 2 aktualizacje poprzednich wytycznych dotyczących postępowania w hipoglikemii noworodków (Queensland Clinical Guidelines 2021, CPS 2019). Aktualizacje nie zawierają zmian w stosunku do poprzednich wytycznych jeśli chodzi o leczenie ciężkiej, objawowej hipoglikemii i diazoksyd jest wymieniany jako opcja terapeutyczna w tych przypadkach.

Dodatkowo, odnaleziono wytyczne ESMO 2020, w których stosowanie diazoksydu jest wymieniane jako opcja leczenia objawowego wyspiaka trzustki.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających diazoksyd w leczeniu wyspiaka trzustki (insulinoma); hipoglikemii hiperinsulinemicznej; hiperinsulinizmu wrodzonego; hipoglikemii nieokreślonej; zespołu hipoglikemia – hiperamonemia; zespołu MEN2; zespołu Beckwitha-Wiedemanna; innych hipoglikemii. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.06.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 19.03.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.5.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy.

**Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do niniejszego opracowania**

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Osoby z następującymi jednostkami chorobowymi: - insulinoma; - hipoglikemia hiperinsulinemiczna; - hiperinsulinizm wrodzony; - hipoglikemia nieokreślona; - zespół hipoglikemia – hiperamonemia; - zespół MEN2; - zespół Beckwitha-Wiedemanna; - inne hipoglikemie.	Zdrowi ochotnicy
<b>Interwencja</b>	Diazoksyd podawany doustnie lub wtedy, kiedy nie określono drogi podania	Diazoksyd w innej formacji
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono	Nie ograniczono
<b>Punkty końcowe</b>	Jakiegokolwiek punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Nie ograniczono
<b>Typ badań</b>	Nie ograniczono, minimum 70 pacjentów biorących udział w badaniu*	Publikacje pogładowe
<b>Inne</b>	Badania, dla których dostępny był pełny tekst publikacji Badania w języku polskim i angielskim	Publikacje, dla których nie był dostępny abstrakt Abstrakty konferencyjne Publikacje, dla których nie udało się uzyskać dostępu do pełnego tekstu

\*próg po wstępnej analizie materiału zdefiniowanego w scopingu

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1 do niniejszego opracowania.

### 3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono:

- 1 przegląd systematyczny 6 badań kohortowych z metaanalizą dotyczący dzieci z hipoglikemią hiperinsulinemiczną
  - **Chen 2021**
- 4 badania pierwotne, retrospektywne, bez grupy kontrolnej, w tym:
  - 3 badania dotyczące populacji dzieci z hipoglikemią hiperinsulinemiczną (wrodzonym hiperinsulinizmem):
    - **Xu 2021,**
    - **Chen 2019,**
    - **Männistö 2020**
  - 1 badanie dotyczące populacji dorosłych pacjentów z wyspiakiem trzustki (insulinoma):
    - **Peltola 2018.**

**Tabela 4. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>Chen 2021</i>  <u>Źródło finansowania:</u>            Autorzy nie otrzymali dodatkowego wynagrodzenia za badanie</p>	<p>Przegląd systematyczny przeprowadzony w styczniu 2021 r. w bazach: PubMed/MEDLINE, Embase i Cochrane.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania kohortowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwie diazoksydu w leczeniu hipoglikemii hiperinsulinemicznej u dzieci<sup>2</sup>;</li> <li>- badania opisujące kliniczne punkty końcowe, takie jak odsetek odpowiedzi i powikłania;</li> <li>- opracowania opublikowane z pełnym tekstem;</li> <li>- jeśli więcej niż jedno badanie zostało opublikowane przy użyciu tej samej serii przypadków, wybierano badania o największej liczebności próby.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania eksperymentalne modeli zwierzęcych lub linii komórkowych;</li> <li>- podobne badania obejmujące te same grupy pacjentów;</li> <li>- streszczenie lub nieodpowiednie typy publikacji, takie jak recenzje, wytyczne lub opisy przypadków.</li> </ul> <p>Nie stosowano ograniczeń co do języka publikacji. Dwóch badaczy niezależnie oceniali kwalifikowalność każdego badania i rozwiązało wszelkie różnice poprzez dyskusję.</p>	<p>- klinicznie istotne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie</li> <li>• obrzęk</li> <li>• zatrzymanie płynów</li> <li>• objawy ze strony układu pokarmowego</li> <li>• nadmierne owłosienie</li> <li>• neutropenia</li> <li>• nadciśnienie płucne</li> <li>• trombocytopenia</li> </ul>
<p><i>Xu 2021</i>  <u>Źródło finansowania:</u>            Beijing Municipal Science &amp; Technology Commission, No. Z141107002514142. Baoding Selffinancing Project of Science and Technology Plan, No. 1951ZF076</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jednośrodkowe (Beijing Children's Hospital) od 01.2006 do 12.2017</li> <li>- obserwacyjne</li> <li>- retrospektywne</li> <li>- follow-up – od 2 do 9 lat po wypisie ze szpitala</li> <li>• 153 pacjentów było leczonych diazoksydem w dawce 5 mg/kg/d podawanym 2 lub 3 razy dziennie. Dawka była stopniowo zwiększana zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta aż do dawki maksymalnej</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dzieci z wrodzonym hiperinsulinizmem</li> <li>- hiperinsulinemia (insulina w osoczu &gt;2 µIU/ml),</li> <li>- hipolipidemia (wolne kwasy tłuszczowe w osoczu &lt;1,5 mmol/l),</li> <li>- hipoketonemia (kwas β-hydroksymasłowy w surowicy &lt;2,0 mmol/l)</li> <li>- zmiany stężenia glukozy we krwi &gt;30 mg/dl podczas testu z glukogেনem</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>            200 (w tym 92 pacjentów ze spontaniczną remisją i 108 bez spontanicznej remisji)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- remisja spontaniczna (hipoglikemii definiowano jako utrzymywanie się stężenia glukozy we krwi na poziomie ≥60 mg/dl przez co najmniej 3 miesiące bez leczenia lub po odstawieniu leków. Spontaniczna remisja była potwierdzana przez test na czczo.)</li> <li>- skuteczność leczenia diazoksydem i oktreotydem (leczenie diazoksydem i oktreotydem uznawano za nieskuteczne, gdy stosowano maksymalną dawkę leku przez 5 dni, a poziom glukozy we krwi</li> </ul>

<sup>2</sup> Nie opisano populacji pediatrycznej w kryteriach włączenia, ale w opisie wyników wymieniono brak wyników dla populacji dziecięcej jako kryterium wyłączenia.



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>15 mg/kg/d. Kiedy stężenie glukozy we krwi wracało do prawidłowych wartości, dawka diazoksydu była stopniowo zmniejszana i podawanie leku mogło być zakończone.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>41 pacjentów było leczonych oktreotydem w dawce 5 mg/kg/d wstrzykiwanym podskórnym 3-4 razy dziennie. Dawka była dostosowywana do stężenia glukozy pacjenta. Maksymalna dawka oktreotydu to 20 mg/kg/d.</li> </ul>	<p>- 153 pacjentów (w tym 65/92 ze spontaniczną remisją i 88/108 bez spontanicznej remisji) przyjmowało diazoksyd</p> <p>- 41 pacjentów (w tym 12/65 ze spontaniczną remisją, u których nie powiodło się leczenie diazoksydem i 29/108 bez spontanicznej remisji) przyjmowało oktreotydy</p>	<p>na czczo nie utrzymał się powyżej 70 mg/dl)</p>
<p><i>Chen 2019</i> <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Badanie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe (4 ośrodki w Wielkiej Brytanii),</li> <li>- kohortowe</li> <li>- retrospektywne</li> <li>- interwencja: diazoksyd</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dzieci z wrodzoną hipoglikemią hiperinsulinemiczną</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> 177</p>	<p>- występowanie nadciśnienia płucnego</p>
<p><i>Männistö 2020</i> <u>Źródło finansowania:</u> Academy of Finland, the Foundation for Pediatric Research, the Finnish Cultural Foundation, North Savo Regional Fund, VTR grant from the Kuopio University Hospital, the Paivikki and Sakari Sohlberg Foundation.</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- retrospektywna analiza rejestru pacjentów (5 szpitali uniwersyteckich i 14 szpitali centralnych, Finlandia)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjentów identyfikowano na podstawie diagnozy: „inna” lub „nieokreślona hipoglikemia”, w tym hiperinsulinizm,</li> <li>- rozpoznanie hiperinsulinizmu odbywało się na podstawie wyników badań diagnostycznych przedłużającej się lub nawracającej hipoglikemii oraz objawów nieprawidłowego wydzielania insuliny,</li> <li>- włączano jedynie pacjentów wymagających leczenia hiperinsulinizmu (diazoksyd i oktreotydy)</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> 153</p>	<p>- odpowiedź na leczenie diazoksydem definiowana jako brak objawów u dziecka z prawidłowym poziomem glukozy we krwi i brak konieczności podawania dożylnego wlewu glukozy.</p>
<p><i>Peltola 2018</i> <u>Źródło finansowania:</u> Competitive Research Funding of the Special Responsibility Area of Tampere University Hospital, Finnish Medical Foundation.</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- retrospektywna analiza rejestru pacjentów (5 szpitali uniwersyteckich i Fiński Rejestr Nowotworów, Finlandia),</li> <li>- mediana follow-up: 1 (0-31) lat</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci <math>\geq 18</math> r.ż. z diagnozą wyspiaka trzustki (insulinoma)</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> 79, w tym: 47 (59%) stosowało diazoksyd 10 (13%) stosowało analogi somatostatyny 4 (5%) stosowało obydwa leki</p>	<p>- pożądana odpowiedź na leczenie (brak objawów i/lub poprawa stężenia glukozy w osoczu)</p>

### 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Chen 2021

##### Metodyka badania

Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono 6 badań obejmujących 1142 dzieci z hipoglikemią hiperinsulinemiczną opublikowanych do stycznia 2021 roku.

##### Wyniki

Poniżej zamieszczono charakterystykę badań włączonych do przeglądu. Dla wszystkich opisanych w metaanalizie badań stwierdzono istotną heterogenność, do syntezy ilościowej zastosowano więc analizę efektów losowych.

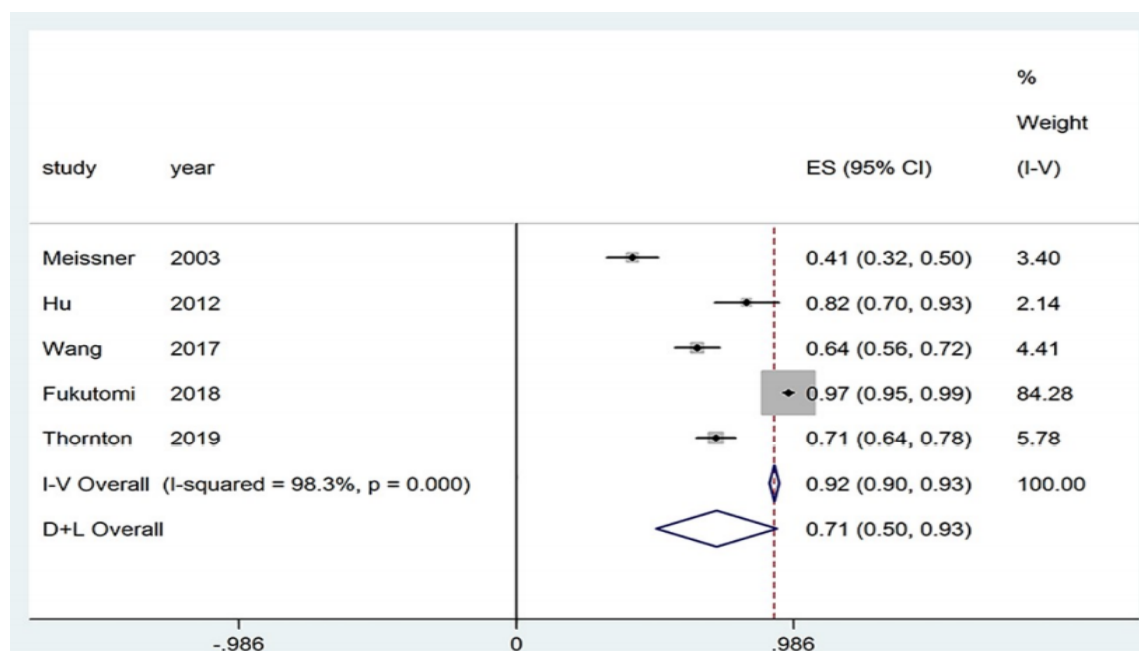
**Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego z metaanalizą Chen 2021**

Authors/Year of publication	Country	Male (%)	Age	Birth Weight (g)	Diazoxide (mg/(kg · day))	Number of patients	Study design	Follow-up	Outcomes assessed
Meissner/2003 [12]	Germany	52.6	1 D –17 Y	3670	15	114	Retrospective cohort	6.6Y	Respond to diazoxide
Hu/2012 [13]	China	68.2	1 D–2 Y	2200 –5100	5–15	44	Retrospective cohort	NA	Respond to diazoxide, Fluid retention, Gastrointestinal reaction, Hypertrichosis
Wang/2017 [14]	China	55.1	NA	1900 –5800	NA	140	Retrospective case	NA	Respond to diazoxide
Fukutomi/2018 [15]	Japan	61.2	0 M –15 Y	NA	0.3–17.4	384	Special survey	7Y	Respond to diazoxide, Pulmonary hypertension, Edema, Thrombocytopenia, Fluid retention, Gastrointestinal reaction, Hypertrichosis
Herrera/2018 [16]	USA	56.3	8–161 D	2350 –3700	10–15	295	Retrospective cohort	NA	Neutropenia, Pulmonary hypertension, Edema, Thrombocytopenia
Thornton/2019 [17]	USA	58.8	1 D –17 Y	580–6600	2–12	165	Retrospective cohort	NA	Respond to diazoxide, Neutropenia, Pulmonary hypertension

Skróty: D – ang. Day – dzień; Y – ang. year – rok; NA – ang. not available – niedostępne.

#### Skuteczność

Odpowiedź na leczenie była punktem końcowym ocenianym w 5 badaniach włączonych do przeglądu. Łączny odsetek pacjentów, którzy odpowiadali na diazoksyd, wyniósł 71% (95% CI: 50%; 93%,  $p < 0,001$ ) (Rysunek 1).



Rysunek 1. Skuteczność diazoksydu u pacjentów z hipoglikemią hiperinsulinemiczną (Chen 2021)

#### Bezpieczeństwo

Obrzęk był punktem końcowym ocenianym w 2 badaniach włączonych do przeglądu. Łączny odsetek pacjentów, u których wystąpił obrzęk wyniósł 11% (95% CI: 0; 22) (Rysunek 2A).

Zatrzymanie płynów było punktem końcowym ocenianym w 2 badaniach włączonych do przeglądu. Łączny odsetek pacjentów, u których wystąpiło zatrzymanie płynów wyniósł 20% (95% CI: -18 do 59) (Rysunek 2B).

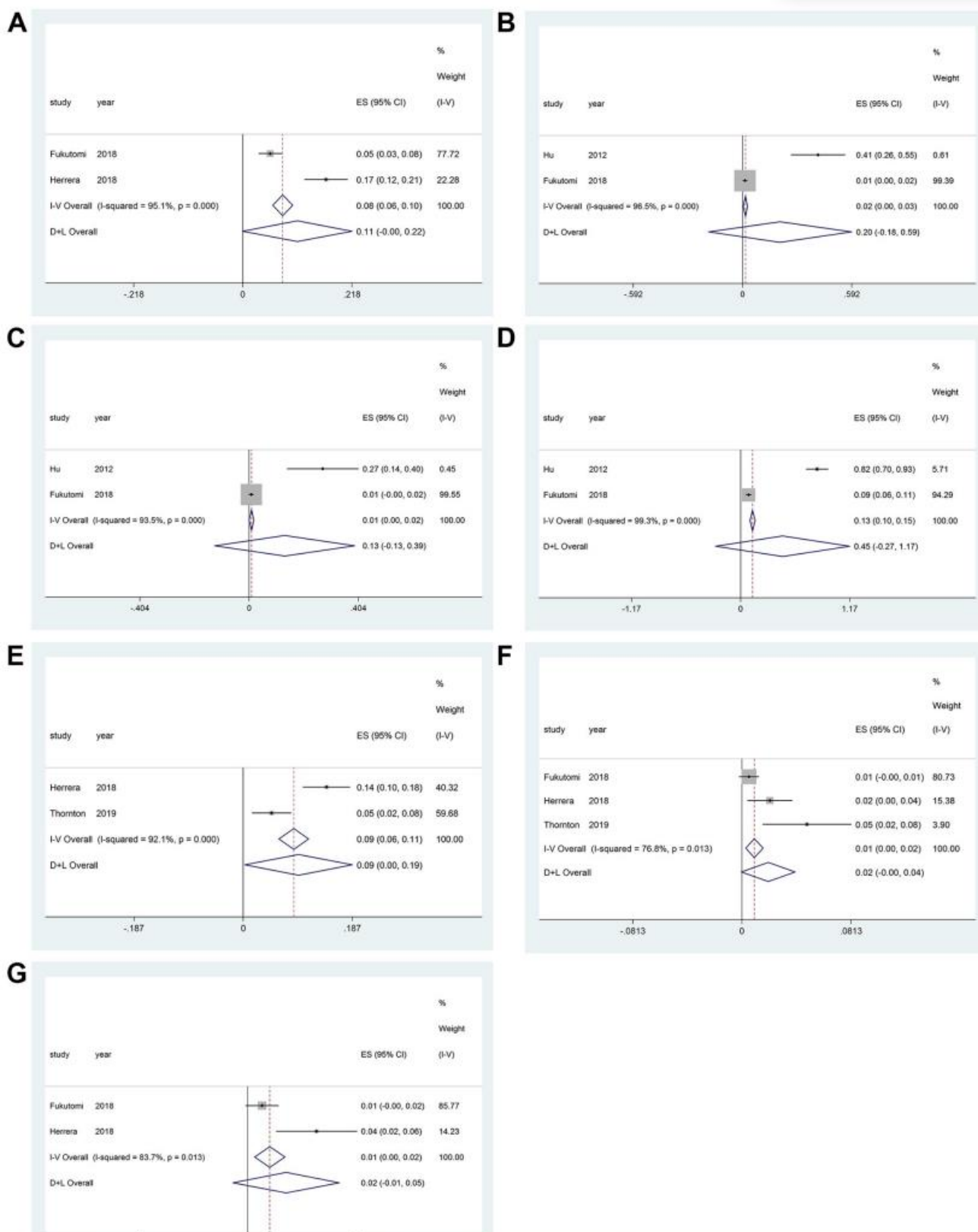
Objawy ze strony układu pokarmowego były punktem końcowym ocenianym w 2 badaniach włączonych do przeglądu. Łączny odsetek pacjentów, u których wystąpiły objawy ze strony układu pokarmowego wyniósł 13% (95% CI: -13 do 39) (Rysunek 2C).

Nadmierne owłosienie było punktem końcowym ocenianym w 2 badaniach włączonych do przeglądu. Łączny odsetek pacjentów, u których wystąpiło nadmierne owłosienie wyniósł 45% (95% CI: -27 do 117) (Rysunek 2D).

Neutropenia była punktem końcowym ocenianym w 2 badaniach włączonych do przeglądu. Łączny odsetek pacjentów, u których wystąpiła neutropenia wyniósł 9% (95% CI: 0-19) (Rysunek 2E).

Nadciśnienie płucne było punktem końcowym ocenianym w 3 badaniach włączonych do przeglądu. Łączny odsetek pacjentów, u których wystąpiło nadciśnienie płucne wyniósł 2% (95% CI: 0; 4) (Rysunek 2F).

Trombocytopenia była punktem końcowym ocenianym w 2 badaniach włączonych do przeglądu. Łączny odsetek pacjentów, u których wystąpiła trombocytopenia wyniósł 2% (95% CI: -1 do 5) (Rysunek 2G).



Rysunek 2. Bezpieczeństwo diazoksydu u pacjentów z hipoglikemią hiperinsulinemiczną. (A) obrzęk; (B) zatrzymanie płynów; (C) objawy ze strony układu pokarmowego; (D) nadmierne owłosienie; (E) neutropenia; (F) nadciśnienie płucne; i (G) małopłytkowość (Chen 2021)

**Xu 2021**Metodyka badania

Do badania włączono 200 pacjentów (w tym 92 pacjentów ze spontaniczną remisją, 108 pacjentów bez spontanicznej remisji) leczonych między 01.2003 a 12.2007 w Beijing Children's Hospital. Głównym celem badania wg autorów publikacji 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.

Wyniki

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 oktreotydy 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**Metodyka badania

Do badania włączono 177 dzieci leczonych diazoksydem między 01.2010 a 03.2018 w czterech ośrodkach na terenie Wielkiej Brytanii.

Wyniki

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**Metodyka badania

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.

Wyniki

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

**Peltola 2018**Metodyka badania

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.

Wyniki

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

### 3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Informacje na podstawie ChPL

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Progllicem pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego przekazanej przez firmę MSD na potrzeby opracowania raportu nr AOTM-OT-431-5/2013.

**Tabela 6. Zestawienie działań niepożądanych leku Progllicem na podstawie ChPL**

<b>Zaburzenia ogólne i zaburzenia w miejscu podania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ból w klatce piersiowej</li> <li>- Gorączka</li> <li>- Złe samopoczucie</li> <li>- Osłabienie</li> <li>- Bóle głowy</li> <li>- Reakcje alergiczne</li> </ul>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Niepokój</li> <li>- Zawroty głowy</li> <li>- Bezsenna</li> <li>- Zapalenie wielonerwowe</li> <li>- Parestezje</li> <li>- Zaburzenia pozapiramidowe</li> </ul>
<b>Metabolizm i odżywianie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anoreksja</li> <li>- Cukrzycowa kwasica ketonowa (poważne)</li> <li>- Hiperosmolarna śpiączka nieketonowa (poważne)</li> <li>- Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy</li> <li>- Hiperglikemia</li> <li>- Cukromocz</li> <li>- Ostre zapalenie trzustki</li> <li>- Martwica trzustki</li> </ul>
<b>Krew i układ chłonny</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombocytopenia - z plamicą lub bez</li> <li>- Neutropenia</li> <li>- Leukopenia</li> <li>- Eozynofilia</li> <li>- Zmniejszone stężenie hemoglobiny lub zmniejszenie hematokrytu</li> <li>- Nadmierne krwawienie</li> </ul>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limfadenopatia</li> <li>- Niski poziom immunoglobuliny typu IgG</li> </ul>
<b>Zaburzenia oka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tymczasowa zaćma</li> <li>- Krwotok podspojówkowy</li> <li>- Mroczek pierścieniowy</li> <li>- Niewyraźne widzenie</li> <li>- Podwójne widzenie</li> <li>- Łzawienie</li> </ul>
<b>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Niedociśnienie</li> <li>- Tachykardia</li> <li>- Palpitacje</li> <li>- Przejściowe nadciśnienie</li> <li>- Kardiomiopatia</li> <li>- Niewydolność serca</li> </ul>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nudności</li> <li>- Wymioty</li> <li>- Ból brzucha</li> <li>- Niedrożność jelit</li> <li>- Biegunka</li> <li>- Przejściowa utrata smaku</li> </ul>
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zwiększenie aktywności <b>transaminazy</b> glutaminowo-szczawianowej w surowicy</li> <li>- Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej</li> </ul>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Owłosienie typu Lanugo, zwłaszcza kobiet i dzieci,</li> <li>- Zapalenie skóry Monilia</li> <li>- Liszaj</li> <li>- Rzedzące włosy na skroniach</li> <li>- Zacerwienie skóry</li> <li>- Świąd</li> </ul>

	- Łysienie u dzieci matek otrzymujących długotrwałe leczenie diazoksydem podczas ciąży
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</b>	- Zaawansowane starzenie się kości - Dna moczanowa
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	- Azotemia - Niski klirens kreatyniny - Zatrzymywanie sodu i wody (czasami poważne) - Odwracalny zespół nerczycowy - Niski poziom wydalania moczu - Krwiomocz - Albuminuria
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	- Mleketok - Powiększone guzki piersi (nieokreślony)

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, należy pamiętać:

- Hiperglikemia lub cukromocz mogą wymagać zmniejszenia dawki, aby zapobiec kwasicy ketonowej lub hiperosmotycznej śpiączce.
- Trombocytopenia z plamicą lub bez, może być powodem do przerwania leczenia.
- Neutropenia jest przemijająca i nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem infekcji, i zwykle nie uzasadnia przerwania leczenia.

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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 długotrwałe wymagana jest również ścisła obserwacja poziomu glukozy i ketonów w drogach moczowych. Istnieją doniesienia o kwasicy ketonowej i hiperosmolarniej 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 benzotiadazy, 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 Progllicem u pacjentów z istniejącą hipokaliemią zwiększa działanie hiperlikemiczne 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.

### 3.5. Podsumowanie

Do niniejszego opracowania włączono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący dzieci z hipoglikemią hiperinsulinomiczną oraz 4 badania pierwotne, retrospektywne, bez grupy kontrolnej. W tym 3 badania dotyczące populacji dzieci z hipoglikemią hiperinsulinomiczną (wrodzonym hiperinsulinizmem) oraz 1 badanie dotyczące populacji pacjentów z wyspiakiem trzustki (insulinoma).

Zarówno badania włączone do przeglądu systematycznego Chen 2021 jak i odnalezione badania pierwotne były badaniami o niskiej jakości, retrospektywnymi, bez grupy kontrolnej co stanowi ograniczenie analizy jest jednak charakterystyczne dla chorób rzadkich.

Wyniki badań włączonych do niniejszego opracowania są zbieżne z wynikami przedstawionymi w poprzednim raporcie Agencji.

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla następujących wskazań:

- hipoglikemia nieokreślona;
- zespół hipoglikemia – hiperamonemia;
- zespół MEN2;
- zespół Beckwitha-Wiedemanna;
- inne hipoglikemie.



## **4. Opinie ekspertów klinicznych**

Analicyści Agencji nie zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie.

## 5. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.5.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2018 (nr w BIP 27/2018) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 37/2018 (nr w BIP 27/2018) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej:

- Progllicem, Diazoxidum, kapsułki 25 mg;
- Progllicem, Diazoxidum, tabletki 100 mg;
- Progllicem, 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.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

### Rekomendacje kliniczne

W ramach aktualizacji poprzedniego wyszukiwania odnaleziono 3 nowe wytyczne, w tym 2 aktualizacje poprzednich wytycznych dotyczących postępowania w hipoglikemii noworodków (Queensland Clinical Guidelines 2021, CPS 2019). Aktualizacje nie zawierają zmian w stosunku do poprzednich wytycznych jeśli chodzi o leczenie ciężkiej, objawowej hipoglikemii i diazoksyd jest wymieniany jako opcja terapeutyczna w tych przypadkach.

Dodatkowo odnaleziono wytyczne ESMO 2020, w których stosowanie diazoksydu jest wymieniane jako opcja leczenia objawowego wyspiaka trzustki.

### Wskazanie dowodów naukowych

**Chen 2021** - przegląd systematyczny z meta analizą – populacja dzieci z hipoglikemią hiperinsulinemiczną

#### *Skuteczność*

Odpowiedź na leczenie była punktem końcowym ocenianym w 5 badaniach włączonych do przeglądu. Łączny odsetek pacjentów, którzy odpowiadali na diazoksyd, wyniósł 71% (95% CI: 50%; 93%,  $p < 0,001$ ).

#### *Bezpieczeństwo*

Obrzęk był punktem końcowym ocenianym w 2 badaniach włączonych do przeglądu. Łączny odsetek pacjentów, u których wystąpił obrzęk wyniósł 11% (95% CI: 0; 22).

Zatrzymanie płynów było punktem końcowym ocenianym w 2 badaniach włączonych do przeglądu. Łączny odsetek pacjentów, u których wystąpiło zatrzymanie płynów wyniósł 20% (95% CI: -18 do 59).

Objawy ze strony układu pokarmowego były punktem końcowym ocenianym w 2 badaniach włączonych do przeglądu. Łączny odsetek pacjentów, u których wystąpiły objawy ze strony układu pokarmowego wyniósł 13% (95% CI: -13 do 39).

Nadmierne owłosienie było punktem końcowym ocenianym w 2 badaniach włączonych do przeglądu. Łączny odsetek pacjentów, u których wystąpiło nadmierne owłosienie wyniósł 45% (95% CI: -27 do 117).

Neutropenia była punktem końcowym ocenianym w 2 badaniach włączonych do przeglądu. Łączny odsetek pacjentów, u których wystąpiła neutropenia wyniósł 9% (95% CI: 0; 19).

Nadciśnienie płucne było punktem końcowym ocenianym w 3 badaniach włączonych do przeglądu. Łączny odsetek pacjentów, u których wystąpiło nadciśnienie płucne wyniósł 2% (95% CI: 0; 4).

Trombocytopenia była punktem końcowym ocenianym w 2 badaniach włączonych do przeglądu. Łączny odsetek pacjentów, u których wystąpiła trombocytopenia wyniósł 2% (95% CI: -1 do 5).

**Peltola 2018** - retrospektywna analiza rejestru pacjentów chorujących na wyspiaka trzustki (insulinoma)

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

**Komentarz Analityków**

Wyniki badań włączonych do niniejszego opracowania są zbieżne z wynikami przedstawionymi w poprzednim raporcie Agencji.

## 6. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Chen 2019** Chen, Suet Ching, Antonia Dastamani, Donatella Pintus, Daphne Yau, Sommayya Aftab, Louise Bath, Craig Swinburne, i in. 2019. „Diazoxide-Induced Pulmonary Hypertension in Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia: Recommendations from a Multicentre Study in the United Kingdom.” *Clinical Endocrinology* 91 (6): 770–75. <https://doi.org/10.1111/cen.14096>.
- Chen 2021** Chen, Xiaohong, Lifang Feng, Hui Yao, Luhong Yang, i Yuan Qin. 2021. „Efficacy and Safety of Diazoxide for Treating Hyperinsulinemic Hypoglycemia: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *PLoS One* 16 (2): e0246463. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246463>.
- Männistö 2020** Männistö, Jonna M. E., Maleeha Maria, Joose Raivo, Teemu Kuulasmaa, Timo Otonkoski, Hanna Huopio, i Markku Laakso. 2020. „Clinical and Genetic Characterization of 153 Patients with Persistent or Transient Congenital Hyperinsulinism.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 105 (4). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz271>.
- Peltola 2018** Peltola, Elina, Paivi Hannula, Saara Metso, Ulla Kiviniemi, Pia Jaatinen, Heini Huhtala, Martine Vornanen, i in. 2018. „Characteristics and Outcomes of 79 Patients with an Insulinoma: A Nationwide Retrospective Study in Finland”. *International Journal of Endocrinology* 2018 ((Peltola, Laukkanen, Jaatinen) Faculty of Medicine and Life Sciences, University of Tampere, Finland): 2059481. <https://doi.org/10.1155/2018/2059481>.
- Xu 2021** Xu, Zi-di, Pei-Pei Hui, Wei Zhang, Qiao Zeng, Lin Zhang, Min Liu, Jie Yan, Yu-Jun Wu, i Yan-Mei Sang. 2021. „Analysis of Clinical and Genetic Characteristics of Chinese Children with Congenital Hyperinsulinemia That Is Spontaneously Relieved.” *Endocrine* 72 (1): 116–23. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02585-x>.

### Rekomendacje kliniczne

- Queensland Clinical Guidelines, 2021 (Australia)** Queensland Clinical Guidelines. Hypoglycaemia-newborn. Guideline No. MN19.8-V9-R24. Queensland Health. 2019. Available from: <http://www.health.qld.gov.au/qcg>
- ESMO 2020** Pavel, M., K. Oberg, M. Falconi, E.P. Krenning, A. Sundin, A. Perren, i A. Berruti. „Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up”. *Annals of Oncology* 31, nr 7 (2020): 844–60. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304>.
- CPS 2019** Narvey, Michael R, i Seth D Marks. „The screening and management of newborns at risk for low blood glucose”. *Paediatrics & Child Health* 24, nr 8 (9 grudzień 2019): 536–44. <https://doi.org/10.1093/pch/pxz134>.

### Pozostałe publikacje

- OT.4311.5.2018** Progllicem (diazoxide) we wskazaniach: hipoglikemia insulinemiczna, hipoglikemia nieokreślona, wyspiak trzustki, zespół hipoglikemia-hiperamonemia, zespół MEN2, zespół Beckwitha-Wiedemanna, hiperinsulinizm rodzinny, hipoglikemia leucyno wrażliwa. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. 5 kwietnia 2018.

## 7. Załączniki

### 7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

**Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 14.06.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 19.03.2018 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#25	Search: #4 and #21 Filters: English, Polish, from 2018/3/19 - 2021/6/14 Sort by: Most Recent	133
#24	Search: #4 and #21 Filters: English, from 2018/3/19 - 2021/6/14 Sort by: Most Recent	133
#23	Search: #4 and #21 Filters: from 2018/3/19 - 2021/6/14 Sort by: Most Recent	138
#22	Search: #4 and #21 Sort by: Most Recent	1064
#21	Search: #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 Sort by: Most Recent	162 360
#20	Search: Hyperinsulinism[Title/Abstract] OR Hyperinsulinemia[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	15 396
#19	Search: "Hyperinsulinism"[Mesh] Sort by: Most Recent	93 959
#18	Search: "Beckwith-Wiedemann Syndrome"[Title/Abstract] OR WBS[Title/Abstract] OR Beckwith\$Wiedemann[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	2 684
#17	Search: "Beckwith-Wiedemann Syndrome"[Mesh] Sort by: Most Recent	1 141
#16	Search: men2[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	542
#15	Search: "endocrine multiple"[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	1
#14	Search: "Endocrine Adenomatosis"[Title/Abstract] OR "Endocrine Adenomatosis"[Title/Abstract] OR "Endocrine Adenopathies"[Title/Abstract] OR "Endocrine Adenopathy"[Title/Abstract] OR "Endocrine Neoplasia"[Title/Abstract] OR "Endocrine Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Familial Endocrine"[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	6 279
#13	Search: "Multiple Endocrine"[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	6 519
#12	Search: "Multiple Endocrine Neoplasia"[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	5 554
#11	Search: "Multiple Endocrine Neoplasia"[Mesh] Sort by: Most Recent	5 387
#10	Search: Hyperammonemia[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	3 473
#9	Search: "Hyperammonemia"[Mesh] Sort by: Most Recent	1 676
#8	Search: "Insulinomas"[Title/Abstract] OR "Adenoma, beta-Cell"[Title/Abstract] OR "Adenoma, beta Cell"[Title/Abstract] OR "Adenomas, beta-Cell"[Title/Abstract] OR "beta-Cell Adenoma"[Title/Abstract] OR "beta-Cell Adenomas"[Title/Abstract] OR "Insuloma"[Title/Abstract] OR "Insulomas"[Title/Abstract] OR "beta-Cell Tumor"[Title/Abstract] OR "Tumor, beta-Cell"[Title/Abstract] OR "Tumors, beta-Cell"[Title/Abstract] OR "beta Cell Tumor"[Title/Abstract] OR "beta-Cell Tumors"[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	2 022
#7	Search: "Insulinoma"[Mesh] Sort by: Most Recent	4 635
#6	Search: Hypoglycemia[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	31 905
#5	Search: "Hypoglycemia"[Mesh] Sort by: Most Recent	29 115
#4	Search: #1 or #2 or #3 Sort by: Most Recent	4 191
#3	Search: proglipem[Title/Abstract] OR proglicem[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	2
#2	Search: Diazoxid*[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	3 440
#1	Search: "Diazoxide"[Mesh] Sort by: Most Recent	2 789

**Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 14.06.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 19.03.2018 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	diazoxide.ab,kw,ti.	3296
2	exp diazoxide/	5078
3	exp Beckwith Wiedemann syndrome/	2300

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
4	(Beckwith\$Wiedeman* or syndrome EMG or EMG syndrome or MEN\$2).ab,kw,ti.	697648
5	exp insulinoma/	6445
6	(insulinoma or insuloma or b islet cell tumo\$r or langerhans islet tumo\$r or hypoglyc\$emic tumo\$r or insuline producing tumo\$r).ab,kw,ti.	6130
7	exp hypoglycemia/	71695
8	hypoglyc\$emia.ab,kw,ti.	38927
9	exp hyperammonemia/	5950
10	hyperammon\$emia.ab,kw,ti.	4216
11	exp multiple endocrine neoplasia type 2/ or exp multiple endocrine neoplasia type 2a/ or exp multiple endocrine neoplasia type 2b/	829
12	(multiple endocrine neoplas* type 2\$ or MEN\$2).ab,kw,ti.	698054
13	MEN\$2.ab,kw,ti.	697629
14	exp hyperinsulinism/	26062
15	(hyperinsulinism or hyperinsulism or hyperinsulinemia).ab,kw,ti.	16528
16	1 or 2	5435
17	3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	810673
18	16 and 17	2175
19	limit 18 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2018 -Current")	285

**Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.06.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 19.03.2018 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Diazoxide] explode all trees	79
#2	Diazoxide	138
#3	#1 or #2 with Cochrane Library publication date Between Mar 2018 and Jun 2021	56