



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Proglicem (diazoksyd) we wskazaniach:  
insulinoma, hipoglikemia hiperinsulinomyczna,  
hiperinsulinizm wrodzony, zespół hipoglikemia –  
hiperamoniemia, zespół MEN2, hipoglikemia  
nieokreślona, inne hipoglikemie**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.29.2024

Data ukończenia: 28 listopada 2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930, z późn. zm.)<sup>2</sup>.

**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 przedsiębiorców – nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930, z późn. zm.)<sup>2</sup>.

**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 – nie dotyczy.

**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 2022 r., poz. 902) 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:** nie dotyczy.

<sup>1</sup> podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930, z późn. zm.)

<sup>2</sup> podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

## Wykaz skrótów

<b>ACR</b>	skorygowany współczynnik liczebności (ang. adjusted count ratio)
<b>Agencja/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHR</b>	skorygowany współczynnik ryzyka (ang. adjusted hazard ratio)
<b>ARGM</b>	skorygowany współczynnik średniej geometrycznej (ang. adjusted ratio of the geometric mean)
<b>CHI</b>	hiperinsulinizm wrodzony (ang. congenital hyperinsulinism)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>DZX</b>	diazoksyd (ang. diazoxide)
<b>ES</b>	Endocrine Society
<b>ENETS</b>	European Neuroendocrine Tumor Society
<b>GIR</b>	szybkość wlewu glukozy (ang. glucose infusion rate)
<b>GLUD1</b>	dehydrogenaza glutaminianowa 1 (ang. glutamate dehydrogenase 1)
<b>HH</b>	hipoglikemia hiperinsulinemiczna (ang. hyperinsulinemic hypoglycemia)
<b>HI/HA</b>	hiperinsulinizm-hiperamoniemia (ang. hyperinsulinism/hyperammonemia)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>IDSA</b>	Infectious Diseases Society of America
<b>IUGR</b>	hipotrofia wewnątrzmaciczna (ang. intrauterine growth restriction)
<b>LAR</b>	długo działający (ang. long-acting)
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r., poz. 686)
<b>MEN1</b>	mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 1 (ang. Multiple endocrine neoplasia type 1)
<b>MEN2</b>	mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2 (ang. Multiple endocrine neoplasia type 2)
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>PBH</b>	Post-bariatric Hypoglycaemia
<b>PSGN</b>	Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych
<b>QCG</b>	Queensland Clinical Guidelines
<b>SE</b>	Society for Endocrinology
<b>SGA</b>	dziecko za małe w stosunku do wieku ciążowego (ang. small for gestational age, SGA)
<b>SSA</b>	analogi somatostatyny (ang. somatostatin analogs)
<b>SSTR</b>	receptory somatostatyny (ang. somatostatin receptors)
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>WW</b>	baczna obserwacja (ang. watchful waiting)

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>5</b>
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia .....	5
<b>2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>13</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	13
3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	14
3.2.1. Opis badań włączonych do analizy.....	14
3.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	15
3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	21
3.4. Podsumowanie analizy klinicznej.....	22
<b>4. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>24</b>
<b>5. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>26</b>
<b>6. Źródła.....</b>	<b>29</b>
<b>7. Załączniki.....</b>	<b>31</b>
7.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	31
7.2. Refundacja w ramach importu docelowego – dane z poprzednich raportów .....	35

## 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. 2024 poz. 146, 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 (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.20.2021<sup>3</sup>. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2021<sup>4</sup> oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 91/2021<sup>5</sup> w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Progllicem (diazoksyd) we wskazaniach: insulinoma, hipoglikemia hiperinsulinemiczna, hiperinsulinizm wrodzony, hipoglikemia nieokreślona, zespół hipoglikemia – hiperamonemia<sup>6</sup>, 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;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Należy zaznaczyć, że aktualnie zlecenie nie obejmuje zespołu Beckwitha-Wiedemanna, ponieważ nie złożono wniosków o refundację produktu leczniczego Progllicem w ww. wskazaniu. Odnosząc się do aktualnie ocenianych wskazań, warto zauważyć, że wskazania hipoglikemia hiperinsulinemiczna oraz hiperinsulinizm wrodzony mogą być potencjalnie zaklasyfikowane jako inne hipoglikemie (ICD-10: E16.1) tj. zawierają się w tym wskazaniu.

Produkt leczniczy Progllicem był również przedmiotem oceny Agencji w 2018 r.<sup>7</sup> (raport nr OT.4311.5.2018) oraz 2013 r.<sup>8</sup> (raport nr AOTM-OT-431-05/2013) kiedy to otrzymał pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości (nr 36/2018<sup>9</sup> oraz 57/2013<sup>10</sup>) oraz pozytywne Rekomendacje Prezesa (nr 37/2018<sup>11</sup> oraz 38/2013<sup>12</sup>).

### 1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.1557.2024.2.KSz z dnia 5 sierpnia 2024 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu leczniczego Progllicem (diazoksyd), tabletki. Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowe ceny netto sprzedaży analizowanego produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktów leczniczych pochodzą z raportu z ZSMOPL z lipca 2024 r.), wynoszą:

- 199,33 zł za prezentację 25 mg, 100 tabletek;
- 614,97 zł za prezentację 100 mg, 100 tabletek.

W okresie od stycznia do grudnia 2023 roku wydano łącznie 148 zgód na refundację produktu leczniczego dla 87 pacjentów. Łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 837, natomiast łączna kwota za refundację wyniosła ok. 278 tys. zł.

<sup>3</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/093/RPT/OT.4211.20.2021\\_Progllicem\\_hipoglikemie\\_raport\\_2021.06.30\\_BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/093/RPT/OT.4211.20.2021_Progllicem_hipoglikemie_raport_2021.06.30_BIP.pdf)  
data dostępu: 12.11.2024 r.

<sup>4</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/093/SRP/U\\_29\\_191\\_12072021\\_s\\_92\\_Progllicem\\_diazoxidum\\_import.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/093/SRP/U_29_191_12072021_s_92_Progllicem_diazoxidum_import.pdf)  
data dostępu: 12.11.2024 r.

<sup>5</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/093/REK/2021\\_07\\_16\\_BP\\_Rekomendacja\\_91-2021\\_Progllicem\\_BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/093/REK/2021_07_16_BP_Rekomendacja_91-2021_Progllicem_BIP.pdf)  
data dostępu: 12.11.2024 r.

<sup>6</sup> Inaczej zespół hiperinsulinizm-hiperamonemia.

<sup>7</sup> W 8 wskazaniach: hipoglikemia insulinemiczna; hipoglikemia nieokreślona; wyspiak trzustki; zespół hipoglikemia-hiperamonemia; zespół MEN2; zespół Beckwitha-Wiedemanna; hiperinsulinizm rodzinny; hipoglikemia leucynowrażliwa.

<sup>8</sup> W 4 wskazaniach: hipoglikemia insulinemiczna; zespół hipoglikemia-hiperamonemia; hiperinsulinizm organiczny; wyspiak trzustki.

<sup>9</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/027/SRP/U\\_14\\_115\\_180409\\_stanowisko\\_36\\_PROGLICEM\\_diazoxide\\_import\\_docel\\_owyw.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/027/SRP/U_14_115_180409_stanowisko_36_PROGLICEM_diazoxide_import_docel_owyw.pdf)  
data dostępu: 12.11.2024 r.

<sup>10</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/037/SRP/U\\_9\\_146\\_130408\\_stanowisko\\_57\\_Progllicem.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/037/SRP/U_9_146_130408_stanowisko_57_Progllicem.pdf)  
data dostępu: 12.11.2024 r.

<sup>11</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/027/REK/RP\\_37\\_2018.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/027/REK/RP_37_2018.pdf)  
data dostępu: 12.11.2024 r.

<sup>12</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/039/REK/RP\\_38\\_2013\\_Progllicem.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/039/REK/RP_38_2013_Progllicem.pdf)  
data dostępu: 12.11.2024

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Progligem w okresie styczeń–grudzień 2023 r.**

Wskazanie	Dawka	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba zrefundowanych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację netto z marżą hurtową [zł]	Inne produkty lecznicze lub śspz sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Insulinoma	25 mg	4	4	8	1 594,64	-
	100 mg	46	23	144	88 555,68	
Hipoglikemia hiperinsulinemiczna	25 mg	50	29	485	96 675,05	-
	100 mg	19	12	81	49 812,57	
Hiperinsulinizm wrodzony	25 mg	9	6	38	7 574,54	Octreotide Acetate Vial*
	100 mg	2	2	4	2 459,88	
Zespół hipoglikemia-hiperamonemia	25 mg	3	2	15	2 989,95	-
	100 mg	3	2	13	7 994,61	
Zespół MEN2	25 mg	-	-	-	-	-
	100 mg	1	1	5	3 074,85	
Hipoglikemia nieokreślona	25 mg	3	2	24	4 783,92	-
	100 mg	4	2	8	4 919,76	
Inne hipoglikemie	25 mg	-	-	-	-	-
	100 mg	4	2	12	7 379,64	
<b>**Łącznie</b>	25 mg	69	43	570	113 618,10	Octreotide Acetate Vial*
	100 mg	79	44	267	164 196,99	
	25 mg oraz 100 mg	148	87	837	277 815,09	

\* Wniosek dotyczył jednego pacjenta pediatrycznego.

\*\* Oszacowania własne analityków. Założono, że pacjenci stosują tylko jedną z prezentacji.

## 2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniu 18.11.2024 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE), <http://www.ptendo.org.pl/strony/41-wytyczne-pte.html>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>
- Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu (PTWWM), <https://ptwwm.pl/>
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTP), <https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd>
- Endocrine Society (ES), <https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines>
- European Society of Endocrinology (ESE), <https://www.eese-hormones.org/publications/guidelines>
- Society for Endocrinology (SE), <https://www.endocrinology.org/>
- Pediatric Endocrine Society (PES), <https://pedsendo.org/>
- European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), <https://www.enets.org/guidelines.html>
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/guidelines>
- European Association for the Study of Diabetes (EASD), <https://www.easd.org/guidelines/statements-and-guidelines.html>
- European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC), <https://espnice-online.org/Education/Standards-and-Guidelines>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>
- American Diabetes Association (ADA), <https://www.diabetes.org/>
- Canadian Paediatric Society (CPS), <https://www.cps.ca/en/>
- Queensland Health (QH), <https://www.health.qld.gov.au/qcg/publications>
- The European Reference Network on rare endocrine conditions (Endo-ERN) <https://endo-ern.eu/guidelines/>
- European Reference Network for Hereditary Metabolic Diseases (MetabERN), <https://metab.ern-net.eu/>
- National Organization for Rare Disorders (NORD), <https://rarediseases.org>
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <http://www.nice.org.uk/guidance>
- National Health and Medical Research Council (HMRC), <http://www.nhmrc.gov.au/>
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <http://www.sign.ac.uk/>
- Guidelines International Network (GIN), <https://www.g-i-n.net>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej (<https://www.google.com/>).

W wyniku aktualizacji raportu OT.4211.20.2021 (data odjęcia 18.06.2021 r.) dla wskazania insulinoma odnaleziono wytyczne polskie PSGN 2022 (część 1 oraz 2 zaleceń), europejskie ENETS 2023, amerykańskie NCCN 2024 (wersja 2) oraz hiszpańskie SEOM-GETNE 2022 odnoszące się do postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynych trzustki. Dla wskazania zespół MEN2 odnaleziono wytyczne polskie PSS<sup>13</sup> 2022, wytyczne amerykańskie NCCN 2024 (wersja 2) oraz NCCN 2024 (wersja 4) obejmujące zalecenia dotyczące postępowania w nowotworach tarczycy oraz nowotworach neuroendokrynych

<sup>13</sup> Polish Scientific Societies, w tworzeniu wytycznych brały udział: Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Towarzystwo Chirurgów Polskich, Polskie Towarzystwo Chirurgów Dziecięcych, Polskie Towarzystwo Patologów, Polskie Towarzystwo Endokrynologii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Tyreologiczne, Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne, Polskie Towarzystwo Endokrynologii Pediatricznej i Diabetologii, Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka.

i nadnerczy. Dla wskazań obejmujących hipoglikemię hiperinsulinemiczną, hiperinsulinizm wrodzony odnaleziono międzynarodowe wytyczne De Leon 2024 dotyczące leczenia hiperinsulinizmu u pacjentów pediatrycznych, brytyjskie wytyczne Shaikh 2023 odnoszące się do leczenia wrodzonego hiperinsulinizmu oraz wytyczne australijskie QCG 2023 dotyczące postępowania w hipoglikemii u noworodków. W zakresie wskazania inne hipoglikemie odnaleziono brytyjskie wytyczne ES 2024 odnoszące się do hipoglikemii będącej powikłaniem operacji bariatrycznej. Nie odnaleziono wytycznych dedykowanych hipoglikemii nieokreślonej oraz zespołowi hiperinsulinizm-hiperamoniemia, należy przy tym zaznaczyć, że jest to rzadka postać wrodzonego hiperinsulinizmu.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, we wskazaniu insulinoma diazoksyd jest zalecany w I linii leczenia objawowego mającego na celu kontrolę glikemii. Stosowanie analogów somatostatyny (oktreotyd lub lanreotyd)<sup>14</sup> można rozważyć, tylko wtedy gdy guz wykazuje ekspresję receptorów somatostatynowych. W wytycznych jako opcja terapeutyczna wskazywany jest także ewerolimus. W przypadku zespołu MEN2 zarówno diazoksyd jak i postępowanie mające na celu kontrolę glikemii nie są wskazywane w wytycznych klinicznych.

W wytycznych zalecane jest stosowanie diazoksydu w ramach I linii leczenia u pacjentów pediatrycznych z hiperinsulinizmem, u pacjentów pediatrycznych z hiperinsulinizmem wrodzonym oraz w przypadku utrzymującej się hipoglikemii hiperinsulinemicznej u noworodków. Wytyczne wskazują, że zarówno przed rozpoczęciem jak i podczas terapii diazoksydem należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym nadciśnienia płucnego.

W przypadku hipoglikemii będącej powikłaniem operacji bariatrycznej diazoksyd jest wymieniany jak leczenie trzeciego rzutu, po niepowodzeniu bądź w przypadku nietolerancji leczenia akarbozą (I linia) oraz analogami somatostatyny (II linia).

Wytyczne przedstawione w poprzednich raportach są spójne z przedstawionymi w niniejszej aktualizacji – diazoksyd był zalecany w leczeniu hipoglikemii noworodków (w opracowaniu nr OT.4311.5.2018 zaklasyfikowana jako hipoglikemia insulinemiczna i nieokreślona) oraz insulinomy. W ramach niniejszego oraz wcześniejszych opracowań nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do stosowania ocenianej technologii we wskazaniach zespół MEN2.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

---

<sup>14</sup> Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 18 września 2024 r. lanreotyd jest refundowany (dostępny w aptece na receptę) we wskazaniach:

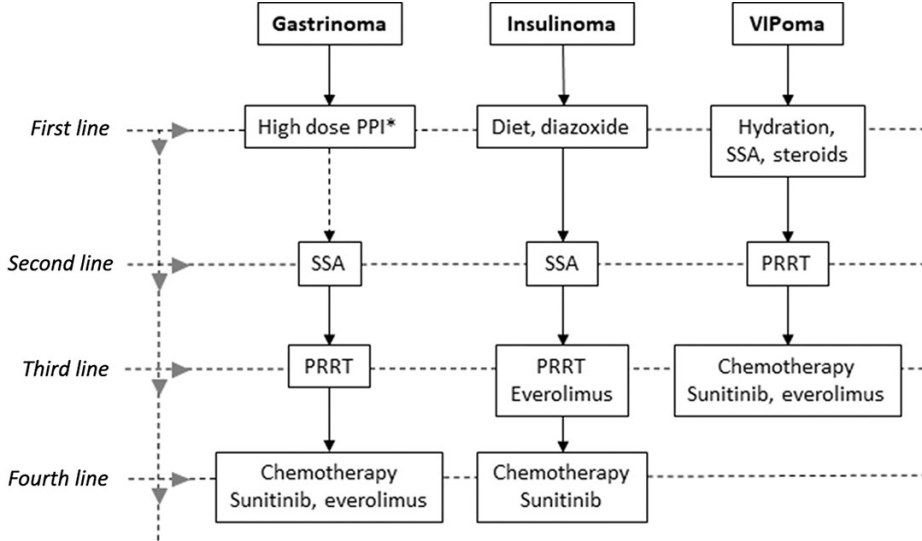
- akromegalia;
- leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych;
- leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych GEP-NET G1 i części G2 (index Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej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

Oktreotyd jest refundowany (dostępny w aptece na receptę) we wskazaniach:

- akromegalia;
- leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, którzy zadowalająco reagują na leczenie oktreotydem podawanym podskórnym: rakowiak z objawami zespołu rakowiaka, VIPoma, glukagonoma, gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona), insulinoma (w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podtrzymującym), GRFoma; Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym w celu zahamowania progresji choroby;
- hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL;
- objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych innych niż określone w ChPL.



Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PSGN 2022</b> część 1 (Polska)</p>	<p><b>Wytyczne dot. postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego</b></p> <p><u>Leczenie systemowe</u> Celem terapii systemowej jest złagodzenie objawów towarzyszących chorobie i kontrola wzrostu guza.</p> <p><u>Leczenie objawowe</u> Analogi somatostatyny (ang. somatostatin analogs, SSA), oktreotyd i lanreotyd, są standardowym leczeniem pierwszego rzutu w przypadku guzów neuroendokrynnych. SSA nie są leczeniem pierwszego rzutu w przypadku insuliny (diazoksyd jest początkowo stosowany w celu kontrolowania hipoglikemii) lub gastrinomy (inhibitory pompy protonowej w dużych dawkach są stosowane w leczeniu choroby wrzodowej żołądka). W przypadku złośliwych postaci insuliny i gastrinomy, stosowanie SSA jako leczenia drugiego rzutu może być skuteczne w łagodzeniu objawów choroby. Można również rozważyć zastosowanie ewerolimusu w leczeniu niekontrolowanych objawów choroby, zwłaszcza w przypadku insuliny na etapie choroby przerzutowej lub opornego zespołu rakowiaka (mimo, że nie on został zarejestrowany przez EMA oraz FDA ww. wskazaniach). <u>Siła rekomendacji i jakość dowodów naukowych: Nie przedstawiono dla terapii diazoksydem, konsensus odnosi się wyłącznie do leczenia SSA.</u></p>
<p><b>ENETS 2023</b> (Europa)</p>	<p><b>Wytyczne dot. postępowania w nowotworach neuroendokrynnych trzustki</b></p> <p><u>Insulinoma</u> W kontrolowaniu hipoglikemii związanej z insulinomą podstawą jest dieta zawierająca złożone węglowodany o powolnym wchłanianiu, aby uniknąć przedłużonego postu [5, A]. W przypadku zdarzeń hipoglikemicznych wymagane są proste węglowodany, a także glukoza podawana we wlewie dożylnym. Leczenie farmakologiczne pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowaną insulinomą obejmuje diazoksyd (50–600 mg dziennie). W przypadkach opornej hipoglikemii opisy przypadków potwierdzają również stosowanie glikokortykosteroidów, werapamilu i difenylhydantoiny [5, D].</p>  <p><b>Rycina 1. Leczenie systemowe u pacjentów z zaawansowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (fragment ryciny)</b></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A – Silna B – Umiarkowana C – Niska D – Bardzo niska</p> <p><u>Jakość dowodów:</u> 1a – Przegląd systematyczny (z jednorodnością) badań RCT; 1b – badanie RCT (z wąskimi przedziałami ufności); 2a – Przegląd systematyczny badań kohortowych; 2b – badania kohortowe lub niskiej jakości RCT; 3a – Przegląd systematyczny (z jednorodnością) badań kliniczno-kontrolnych; 3b – badania kliniczno-kontrolne; 4a – Seria przypadków (i badania kliniczno-kontrolne niskiej jakości); 5 – Opinia eksperta bez wyraźnej oceny krytycznej</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																				
<p><b>NCCN 2024 wersja 2 (Stany Zjednoczone)</b></p>	<p><b>Wytyczne dot. postępowania diagnostycznego i leczenia guzów neuroendokrynnych oraz nadnerczy</b>  <u>Guzy neuroendokrynne trzustki (dobrze zróżnicowane, stopień 1/2)</u></p> <p><u>Insulinoma</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ustabilizuj poziom glukozy za pomocą diety i/lub <b>diazoksydu</b> i/lub ewerolimusu.</li> <li>– Można rozważyć stosowanie długo działającego oktreotydu (ang. long-acting, LAR) lub lanreotydu, ale tylko wtedy, gdy guz wykazuje ekspresję receptorów somatostatynowych (ang. somatostatin receptors, SSTR). W przypadku braku SSTR, oktreotydu LAR lub lanreotydu mogą znacznie pogorszyć hipoglikemię.</li> </ul> <p><i>Jeśli nie wskazano inaczej, zalecenia mają kategorię 2A</i></p> <p><u>Kategorie dowodów:</u></p> <p>1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.</p>																				
<p><b>SEOM-GETNE 2022 (Hiszpania)</b></p>	<p><b>Wytyczne dot. postępowania diagnostycznego i leczenia guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego, trzustki oraz płuc</b></p> <p><u>Leczenie objawów hormonalnych</u></p> <p>Analogi somatostatyny są leczeniem z wyboru w nieoperacyjnym przerzutowym nowotworze neuroendokrynym [1, A]. Stosowanie analogów somatostatyny jest podstawą objawowego leczenia, z obserwowalną szybką ulgą kliniczną już po pierwszych iniekcjach (z późniejszą poprawą i stabilizacją od czwartej dawki). SSA zmniejszają biegunkę (do 75%) i uderzenia gorąca (do 81%) oraz kontrolują objawy u ponad 90% pacjentów z glukagonomami, guzami wydzielającymi wazoaktywny peptyd jelitowy i guzami somatostatynowymi, 80% pacjentów z guzami żołądka, typowym i atypowym zespołem rakowiaka oraz u 50% pacjentów z insulinomą.</p> <p>Z uwagi na fakt, że SSA mogą nasilać hipoglikemię i hamować wydzielanie hormonów kontrregulacyjnych u pacjentów z insulinomą, ponieważ połowa z nich nie wykazuje ekspresji SSTR2, <b>diazoksyd</b> jest lekiem z wyboru w tych przypadkach.</p> <div data-bbox="375 1059 1412 1489" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;"><b>Systemic treatment of hormone-related syndromes</b></p> <p style="text-align: center;">Consider: Cytoreduction and debulking therapies</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Carcinoid syndrome</td> <td style="text-align: center;">Insulinoma</td> <td style="text-align: center;">Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma)</td> <td style="text-align: center;">Glucagonoma, WDHA syndrome (VIPoma) and somatostatinoma</td> <td style="text-align: center;">Paraneoplastic PTHrP production, ectopic ACTH secretion</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">SSA</td> <td style="text-align: center;">DIAZOXIDE</td> <td style="text-align: center;">SSA + high doses PPI</td> <td style="text-align: center;">SSA</td> <td style="text-align: center;">SSA</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Refractory disease</td> <td style="text-align: center;">Other alternatives</td> <td style="text-align: center;">Other alternatives</td> <td style="text-align: center;">Refractory disease</td> <td style="text-align: center;">Refractory disease</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1) Telotristat ethyl 2) Shortening SSA injection interval or increase dose 3) Interferon alpha</td> <td style="text-align: center;">Everolimus (hyperglycaemic action) SSA (hipoglycaemic risk)</td> <td style="text-align: center;">SSA + Histamine-2 receptor antagonists (high doses every 4-6h)</td> <td style="text-align: center;">1) Shortening SSA injection interval or increase dose 2) Interferon alpha</td> <td style="text-align: center;">Lack of evidence</td> </tr> </table> </div> <p><b>Rycina 2. Leczenie systemowe objawów hormonalnych</b></p> <p><i>Siła zaleceń: ocena wg IDSA–US Public Health Service</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – Silne dowody na poparcie rekomendacji za stosowaniem          B – Umiarkowane dowody na poparcie rekomendacji za stosowaniem          C – Słabe dowody na poparcie rekomendacji za stosowaniem          D – Umiarkowane dowody na poparcie przeciwwskazania do stosowania          E – Silne dowody na poparcie przeciwwskazania do stosowania</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>I – Dowody na podstawie 1 lub więcej poprawnie zrandomizowanych RCT          II – Dowody na podstawie 1 lub więcej poprawnie zaprojektowanych badań bez randomizacji, z kohortowych lub kliniczno-kontrolnych badań; z wielu szeregów czasowych; lub z skrajnych (ang. dramatic) wyników z badań niekontrolowanych          III – Opinie ekspertów oparte na doświadczeniu klinicznym, badania opisowe, raporty z komisji eksperckich</p>	Carcinoid syndrome	Insulinoma	Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma)	Glucagonoma, WDHA syndrome (VIPoma) and somatostatinoma	Paraneoplastic PTHrP production, ectopic ACTH secretion	SSA	DIAZOXIDE	SSA + high doses PPI	SSA	SSA	Refractory disease	Other alternatives	Other alternatives	Refractory disease	Refractory disease	1) Telotristat ethyl 2) Shortening SSA injection interval or increase dose 3) Interferon alpha	Everolimus (hyperglycaemic action) SSA (hipoglycaemic risk)	SSA + Histamine-2 receptor antagonists (high doses every 4-6h)	1) Shortening SSA injection interval or increase dose 2) Interferon alpha	Lack of evidence
Carcinoid syndrome	Insulinoma	Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma)	Glucagonoma, WDHA syndrome (VIPoma) and somatostatinoma	Paraneoplastic PTHrP production, ectopic ACTH secretion																	
SSA	DIAZOXIDE	SSA + high doses PPI	SSA	SSA																	
Refractory disease	Other alternatives	Other alternatives	Refractory disease	Refractory disease																	
1) Telotristat ethyl 2) Shortening SSA injection interval or increase dose 3) Interferon alpha	Everolimus (hyperglycaemic action) SSA (hipoglycaemic risk)	SSA + Histamine-2 receptor antagonists (high doses every 4-6h)	1) Shortening SSA injection interval or increase dose 2) Interferon alpha	Lack of evidence																	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>De Leon 2024 (Międzynarodowe)</b></p>	<p><b>Międzynarodowe wytyczne dot. diagnostyki i leczenia hiperinsulinizmu u pacjentów pediatrycznych</b></p> <p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Celem leczenia hiperinsulinizmu jest utrzymanie stężenia glukozy w osoczu w normie tj. 70–100 mg/dL (3,9–5,6 mmol/L) [Grade 1⊕⊕];</li> <li>- W ramach leczenia początkowego u pacjentów neonatologicznych zalecane jest podawanie dożylnych wlewów glukozy (dekstrozy) w celu szybkiego przywrócenia prawidłowej glikemii [Grade 1⊕⊕⊕];</li> <li>- W ramach leczenia I linii zalecane jest stosowanie <b>diazoksydu</b> u pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą hiperinsulinizmu [Grade 1⊕⊕⊕]. Zakres dawek terapeutycznych diazoksydu u niemowląt i dzieci wynosi 5-15 mg/kg/dobę, przy czym wyższe dawki nie przynoszą dodatkowych korzyści, ale powodują większe działania niepożądane. U dorosłych zaleca się dawkę w zakresie 3–8 mg/kg/dobę.</li> <li>- W ramach II linii leczenia sugerowane jest stosowanie analogów somatostatyny u pacjentów pediatrycznych z hiperinsulinizmem, którzy nie odpowiadają na leczenia <b>diazoksydem</b>, bądź nie może on być zastosowany ze względu na działania uboczne lub inne przeciwwskazania [Grade 2⊕⊕];</li> <li>- Niezalecane jest stosowanie leków o niepotwierdzonej skuteczności (m.in. nifedypiny, sirolimusu) o ile nie stanowi to terapii w ramach zatwierdzonego protokołu badania klinicznego [Grade 2⊕⊕];</li> <li>- W przypadku braku kontroli choroby po zastosowaniu leczenia farmakologicznego u pacjentów pediatrycznych sugerowana jest suplementacja węglowodanów w celu kontroli glikemii [Grade 2⊕⊕].</li> </ul> <p><i>Siła zaleceń: skala GRADE</i></p> <p>1 – silna rekomendacja;</p> <p>2 – rekomendacja warunkowa;</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych</u></p> <p>⊕⊕⊕⊕ Wysoka – dalsze wyniki badań prawdopodobnie nie zmienią oceny szacowanego efektu;</p> <p>⊕⊕⊕ Umiarkowana – dalsze wyniki badań prawdopodobnie mogą wpłynąć na ocenę szacowanego efektu (w tym mogą zmienić wnioskowanie);</p> <p>⊕⊕ Niska – jest bardzo prawdopodobne, iż dalsze wyniki badań wpłyną na ocenę szacowanego efektu (w tym zmianę wnioskowania);</p> <p>⊕ Bardzo niska – opisany efekt wiąże się z bardzo dużą niepewnością.</p>
<p><b>Shaikh 2023 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Krajowy konsensus dot. leczenia wrodzonego hiperinsulinizmu</b></p> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glukagon – w ramach leczenia doraźnego (domięśniowo) lub we wlewie dożylnym.</li> <li>- <b>Diazoksyd</b> – w ramach leczenia I linii, u pacjentów pediatrycznych z potwierdzoną diagnozą hiperinsulinizmu. We wszystkich przypadkach przy rozpoczęciu leczenia diazoksydem powinny być stosowane leki moczopędne (diuretyki). Nadciśnienie płucne może wystąpić u 2–7% pacjentów po leczeniu diazoksydem, prawdopodobnie częściej u osób z wcześniej istniejącymi nieprawidłowościami sercowo-naczyniowymi. Stosowanie diazoksydu może wiązać się z martwiczym zapaleniem jelit. Jeśli przed przystąpieniem do leczenia występuje neutropenia i (lub) trombocytopenia, diazoksyd należy stosować ostrożnie i regularnie monitorować jego działanie. Zalecana dawka początkowa diazoksydu wynosi 2,0–5,0 mg/kg/dobę w 2–3 dawkach podzielonych, łącznie z dawką chlorotiazidu 7 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych. Niższą dawkę diazoksydu można uznać za odpowiednią u noworodków u których hipoglikemia jest spowodowana stresem okołoporodowym wywołanym hiperinsulinizmem.</li> <li>- Oktreotyd – w ramach II linii terapii u pacjentów pediatrycznych z hiperinsulinizmem, którzy nie odpowiadają na leczenia diazoksydem.</li> </ul> <div data-bbox="375 1590 1324 1848" style="text-align: center;"> <pre> graph TD     A[Diagnosis of CHI] --&gt; B[Diazoxide Unresponsive &gt;7mg/kg/day]     A --&gt; C[Diazoxide responsive &lt;=7mg/kg/day]     B --&gt; D[Discuss/refer CHI centre Consider SSRA /second line therapy]     B --&gt; E[Genetic analysis]     C --&gt; F[Continue local management]     </pre> </div> <p><b>Rycina 3. Fragment ścieżki obejmującej diagnostykę i leczenie pacjentów z wrodzonym hiperinsulinizmem (ang. congenital hyperinsulinism, CHI)</b></p> <p><i>Siła zaleceń: nie przedstawiono.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>QCG 2023 (Australia)</b></p>	<p><b>Wytyczne dot. postępowania w hipoglikemii noworodków</b>  <u>Leczenie ciężkiej hipoglikemii (ang. critical hypoglycaemia)</u>  W przypadku ciężkiej, utrzymującej się lub nawracającej hipoglikemii (poziom glukozy w osoczu krwi &lt; 1,5 mmol/L), gdy glukoza w formie żelu lub podawana we wlewie dożylnym nie normalizuje glikemii należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- glukagon;</li> <li>- hydrokortyzon;</li> <li>- <b>diazoksyd</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o W przypadku utrzymującej się hipoglikemii hiperinsulinemicznej należy odstawić glukozę podawaną dożylnie i stosować leczenie długoterminowe w porozumieniu z endokrynologiem dziecięcym;</li> <li>o Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (np. nadciśnienia płucnego) i monitorować spożycie płynów/rozważyć ograniczenie płynów. Ryzyko nadciśnienia płucnego wzrasta w przypadku hiperinsulinizmu okołoporodowego (np. asfiksja, wcześniactwo, dziecko urodzone za małe w stosunku do wieku ciążowego (ang. small for gestational age, SGA));</li> <li>o Dawka 2-5 mg/kg co 8 do 12 godzin. Gdy odpowiedź będzie zadowalająca, miareczkować do najniższej skutecznej dawki.</li> </ul> </li> <li>- hydrochlorotiazyd – diuretyk podawany w połączeniu z diazoksydem w celu zapobiegania zatrzymywaniu płynów;</li> <li>- oktreotyd <ul style="list-style-type: none"> <li>o Rozpoznana lub podejrzewana jest hipoglikemia hiperinsulinemiczna. Zazwyczaj leczenie nie jest rozpoczynane w okresie noworodkowym – należy skonsultować się z endokrynologiem dziecięcym.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Siła zaleceń: nie przedstawiono.</i></p>
<p><b>SE 2024 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Wytyczne dot. postępowania diagnostycznego i leczenia hipoglikemii po operacji bariatrycznej (ang. post-bariatric hypoglycaemia, PBH)</b>  <u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Akarbozę należy brać pod uwagę jako leczenie farmakologiczne pierwszego rzutu w przypadku PBH [siła zalecenia: umiarkowana];</li> <li>- Opcje drugiego rzutu, jeśli akarboza nie jest skuteczna lub nie jest tolerowana, obejmują krótko działający pasyreotyd podawany podskórnie lub oktreotyd (podawany trzy razy dziennie przed posiłkami) lub długo działający pasyreotyd podawany we wstrzyknięciu domięśniowym [siła zalecenia: umiarkowana];</li> <li>- <b>Diazoksyd</b> może być rozważany jako leczenie trzeciej linii, jeśli analogi somatostatyny nie są tolerowane [siła zalecenia: niska];</li> <li>- U osób z częstym, ciężkim nadciśnieniem płucnym należy rozważyć przepisanie zastrzyków z glukagonu (Glucagen, Ogluo) jako leczenia ratunkowego, po odpowiednim przeszkoleniu osób udzielających pomocy [siła zalecenia: umiarkowana];</li> <li>- Aweksytyd (eksendyna 9-39) można brać pod uwagę w ramach badań klinicznych nad PBH, jeżeli jest dostępny [siła zalecenia: umiarkowana];</li> <li>- Obecnie nie jest zalecane długotrwałe leczenie PBH innymi typami długo działających analogów somatostatyny, takimi jak oktreotyd LAR lub lanreotyd podawany domięśniowo, inhibitory SGLT, analogi GLP-1, antagoniści IL-1beta, inhibitory DPP-IV i antagoniści kanału wapniowego [siła zalecenia: niska].</li> </ul> <p><i>Siła zaleceń: skala GRADE</i></p> <p><i>Wysoka – dalsze wyniki badań prawdopodobnie nie zmienią oceny szacowanego efektu;</i></p> <p><i>Umiarkowana – dalsze wyniki badań prawdopodobnie mogą wpłynąć na ocenę szacowanego efektu (w tym mogą zmienić wnioskowanie);</i></p> <p><i>Niska – jest bardzo prawdopodobne, iż dalsze wyniki badań wpłyną na ocenę szacowanego efektu (w tym zmianę wnioskowania);</i></p> <p><i>Bardzo niska – opisany efekt wiąże się z bardzo dużą niepewnością.</i></p>

Skróty: CHI – hiperinsulinizm wrodzony (ang. congenital hyperinsulinism); ENETS – European Neuroendocrine Tumor Society; IDSA – Infectious Diseases Society of America; LAR – długo działający (ang. long-acting); NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PBH – Post-bariatric Hypoglycaemia; PSGN – Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych; QCG – Queensland Clinical Guidelines; SE – Society for Endocrinology; SSA – analogi somatostatyny (ang. somatostatin analogs); SSTR – receptory somatostatyny (ang. somatostatin receptors).

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniu 19 listopada 2024 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Progllicem (diazoksyd) we wskazaniach: zespół ADHD. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 14 czerwca 2021 r. tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4211.20.2021. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do aktualizacji przeglądu.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej**

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• insulinoma,</li> <li>• hipoglikemia hiperinsulinomiczna,</li> <li>• hiperinsulinizm wrodzony,</li> <li>• zespół hipoglikemia – hiperamonemia,</li> <li>• zespół MEN2,</li> <li>• hipoglikemia nieokreślona,</li> <li>• inne hipoglikemie.</li> </ul>	Populacja inna niż zdefiniowano.
<b>Interwencja</b>	Diazoksyd podawany doustnie lub bez wskazania drogi podania.	Diazoksyd podawany inną drogą.
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono.	-
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki.
<b>Typ badań<sup>15</sup></b>	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne</li> </ul> Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy systematyczne/metaanalizy</li> </ul> W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA, dotyczące skuteczności klinicznej, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane,</li> <li>• badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>• badanie obserwacyjne z grupą kontrolną,</li> <li>• badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej,</li> <li>• badania przekrojowe,</li> <li>• opisy przypadków.</li> </ul>	Badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, analizy ekonomiczne, artykuły pogładowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji.
<b>Inne</b>	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych,</li> <li>• publikacje w językach innych niż polski i angielski.</li> </ul>

<sup>15</sup> W opracowaniu OT.4211.20.2021 nie ograniczono typu badań (z wyjątkiem prac pogładowych oraz badań obejmujących minimum 70 pacjentów – próg po wstępnej analizie materiału zdefiniowanego na podstawie scopingu), aczkolwiek w związku z odnalezieniem dużej liczby publikacji w ramach niniejszego opracowania postanowiono ograniczyć opisy wyników do tych pochodzących z badań z najwyższego poziomu wiarygodności.

## 3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 3.2.1. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego przeglądu włączono następujące publikacje spełniające kryteria włączenia:

- Melikyan 2023 – retrospektywne, jednośrodkowe badanie kohortowe mające na celu ocenę kliniczną oraz określenie częstości występowania zespołu MEN1 u pacjentów pediatrycznych z insulinomą;
- NeoGluCO (Laing 2024) – dwuśrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne II fazy mające na celu ocenę skuteczności doustnego diazoksydu podawanego w małych dawkach na wczesnym etapie ciężkiej lub nawracającej hipoglikemii u noworodków;
- Chandran 2023 – prospektywne, jednośrodkowe badanie kohortowe mające na celu ocenę krótkoterminowych wyników klinicznych u niemowląt za małych w stosunku do wieku ciążowego (ang. small-for-gestational-age, SGA) z hipoglikemią hiperinsulinemiczną (ang. hyperinsulinemic hypoglycemia, HH) leczonych diazoksydem względem opieki wspomagającej określonej jako baczna obserwacja (ang. watchful waiting).
- Sharma 2022 – jednośrodkowe badanie ambispektywne<sup>16</sup> mające na celu ocenę diagnostyki molekularnej, postępowania medycznego oraz wyników leczenia dzieci z wrodzonym hiperinsulinizmem (ang. congenital hyperinsulinism, CHI);
- Clemente 2023 – jednośrodkowe badanie ambispektywne mające na celu opis cech genetycznych oraz historii naturalnej w kohorcie pacjentów, u których nie wykonano pankreatektomii, z wrodzonym hiperinsulinizmem spowodowanym mutacjami w genie ABCC8;
- Pasquini 2022 – retrospektywne, wielośrodkowe badanie kohortowe wykorzystujące dane z globalnego rejestru HI Global Registry (HIGR) pacjentów z CHI mające na celu określenie charakterystyki pacjentów z CHI, metod leczenia, obciążenia chorobą oraz określenie potencjalnych obszarów przyszłych badań;
- Aftab 2023 – retrospektywne, dwuśrodkowe badanie kohortowe mające na celu określenie profilu klinicznego i długoterminowych wyników neurologicznych u dzieci z zespołem hiperinsulinizm-hiperamoniemia (ang. hyperinsulinism/hyperammonemia, HI/HA).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu.

---

<sup>16</sup> badanie z elementami retrospektywnymi oraz prospektywnymi.

### 3.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 4. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p><b>Melikyan 2023</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Nie przedstawiono  <u>Konflikt interesów:</u>            Zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p><b>Typ badania:</b> retrospektywne, jednośrodkowe badanie kohortowe (dane za okres: 1995-2021).  <b>Populacja:</b> N=22, pacjenci pediatryczni ze zdiagnozowaną insulinomą:            – wiek w momencie zachorowania, mediana (zakres): 10,45 (5,1-16,2) lat;            – wiek w momencie rozpoznania mediana (zakres): 11,5 (7,7-16,8) lat.  <b>Interwencja:</b>            Przedoperacyjne leczenie hipoglikemii            – diazoksyd: N=9 (dawka 100-300 mg/dobę);            – oktreatyd: N=2 (400 mcg/dobę podawany co 8 godzin);            – diazoksyd + oktreatyd: N=1;            – częste posiłki i/lub ciągły wlew dekstrozy: N=10.  <b>Okres obserwacji:</b>            Mediana (25-75%): 4,2 (1,3-5,2) lata.            Nie wskazano jak długo trwało przedoperacyjne leczenie hipoglikemii.</p>	<p><b>Cel badania:</b>            Ocena kliniczna oraz określenie częstości występowania zespołu MEN1 u pacjentów pediatrycznych z insulinomą.  <b>Wybrane wyniki:</b>            U 7 z 10 pacjentów zastosowanie diazoksydu prowadziło do utrzymania normoglikemii. Analogi somatostatyny zastosowano u 3 pacjentów i nie poprawiły one znacząco glikemii. Nie dysponowano danymi na temat ekspresji receptorów somatostatyny w tych przypadkach.  <b>Wnioski autorów:</b>            Wnioski autorów nie odnoszą się do terapii diazoksydem. Autorzy wskazują, że w ocenionej kohorcie dzieci z insulinomą, zespół MEN1 oraz guzy G2 występowały często, zaś uzyskane dane wskazują na potrzebę badań genetycznych u wszystkich dzieci z insulinomą i ich krewnych, nawet w przypadku braku innych cech charakterystycznych dla zespołu MEN1, a także znaczenie przedłużonej obserwacji kontrolnej.</p>	<p>Brak informacji.</p>
<p><b>NeoGluCO (Laing 2024)</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Early Career Research Award (University of Auckland), grant 20/651 (Health Research Council of New Zealand)  <u>Konflikt interesów:</u>            Zgłoszono potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Typ badania:</b> dwuośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne II fazy przeprowadzone w okresie od maja 2020 r. do lutego 2023 r.  <b>Populacja:</b> N=74, noworodki urodzone w 35. lub późniejszym tygodniu ciąży i przyjęte na oddział neonatologiczny w pierwszym tygodniu z:            – ciężką hipoglikemią zdefiniowaną stężenie glukozy we krwi mniejsze niż 22 mg/dl lub stężenie mniejsze niż 36 mg/dl pomimo 2 dawek dekstrozy podawanej w żelu dopoliczkowo i posiłku, podczas jednego epizodu;</p>	<p><b>Cel badania:</b>            Ocena skuteczności doustnego diazoksydu podawanego w małych dawkach na wczesnym etapie ciężkiej lub nawracającej hipoglikemii u noworodków.  <b>Wybrane wyniki:</b>            Charakterystyki wyjściowe w ocenianych grupach były zbliżone.            Nie odnotowano istotnej statystycznie<sup>18</sup> różnicy pomiędzy diazoksydem a placebo w czasie do ustąpienia hipoglikemii<sup>19</sup> (skorygowany współczynnik ryzyka [ang. adjusted hazard ratio, AHR]=1,39; 95%CI: 0,84-2,23). Powyższe wynika prawdopodobnie z częstszych epizodów</p>	<p>Diazoksyd nie był związany ze zwiększonym wykorzystaniem tlenu lub wspomaganiami oddychania lub z zastoinową niewydolnością serca.            Wśród noworodków, u których wykonano ultrasonografię serca (diazoksyd: N=29; placebo: N=33), 1 (3%) noworodek w grupie diazoksydu miał przetrwały przewod tętniczy, który zamknął się samoistnie w ciągu 48 godzin.            Żaden z noworodków nie miał nadciśnienia płucnego ani</p>

<sup>18</sup> Istotność statyczną wyniku określono na podstawie przedziałów ufności – w publikacji źródłowej nie przedstawiono wartości parametru p.

<sup>19</sup> Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas ustąpienia hipoglikemii, definiowany jako moment, w którym wszystkie z poniższych kryteriów wystąpiły jednocześnie przez co najmniej 24 godziny: normoglikemia (stężenie glukozy we krwi 47–98 mg/dl), żywienie dojelitowe podawane w postaci bolusów oraz brak dożylnego podawania płynów.

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
	<p>– nawracającą hipoglikemią zdefiniowaną jako 3 kolejne epizody, w których stężenia glukozy we krwi jest mniejsze niż 47 mg/dl w przeciągu 48 godzin.</p> <p>Kryteria wykluczenia obejmowały poważne wady wrodzone, podejrzenie zaburzeń genetycznych lub chromosomalnych, potwierdzoną sepsę, encefalopatię niedotlenieniowo-niedokrwienną lub historię rodzinną wrodzonego hiperinsulinizmu.</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <p>– Diazoksyd (dawka nasycająca 5 mg/kg; dawka podtrzymująca 1,5 mg/kg co 12 godzin): N=36;</p> <p>– Placebo (objętość dawki równoważna interwencji): N=38.</p> <p>Wszystkie inne interwencje (w tym płyny podawane dożylnie, żywienie) stanowiące standardową opiekę nad noworodkami były realizowane zgodnie z lokalnymi wytycznymi.</p> <p>U wszystkich noworodków przerwano leczenie diazoksydem (w ramach interwencji lub w ramach badania otwartego<sup>17</sup>) przed wypisaniem ze szpitala.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <p>Co najmniej 2 tygodnie lub do wypisu do domu, w zależności od tego, który okres był dłuższy.</p>	<p>podwyższonego stężenia glukozy we krwi i dłuższego czasu do osiągnięcia normoglikemii w grupie stosującej diazoksyd. W przypadku zmiany definicji ustąpienia hipoglikemii (analiza post-hoc)<sup>20</sup> odnotowano istotnie statystycznie różnice na korzyść diazoksydu (AHR=2,60; 95%CI: 1,53-4,46).</p> <p>W zakresie drugorzędowych punktów końcowych, w grupie diazoksydu w porównaniu z grupą placebo odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– skrócenia czasu do wprowadzenia żywienia dojelitowego podawanego w formie bolusów (skorygowany współczynnik średniej geometrycznej [ang. adjusted ratio of the geometric mean, ARGM]=0,74; 95%CI: 0,58-0,95),</li> <li>– skrócenia czasu dożylnego podawania dekstrozy (ARGM=0,72; 95%CI: 0,60-0,87),</li> <li>– skrócenia czasu trwania hipoglikemii (ARGM=0,18; 95%CI: 0,06-0,53),</li> <li>– zmniejszenia liczby epizodów hipoglikemii (skorygowany współczynnik liczebności [ang. adjusted count ratio, ACR]=0,32; 95%CI: 0,17-0,63). Tylko u 2 noworodków (6%) leczonych diazoksydem wystąpiła hipoglikemia po podaniu dawki nasycającej, w porównaniu z 20 (53%) w grupie placebo,</li> <li>– zmniejszenia liczba wykonanych badań poziomu glukozy we krwi (ACR=0,63; 95%CI: 0,56-0,71).</li> </ul> <p>Nie odnotowano różnicy w czasie trwania hospitalizacji pomiędzy grupami (ARGM=0,85; 95%CI: 0,66-1,09).</p> <p><b>Wnioski autorów:</b></p> <p>Wczesne leczenie ciężkiej lub nawracającej hipoglikemii u noworodków doustnym diazoksydem podawanym w małych dawkach nie skróciło czasu do ustąpienia hipoglikemii, ale skróciło czas do rozpoczęcia żywienia dojelitowego podawanego w postaci bolusów, odstawienia płynów podawanych dożylnie oraz zmniejszyło częstości nakłuć podczas badania glikemii względem placebo.</p> <p>Przeprowadzenie dalszych badań w zakresie stosowania diazoksydu w małych dawkach u noworodków, u których nie występuje odpowiedź na początkowe leczenie hipoglikemii, dekstrozą w żelu oraz karmienie piersią, jest wskazane.</p>	<p>upośledzenia czynności serca według zdefiniowanych kryteriów.</p> <p>Jeden noworodek (3%) w grupie stosującej diazoksyd miał drgawki 2 dni po randomizacji, jednak stężenie glukozy we krwi było prawidłowe, a obrazowanie mózgu wykazało zaburzenie migracji neuronów (stwierdzono, że drgawki nie mają związku z badaną interwencją).</p> <p>U żadnego noworodka nie wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego, nietolerancja karmienia ani martwicze zapalenie jelit. Wszystkie noworodki przeżyły do wypisu ze szpitala i miały prawidłowy wynik badania przesiewowego w kierunku wrodzonych wad metabolizmu. Nie było przypadków wrodzonego hiperinsulinizmu i żaden noworodek nie został ponownie przyjęty z powodu hipoglikemii po wypisie. U wszystkich noworodków przerwano leczenie diazoksydem.</p>

<sup>17</sup> U trzech (8%) noworodków w grupie placebo zastosowano diazoksyd ze względu na brak osiągnięcia stabilnej glikemii.

<sup>20</sup> W ramach analiz post-hoc ustąpienie hipoglikemii zdefiniowano jako żywienie dojelitowe podawane w formie bolusów, bez dożylnego podawania płynów przez co najmniej 24 godziny oraz bez dalszej hipoglikemii.



Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p><b>Chandran 2023</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Nie przedstawiono  <u>Konflikt interesów:</u>            Zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p><b>Typ badania:</b> prospektywne, jednośrodkowe badanie kohortowe (dane za okres: 1 września 2014 – 30 września 2020).</p> <p><b>Populacja:</b> N=51, niemowlęta z SGA z HH.</p> <p>Do badania włączono niemowlęta przebywające na oddziale intensywnej terapii, które zostały przyjęte głównie w celu leczenia HH i nie miały innych poważnych schorzeń.</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <p>U wszystkich pacjentów włączonych do badania po zdiagnozowaniu HH przed rozpoczęciem leczenia zastosowano leczenie hipoglikemii oparte m.in. na dożylnym podawaniu glukozy (dekstrozy), glukagonu, hydrokortyzonu, oraz żelu glukozowego podawanego dopoliczkowo.</p> <p>– DZX: N=26</p> <p>Decyzja o rozpoczęciu leczenia DZX została podjęta na podstawie kryteriów klinicznych i biochemicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nawracająca potrzeba zwiększenia szybkości wlewu glukozy (ang. Glucose Infusion Rate, GIR) w celu utrzymania normoglikemii po 48 godzinach życia;</li> <li>• nawracające epizody niskiego stężenia glukozy we krwi pomimo zwiększenia liczby posiłków podczas odstawiania glukozy dożylniej;</li> <li>• niemożność osiągnięcia pełnego tj. kompletnego pod względem odżywczym żywienia doustnego (ang. full feeds) w wieku 1–2 tygodni podczas próby zmniejszenia podaży glukozy dożylniej.</li> </ul> <p>Dawka początkowa diazoksydu wynosiła 3 mg/kg/dobę podzielona na dwie dawki, w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi dawkę zwiększano o 2-2,5 mg/kg/dobę. Ostatecznie mediana (zakres) stosowanej dawki wyniosła 4 (3-10) mg/kg/dobę.</p> <p>Wszystkim niemowlętom podawano doustnie hydrochlorotiazyd w dawce 1 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych, aby złagodzić efekt uboczny DZX polegający na zatrzymywaniu płynów.</p> <p>Po osiągnięciu adekwatnej odpowiedzi w szpitalu pacjenci kontynuowali leczenie w domu, gdzie diazoksyd był stopniowo odstawiany. Po odstawieniu DZX pacjenci byli dalej monitorowani. Żaden z pacjentów leczonych DZX nie wymagał ponownej hospitalizacji z powodu hipoglikemii.</p>	<p><b>Cel badania:</b></p> <p>Ocena krótkoterminowych wyników klinicznych u niemowląt za małych w stosunku do wieku ciążowego (ang. small-for-gestational-age, SGA) z hipoglikemią hiperinsulinemiczną (ang. hyperinsulinemic hypoglycemia, HH) leczonych diazoksydem (DZX) względem opieki wspomagającej określonej jako baczna obserwacja (ang. watchful waiting). Powyższe zostało uzasadnione rosnącą liczbą doniesień o ciężkiej toksyczności DZX.</p> <p><b>Wybrane wyniki:</b></p> <p>Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w zakresie charakterystyki klinicznej pomiędzy niemowlętami w grupach DZX oraz WW. Należy jednocześnie zaznaczyć, że podczas pierwszej wizyty w grupie DZX więcej niemowląt miało objawy (napady drżeń, drgawki) niż niemowlęta w grupie WW (N=6 vs N=2), również średnia maksymalna szybkość dożylnego wlewu glukozy była wyższa w grupie DZX niż w grupie WW (15,2 ± 4,2 mg/kg/min vs 13,7 ± 2,8).</p> <p>Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami DZX oraz WW w zakresie mediany czasu podawania glukozy poprzez centralny cewnik żylny (15 dni [zakres: 6-27] vs 4 dni [5-31]; p=0,582) oraz mediany czasu pobytu w szpitalu po porodzie (23 dni [11-49] vs 22 dni [8-61]; p=0,915). Mediana liczby dni stosowania interwencji była statystycznie istotnie wyższa w grupie DZX niż w grupie WW (62,5 [9-198] vs 16 dni [6-27], p&lt;0,001).</p> <p><b>Wnioski autorów:</b></p> <p>Baczna obserwacja w przy jednoczesnym zaspokajaniu potrzeb metabolicznych niemowląt z SGA oraz HH jest uzasadnioną alternatywą dla terapii diazoksydem.</p> <p>Ponieważ przeprowadzone badanie jest badaniem obserwacyjnym, a SGA-HH jest jednostką rzadką, uzyskane wyniki powinny zostać potwierdzone w pragmatycznym, wielośrodkowym badaniu z randomizacją.</p>	<p>U dwójki niemowląt (7,4%) leczonych DZX w dawce 10 mg/kg/dobę rozwinęła się znaczna uogólniona hipertrichoza, u jednego niemowlęcia (3,7%) leczonego DZX w dawce 4,8 mg/kg/dobę rozwinęła się hiponatremia z wysiękiem płucnym.</p>

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
	<p>– WW: N=25</p> <p>W grupie WW kontynuowano postępowanie mające na celu kontrolę hipoglikemii (nie przedstawiono dokładnego opisu). Po ustabilizowaniu objawów hipoglikemii w szpitalu oraz po przeprowadzeniu edukacji rodziców w zakresie żywienia, obserwacji pod kątem objawów hipoglikemii oraz bezpiecznego stosowania glukozy podawanej dopoliczkowo pacjenci zostali wypisani do domu. Żaden z pacjentów w grupie WW nie wymagał ponownej hospitalizacji z powodu hipoglikemii.</p>		
<p><b>Sharma 2022</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wiele źródeł finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p><b>Typ badania:</b> jednoosrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe z elementami prospektywnymi (badanie ambispektywne, dane za okres grudzień 2011 – marzec 2020, dane zbierane prospektywnie od 2017 r.).</p> <p><b>Populacja:</b> N=42, pacjenci pediatryczny z wrodzonym hiperinsulinizmem (ang. congenital hyperinsulinism, CHI).</p> <p>Wiek w momencie rozpoznania, mediana (zakres): 3 dni (1 dzień – 6 lat).</p> <p>Mutacje zidentyfikowano u 28 (68,2%) pacjentów, przy czym mutacje genu ABCC8 stwierdzono u 22 (53,6%) pacjentów.</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <p>I linia leczenia (N=42)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Diazoksyd podawany doustnie w 3 podzielonych dawkach (5-15 mg/kg/dobę);</li> <li>– Hydrochlorotiazyd w dawce 1,5-2,5 mg/kg/dobę – w celu zapobiegania zatrzymywaniu płynów.</li> </ul> <p>Odpowiedź na leczenie określono w przypadku gdy stężenie glukozy we krwi się unormowało i można było stopniowo zmniejszać glukozę podawaną dożylnie.</p> <p>Brak odpowiedzi na leczenie określono w przypadku podawania diazoksydu przez co najmniej 5 dni w maksymalnej dawce 20 mg/kg/dobę.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <p>Brak dokładnej informacji. W badaniu wskazano iż pacjenci byli monitorowani co miesiąc w pierwszym roku życia oraz mediana wieku w momencie zakończenia obserwacji wynosiła 3,9 roku (zakres od 3 miesięcy do 15 lat) i 3,5 roku (zakres od 3 miesięcy do 9 lat) odpowiednio dla pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na diazoksyd.</p>	<p><b>Cel badania:</b></p> <p>Ocena diagnostyki molekularnej, postępowania medycznego oraz wyników leczenia dzieci z CHI.</p> <p><b>Wybrane wyniki:</b></p> <p>Spośród 42 dzieci z CHI 23 (54,7%) odpowiedziało na terapię diazoksydem. parametry wzrostu u wszystkich pacjentów przyjmujących diazoksyd mieściły się w zakresie normy.</p> <p>U pacjentów odpowiadających na diazoksyd wyniki w zakresie rozwoju neurologicznego były bardzo zmienne i były zależne od wieku podczas postawienia diagnozy, mechanizmu molekularnego oraz przestrzegania zaleceń. Odnotowane wyniki były gorsze u pacjentów z niskim poziomem przestrzegania zaleceń lub opóźnionym rozpoznaniem choroby.</p> <p><b>Wnioski autorów:</b></p> <p>Autorzy wskazują, że leczenie CHI jest skuteczne w przypadku przestrzegania zaleceń co prowadzi do dobrej jakości życia oraz dobrych wyników neurologicznych.</p>	<p>U wszystkich niemowląt otrzymujących diazoksyd stwierdzono hipertrichozę o różnym nasileniu, która częściowo ustępowała po zmniejszeniu dawki w trakcie obserwacji.</p> <p>U jednego pacjenta rozwinęła się zastoinowa niewydolność serca.</p> <p>U jednego pacjenta rozwinęła się neutropenia po 3 miesiącach leczenia i diazoksyd musiał zostać odstawiony.</p> <p>U jednego dziecka z hipotrofią wewnątrzmaciczną (ang. Intrauterine Growth Restriction, IUGR) rozwinęła się żółtaczka i niewydolność wątroby po rozpoczęciu leczenia diazoksydem.</p>

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p><b>Clemente 2023</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Instituto de Salud Carlos III, CIBERER  <u>Konflikt interesów:</u>            Zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p><b>Typ badania:</b> jednoosrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe z elementami prospektywnymi (badanie ambispektywne, uwzględniono dane z ostatnich 48 lat).  <b>Populacja:</b> N=18, pacjenci z CHI, u których nie wykonano pankreatektomii z patogennymi wariantami w genie ABCC8.            U 14 pacjentów (77,8%) początek hipoglikemii wystąpił w okresie noworodkowym, mediana czasu wystąpienia objawów wynosiła 1 dzień po urodzeniu.            Średni wiek 17 pacjentów na koniec okresu obserwacji wynosił 17,5 ± 11,6 (zakres: 1-45) lat.  <b>Interwencja:</b>            Diazoksyd (N=18), dawka maksymalna (zakres): 10-20 mg/kg/dobę.            Pacjenci nieodpowiadający na leczenie otrzymywali inne leczenie farmakologiczne, jednak nie wskazano jakie.  <b>Okres obserwacji:</b>            Brak informacji.</p>	<p><b>Cel badania:</b>            Opis cech genetycznych i historii naturalnej w kohorcie pacjentów, u których nie wykonano pankreatektomii, z wrodzonym hiperinsulinizmem spowodowanym mutacjami w genie ABCC8.  <b>Wybrane wyniki:</b>            Na leczenie diazoksydem odpowiedziało 3 (16,7%) pacjentów, 6 (33,3%) odpowiedziało częściowo i 9 nie odpowiedziało (50%). U dwóch pacjentów z odpowiedzią na leczenie nastąpiła spontaniczna remisja choroby (w wieku 7 oraz 14 lat), jeden pacjent kontynuuje leczenie.            U 12 (70,6%) spośród 17 pacjentów (jeden pacjent zmarł z powodu hipoplazji płuc) nastąpiła spontaniczna remisja (mediana wieku 6,0 ± 4 lata; zakres: 1-14 lat). Następnie u 5 pacjentów (41,7%) rozwinęła się cukrzyca.  <b>Wnioski autorów:</b>            Wysoki wskaźnik remisji obserwowany w kohorcie wskazuje, że konserwatywne leczenie stanowi właściwą strategią w leczeniu pacjentów z wrodzonym hiperinsulinizmem spowodowanym mutacjami w genie ABCC8. Ponadto zaleca się okresowe monitorowanie poziomu glukozy po remisji, ponieważ znaczna część pacjentów rozwinęła nieprawidłową tolerancję glukozy lub cukrzycę.</p>	<p>Brak informacji.</p>
<p><b>Pasquini 2022</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Wiele źródeł finansowania  <u>Konflikt interesów:</u>            Zgłoszono potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Typ badania:</b> retrospektywne, wieloosrodkowe badanie kohortowe wykorzystujące dane z globalnego rejestru HI Global Registry (HIGR) pacjentów z CHI.  <b>Populacja:</b> N=344, pacjenci z CHI            Wiek (zakres): 2 tygodnie – 52 lata.            Respondenci reprezentowali 46<sup>21</sup> różnych krajów: 60,8% z Ameryki Północnej, 23,8% z Europy, 6,7% z Azji, 4,1% z Ameryki Południowej, 3,8% z Australii i 0,9% z Afryki.  <b>Interwencja:</b>            Leczenie farmakologiczne – dane dla 139 badanych:            – diazoksyd (82,7%, N=115);            – oktreotyd (24,5%, N=34);            – glukagon (19,4%, N=27);            – lanreotyd (11,5%, N=16).            Nie przedstawiono informacji o stosowanych dawkach.</p>	<p><b>Cel badania:</b>            Określenie charakterystyki pacjentów z CHI, metod leczenia, obciążenia chorobą oraz określenie potencjalnych obszarów przyszłych badań.  <b>Wybrane wyniki:</b>            Spośród pacjentów, u których zastosowano diazoksyd, 65,2% (N=75) obecnie przyjmuje lek, 12 spośród nich raportowało niski poziom cukru we krwi poniżej 70 mg/dl częściej niż raz dziennie, 7 zgłosiło niski poziom cukru raz dziennie, a 5 zgłosiło niski poziom cukru kilka razy w tygodniu. Utrzymującą się hipoglikemię zgłosiło 29,2% pacjentów przyjmujących diazoksyd.</p>	<p>Spośród pacjentów, którzy kiedykolwiek stosowali diazoksyd, tylko 2,7% nie doświadczyło żadnych działań niepożądanych.            Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi diazoksydu były nadmierny porost włosów na ciele (84,1%), utrata apetytu (34,5%), obrzęk (dłoni, stóp lub obu) (25,7%), zmiany twarzy (23,9%) oraz ból lub rozstrój żołądka (21,2%). Martwicze zapalenie jelit nie zostało odnotowane u żadnego spośród 113 pacjentów.            Spośród 106 badanych, 14,2% wskazało, że działania niepożądane doprowadziły do zaprzestania przyjmowania diazoksydu, natomiast 12,3% musiało przerwać z powodu problemów z jego dostępnością.</p>

<sup>21</sup> Dane przedstawione w rozdziale wyniki, we wstępie publikacji wskazano 37 krajów.

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
	<p><b>Okres obserwacji:</b> Brak informacji.</p>	<p><b>Wnioski autorów:</b> Istnieje zapotrzebowanie na nowe innowacyjne metody leczenia, na co wskazują zgłaszane działania niepożądane dla obecnie dostępnych leków i występowanie ciągłej hipoglikemii wśród pacjentów. Spośród pacjentów przyjmujących diazoksyd 32% z nich doświadcza niskiego poziomu cukru we krwi wynoszącego poniżej 70 mg/dl (3,9 mmol/l, 0,7 g/l) kilka razy w tygodniu lub częściej. W opinii autorów powyższe podważa koncepcję podziału chorych na odpowiadających oraz niedopowiadających na diazoksyd występującą w literaturze, a także wskazuje na potrzebę nowych opcji terapeutycznych. Ponadto, spośród 107 uczestników, 14,0% (N=15) musiało przerwać przyjmowanie diazoksydu z powodu działań niepożądanych.</p>	
<p><b>Aftab 2023</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak finansowania <u>Konflikt interesów:</u> Zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p><b>Typ badania:</b> retrospektywne, dwuśrodkowe badanie kohortowe (dane za okres: 2003-2018). <b>Populacja:</b> N=25, pacjenci pediatryczni z zespołem hiperinsulinizm-hiperamonemia (ang. hyperinsulinism/hyperammonemia, HI/HA) z mutacją GLUD1. Mediana wieku w momencie wystąpienia objawów: 7 miesięcy (12 godz.–18 miesięcy). <b>Interwencja:</b> – Diazoksyd (dawka mediana: 7 mg/kg/dobę) z postępowanie dietetycznym – posiłki z węglowodanami oraz białkiem, unikanie posiłków bogatych w białko: N=24; – oktreotydu: N=1. <b>Okres obserwacji:</b> Brak informacji.</p>	<p><b>Cel badania:</b> Określenie profilu klinicznego i długoterminowych wyników neurologicznych u dzieci z zespołem HI/HA. <b>Wybrane wyniki:</b> Wszyscy pacjenci stosujący diazoksyd w połączeniu z poradą dietetyczną (obejmującą mieszane posiłki z węglowodanami i białkiem, unikanie posiłków bogatych w białko) dobrze odpowiedzieli na leczenie. U jednego pacjenta wykonano częściową pankreatektomię z powodu niekontrolowanej hipoglikemii podczas stosowania oktreotydu (w tym przypadku nie zastosowano diazoksydu, ponieważ nie był on wówczas dostępny). <b>Wnioski autorów:</b> Wnioski autorów nie odnoszą się do terapii diazoksydem. Autorzy wskazują, że zespół HI/HA jest związany z szerokim spektrum zaburzeń neurologicznych. Objawy neurologiczne były częstsze w przypadkach mutacji w eksonach 11 i 12 genu GLUD1.</p>	<p>Zaburzenia neurorozwojowe były związane z wczesnym wystąpieniem objawów (p=0,02), większym zapotrzebowaniem na diazoksyd (p=0,04) i mutacją w eksonie 11 lub 12 (p=0,01). Nie zidentyfikowano żadnych istotnych czynników ryzyka wystąpienia padaczki.</p>

Skróty: ACR – skorygowany współczynnik liczebności (ang. adjusted count ratio); AHR – skorygowany współczynnik ryzyka (ang. adjusted hazard ratio); ARGM – skorygowany współczynnik średniej geometrycznej (ang. adjusted ratio of the geometric mean); CHI – wrodzony hiperinsulinizm (ang. congenital hyperinsulinism); DZX – diazoksyd (ang. diazoxide); GIR – szybkość wlewu glukozy (ang. glucose infusion rate); GLUD1 – dehydrogenaza glutaminianowa 1 (ang. glutamate dehydrogenase 1); HH – hipoglikemia hiperinsulinemiczna (ang. hyperinsulinemic hypoglycemia); HI/HA – hiperinsulinizm-hiperamonemia (ang. hyperinsulinism/hyperammonemia); IUGR – hipotrofia wewnątrzmaciczna (ang. intrauterine growth restriction); MEN1 – mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 1 (ang. multiple endocrine neoplasia type 1); SGA – dziecko za małe w stosunku do wieku ciążowego (ang. small for gestational age, SGA); WW – baczna obserwacja (ang. watchful waiting).

### 3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Hewat 2021

Badanie przekrojowe, które go celem było określenie cech klinicznych, które pomogą w rozpoznaniu hiperinsulinizmu wynikającego z mutacji w genach kodujących podjednostki kanału potasowego aktywowanego ATP – ABCC8 i KCNJ11 (najczęstsza przyczyna CHI).

W badaniu przeanalizowano dane 761 pacjentów z hiperinsulinizmem wrodzonym wynikającego z mutacji w genach kodujących podjednostki KATP (495 z nich stosowało diazoksyd) i 862 pacjentów z hiperinsulinizmem wrodzonym o nieznanym etiologii (591 z nich stosowało diazoksyd) zdiagnozowanych przed ukończeniem 6 miesiąca życia. Zgodnie z zaprezentowanymi wynikami w grupie pacjentów z CHI o nieznanym etiologii (wykluczono mutacje w genach ABCC8 i KCNJ11) odpowiedź na leczenie diazoksydem wystąpiła istotnie częściej względem grupy z potwierdzonymi mutacjami w genach ABCC8 i KCNJ11, odnotowane odpowiedzi wyniosły odpowiednio 88% (N=521) vs 32% (N=160) ( $p=2*10^{-84}$ ). Brak reakcji na diazoksyd były niezależnie związane z hiperinsulinizmem KATP (skorygowany iloraz szans wyniósł 0,09; 95% CI: 0,6–0,13). Powyższe wynika z mechanizmu działania diazoksydu, który hamuje uwalnianie insuliny z komórek  $\beta$  poprzez otwieranie kanałów KATP w komórkach  $\beta$  trzustki.

#### Malhotra 2023

Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe (dane za okres: październik 2015 – luty 2021), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niskich dawek (<5 mg/kg/dobę) diazoksydu u niemowląt z przemijającym hiperinsulinizmem (ang. transient hyperinsulinism).

Dawkowanie ustalano na podstawie masy ciała na początku leczenia diazoksydem: 2 mg/kg/dobę u niemowląt o masie ciała 1000-2000 g (kohorta 1, N=15), 3 mg/kg/dobę u niemowląt o masie ciała 2000-3500 g (kohorta 2, N=53) i 5 mg/kg/dobę u niemowląt o masie ciała >3500 g (kohorta 3, N=5).

Diazoksyd podano łącznie 73 niemowlętom (33% wcześniaków, 52% z SGA), mediana wieku rozpoczęcia leczenia wynosiła 11 dni (zakres: 3-43), zaś mediana podawania leku wyniosła 4 miesiące (0,3-6,8), nie odnotowano różnic pomiędzy kohortami. Średnia skuteczna dawka diazoksydu wynosiła 3 mg/kg/dzień (zakres: 1,5-10); 35% (26/73) niemowląt wymagało zwiększenia dawki początkowej, w tym 60% (9/15) z pierwszej kohorty.

Zgłoszono łącznie 16 zdarzeń niepożądanych u 13 pacjentów (18%). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był obrzęk, odnotowany wyłącznie w kohorcie 2 (N=9, 12%), a następnie hiponatremia w kohortach 2 i 3 (N=4, 5%). Żadne z niemowląt nie miało nadciśnienia płucnego. Nadmierne owłosienie zgłoszono tylko u jednego pacjenta, prawdopodobnie z powodu braku jego raportowania i krótkiego okresu obserwacji podczas stosowania diazoksydu. Łącznie u dwójki niemowląt, po jednym w kohorcie 2 oraz 3 podejrzewano wystąpienie martwiczego zapalenia jelit – leczenie diazoksydem zostało przerwane, wprowadzono leczenie antybiotykami, w którego leczenia objawy ustąpiły.

Autorzy wskazują, że diazoksyd w dawce <5 mg/kg/dobę jest skuteczny w leczeniu przemijającego hiperinsulinizmu. W zakresie bezpieczeństwa, z wyjątkiem martwiczego zapalenia jelit (gdzie charakter związku między leczeniem diazoksydem a zdarzeniem nie jest jasny), inne zdarzenia niepożądane były łagodne.

Najnowsze wytyczne dotyczące konsensusu dotyczące stosowania diazoksydu u niemowląt i dzieci z hiperinsulinizmem opracowane przez Pediatric Endocrine Society zalecają diazoksyd podawany w dawce 5-15 mg/kg/dobę, ze szczególnym zaleceniem rozważenia dolnej granicy zakresu dawkowania u noworodków z podejrzeniem okołoporodowego stresu hiperinsulinowego ze względu na częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w tej populacji.<sup>22</sup> Autorzy publikacji zasugerowali rozważenie dawek początkowych diazoksydu wynoszących zaledwie 2–3 mg/kg/dobę u noworodków i niemowląt, u których podejrzewa się przejściową postać hiperinsulinemii, aby zrównoważyć ryzyko działań niepożądanych związanych z diazoksydem, jednocześnie dążąc do uzyskania normoglikemii w tej populacji.

<sup>22</sup> Brar, Preneet Cheema, et al. "Management and appropriate use of diazoxide in infants and children with hyperinsulinism." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 105.12 (2020): 3750-3761. <https://academic.oup.com/jcem/article/105/12/3750/5894029> (data dostępu: 26.11.2024 r.).

### Chandran 2022<sup>23</sup>

Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe (dane za okres: wrzesień 2014 – wrzesień 2020), którego celem była ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania niskich dawek (3-5 mg/kg/dobę) diazoksydu u niemowląt z SGA oraz hipoglikemią hiperinsulinemiczną.

Leczenie diazoksydem rozpoczęto od dawki 3 mg/kg/dobę, mediana wieku wynosiła 10 dni. Średnia skuteczna dawka wynosiła  $4,6 \pm 2,2$  mg/kg/dobę, przy czym 24/27 (89%) niemowląt otrzymywało dawkę 3-5 mg/kg/dobę. Uogólniona hipertrichoza wystąpiła u 2 (7,4%) niemowląt, a zatrzymanie płynów u 1 (3,7%) niemowlęcia. Ustąpienie HH, w oparciu o badanie poziomu glukozy na czczo, potwierdzono u 26 z 27 (96%) niemowląt. Mediana wieku podczas zaprzestania leczenia diazoksydem wynosiła 63 dni (9-198 dni).

Autorzy wskazują, że diazoksyd w małych dawkach jest skuteczny u niemowląt z SGA oraz z HH, co określono w oparciu o badanie poziomu glukozy na czczo. Chociaż profil bezpieczeństwa był doskonały, nadal obserwowano łagodne zdarzenia niepożądane, nawet przy niewielkich dawkach.

### ChPL Proglycem

#### *Działania niepożądane*

Zatrzymanie sodu i płynów występuje najczęściej u małych niemowląt i dorosłych. Produkt leczniczy może wywołać zastoinową niewydolność serca u pacjentów ze zmniejszoną rezerwą wieńcową, która zwykle odpowiada na leczenie moczopędne.

Cukrzycowa kwasica ketonowa i hiperosmolarna śpiączka nieketonowa to rzadkie, ale poważne działania niepożądane, które mogą rozwinąć się bardzo szybko. Konwencjonalne leczenie insuliną i przywrócenie równowagi płynów i elektrolitów są zwykle skuteczne, jeśli zostaną wdrożone szybko. Długotrwały nadzór jest niezbędny ze względu na długi okres półtrwania produktu. Odnotowano również nadciśnienie płucne u noworodków, niemowląt i dzieci, w większości zgłoszonych przypadków nadciśnienie płucne uległo poprawie po odstawieniu diazoksydu.

Inne częste działania niepożądane obejmują hirsutyzm typu lanugo, głównie na czole, plecach i kończynach, występujący najczęściej u dzieci i kobiet. Hirsutyzm ustępuje po odstawieniu leku.

#### *Działania niepożądane po dopuszczeniu do obrotu*

Zaburzenia serca: Wysięk osierdziowy.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: Martwicze zapalenie jelit<sup>24</sup>, w tym przypadki śmiertelne.

## 3.4. Podsumowanie analizy klinicznej

Odnaleziono łącznie 7 publikacji spełniających kryteria włączenia. Wyniki retrospektywnego badania kohortowego Melikyan 2023 wskazują na skuteczność diazoksydu w leczeniu objawowym hipoglikemii u pacjentów pediatrycznych z insulinomą, odpowiedź na leczenie tj. utrzymanie normoglikemii odnotowano u 70% pacjentów.

W przypadku wskazania ciężka lub nawracająca hipoglikemia u noworodków (inne hipoglikemie, hipoglikemia nieokreślona)<sup>25</sup> wyniki badania RCT NeoGluCO (Lainig 2024) świadczą o wyższej skuteczności diazoksydu podawanego w niskich dawkach na wczesnym etapie choroby u noworodków względem placebo uwzględniając drugorzędowe punkty końcowe, w tym m.in.: skrócenie czasu podawania dekstrozy dożylnie oraz zmniejszenie liczby epizodów hipoglikemii. Nie odnotowano jednak statystycznie istotnych różnic w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego tj. w czasie do ustąpienia hipoglikemii.

Powyższe wyniki są w dużej mierze spójne z wynikami badania RCT Balachandran 2018 (przedstawionym w raporcie nr OT.4311.5.2018), w którym to zastosowanie diazoksydu u noworodków z SGA oraz HH pozwoliło na wczesną kontrolę hipoglikemii bez widocznych działań niepożądanych, odnotowane różnice m.in. w zakresie mediany czasu do osiągnięcia kontroli hipoglikemii oraz całkowitego czasu podawania płynów dożylnie były istotnie statystycznie na korzyść diazoksydu względem placebo.

<sup>23</sup> Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej.

<sup>24</sup> Przegląd dostępnych informacji przeprowadzony przez Health Canada wykazał możliwy związek między stosowaniem produktu leczniczego Proglycem a ryzykiem wystąpienia martwiczego zapalenia jelit u noworodków i niemowląt. <https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR1683741782629> (data dostępu: 22.11.2024 r.).

<sup>25</sup> Ze względu na opis charakterystyki pacjentów w badaniu przyjęto, że mogą oni należeć do grupy osób z rozpoznaniem hipoglikemia nieokreślona lub inne hipoglikemie. W badaniu nie określono etiologii hipoglikemii, wykluczono natomiast noworodki z podejrzeniem zaburzeń genetycznych lub chromosomalnych oraz z historią rodzinną wrodzonego hiperinsulinizmu. Ponadto, wskazano iż, nie odnotowano przypadków CHI oraz wyjściowe stężenia insuliny nie były wysokie.

Wyniki odnotowane w RCT NeoGluCO oraz Balachandran 2018 nie są natomiast zgodne z wynikami prospektywnego kohortowego badania Chandran 2023 w którym oceniono skuteczność diazoksydu względem bacznej obserwacji w połączeniu z leczeniem objawowym hipoglikemii w populacji niemowląt z SGA oraz HH. W badaniu Chandran 2023 odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy diazoksydem stosowanym w niskich dawkach a baczna obserwacją w zakresie mediany czasu podawania dożylnie glukozy oraz mediany czasu pobytu w szpitalu po porodzie. Warto zauważyć, że pomimo, iż w badaniu Chandran 2023 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie charakterystyki populacji, to aby rozpocząć leczenie diazoksydem trzeba było spełnić trzy kryteria tj. nawracającą konieczność zwiększenia szybkości dożylnego wlewu w celu utrzymania normoglikemii, nawracające epizody niskiego stężenia glukozy we krwi pomimo zwiększenia liczby posiłków podczas odstawiania glukozy dożylniej oraz niemożność osiągnięcia kompletnego żywienia doustnego w wieku 1-2 tygodni podczas próby zmniejszenia podaży glukozy dożylniej. Powyższe wskazuje, że pacjenci włączeni do leczenia diazoksydem mogli być w gorszym stanie klinicznym niż pacjenci, u których jako interwencje wprowadzono baczna obserwację. Biorąc pod uwagę powyższe oraz charakter obserwacyjny badania raportowane wyniki należy traktować z ostrożnością. Autorzy badania wskazali, że uzyskane wyniki powinny zostać potwierdzone w pragmatycznym, wieloośrodkowym badaniu z randomizacją.

Warto również zauważyć, że skuteczność niskich dawek diazoksydu w populacji niemowląt z SGA-HH oraz u niemowląt z przemijającym hiperinsulinizmem raportowano w dwóch retrospektywnych badaniach kohortowych Chandran 2022 oraz Malhotra 2023.

W przypadku wskazania CHI odpowiedź na leczenie diazoksydem jest zależna od obecności mutacji w genach ABCC8 i KCNJ11 – w przypadku ich obecności prawdopodobieństwo odpowiedzi jest niższe co wynika z mechanizmu działania diazoksydu, który hamuje uwalnianie insuliny z komórek  $\beta$  poprzez otwieranie kanałów KATP w komórkach  $\beta$  trzustki. Zgodnie z dwoma ambispektywnymi badaniami kohortowymi odpowiedź na leczenie diazoksydem odnotowano u 54,7% dzieci z wrodzonym hiperinsulinizmem – u ponad połowy pacjentów stwierdzono mutacje w genie ABCC8 (Sharma 2022) oraz u 16,7% u pacjentów z wrodzonym hiperinsulinizmem z mutacjami w genie ABCC8 (Clemente 2023). Powyższy wynik jest spójny z wynikami badania Hewat 2021, gdzie odpowiedź na leczenie diazoksydem w grupie z potwierdzonymi mutacjami genach ABCC8 i KCNJ11 wystąpiła u 32% pacjentów, zaś w grupie bez ww. mutacji u 88% (N=521). W ramach przeglądu włączono również retrospektywne, wieloośrodkowe badanie kohortowe Pasquini 2022 wykorzystujące dane z globalnego rejestru HIGR osób z CHI, które wskazuje, że u większości pacjentów był lub nadal jest stosowany diazoksyd (82,7%), spośród pacjentów aktualnie przyjmujących diazoksyd 32% z nich doświadcza niskiego poziomu cukru we krwi wynoszącego poniżej 70 mg/dl kilka razy w tygodniu lub częściej. Nie raportowano u jakiego odsetka pacjentów stosujących diazoksyd występują mutacje.

W zakresie wskazania zespół hiperinsulinizm-hiperamoniemia włączono jedno retrospektywne, dwuośrodkowe badanie kohortowe, w którym wszyscy pacjenci pediatryczni stosujący diazoksyd w połączeniu z poradą dietetyczną dobrze odpowiedzieli na leczenie.

W zakresie bezpieczeństwa podczas terapii diazoksydem najczęściej występującym działaniem niepożądanym była hipertrychoza. Zgodnie z ChPL Proglycem po dopuszczeniu do obrotu ocenianego produktu leczniczego odnotowano przypadki śmiertelne z powodu martwiczego zapalenia jelit, istnieje możliwy związek pomiędzy diazoksydem a ww. zdarzeniem niepożądanym. Spośród włączonych badań jedynie w badaniu Malhotra 2023 podejrzewano wystąpienie martwiczego zapalenia jelit, wobec czego leczenie diazoksydem zostało przerwane, w wyniku antybiotykoterapii objawy ustąpiły.

Głównym ograniczeniem analizy jest fakt, iż dowody odnalezione dla większości wskazań są z niskiego poziomu wiarygodności wg wytycznych HTA. Ponadto obejmują niewielką liczebność populacji, należy przy tym zaznaczyć, że oceniane wskazania należą do grupy chorób rzadkich.

Przedstawione wyniki w większości są spójne z wynikami poprzednio odnalezionymi. Obecnie pojawiły się doniesienia wskazujące na skuteczność niskich dawek diazoksydu tj. poniżej 5 mg/kg/dobę, poprzednio opublikowane dane dotyczyły dawek wyższych wynoszących 5-20 mg/kg/dobę. Diazoksyd stosowany w niższych dawkach ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa.

W ramach niniejszego oraz wcześniejszych opracowań nie odnaleziono dowodów naukowych odnoszących się do stosowania ocenianej technologii we wskazaniu zespół MEN2.

## 4. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

W oszacowaniach wpływu na wydatki wykorzystano dane przekazane przez MZ za 2023 r. (szczegóły: rozdz. 1.1) i przyjęto, że:

- liczebność pacjentów, średnia liczba opakowań oraz udział stosowanych dawek nie ulegnie zmianie,
- koszt produktu leczniczego Progllicem nie ulegnie zmianie i wyniesie:
  - o 217,86 zł (wraz z uwzględnioną marżą detaliczną) za prezentację 25 mg, 100 tabletek, Koszt za opakowanie z perspektywy płatnika wyniesie natomiast 214,66 zł (koszt po odjęciu opłaty pacjenta: 3,2 zł);
  - o 644,93 zł (wraz z uwzględnioną marżą detaliczną) za prezentację 100 mg, 100 tabletek, Koszt za opakowanie z perspektywy płatnika wyniesie natomiast 641,73 zł (koszt po odjęciu opłaty pacjenta: 3,2 zł).

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

Wskazanie	Dawka	Liczba pacjentów, u których produkt leczniczy Progllicem był zrefundowany w 2023 r. (unikalne numery PESEL) oraz przyjęta w oszacowaniach	Średnia liczba opakowań przypadająca na pacjenta w 2023 r. oraz przyjęta w oszacowaniach	Koszt roczny płatnika [zł]
Insulinoma	25 mg	4	2	1 717,29
	100 mg	23	6,3	92 409,36
Hipoglikemia hiperinsulinemiczna	25 mg	29	16,7	104 110,86
	100 mg	12	6,8	51 980,27
Hiperinsulinizm wrodzony	25 mg	6	6,3	8 157,14
	100 mg	2	2,0	2 566,93
Zespół hipoglikemia-hiperamoniemia	25 mg	2	7,5	3 219,92
	100 mg	2	6,5	8 342,51
Zespół MEN2	25 mg	0	0,0	0,00
	100 mg	1	5,0	3 208,66
Hipoglikemia nieokreślona	25 mg	2	12,0	5 151,88
	100 mg	2	4,0	5 133,85
Inne hipoglikemie	25 mg	0	0,0	0,00
	100 mg	2	6,0	7 700,78
<b>*Łącznie</b>	25 mg	43	Nd.	122 357,10
	100 mg	44	Nd.	171 342,36
	25 mg oraz 100 mg	87	Nd.	293 699,45

\* Oszacowania własne analityków. Założono, że pacjenci stosują tylko jedną z prezentacji.



Oszacowany wpływ na wydatki wyniesie 293 699,45 zł w ciągu roku. Powyższe obliczenia charakteryzują się ograniczeniami, bowiem wykorzystano dane MZ za jeden rok tj. 2023. Należy przy tym zauważyć, że biorąc pod uwagę dane z poprzednich lat tj. 2016-2017 oraz 2020 r. liczba pacjentów oraz koszty utrzymują się na porównywalnym poziomie w skali roku (szczegóły: rozdz. 7.2).

Z uwagi na fakt, że oceniany produkt leczniczy jest stosowany w różnych wskazaniach w populacji pediatrycznej (w tym niemowląt) i dorosłych, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie, ponadto czas stosowania jest indywidualny w zależności od stanu klinicznego pacjenta oraz tolerancji, przy czym brak jest ww. danych w polskiej populacji pacjentów, dane MZ stanowią najbardziej wiarygodne źródło danych.

## 5. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146, 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 (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.20.2021. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2021 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 91/2021 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Progllicem (diazoksyd) we wskazaniach: insulinoma, hipoglikemia hiperinsulinemiczna, hiperinsulinizm wrodzony, hipoglikemia nieokreślona, zespół hipoglikemia – hiperamonemia, zespół MEN2, zespół Beckwitha-Wiedemanna, inne hipoglikemie.

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 oraz wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Należy zaznaczyć, że aktualnie zlecenie nie obejmuje zespołu Beckwitha-Wiedemanna, ponieważ nie złożono wniosków o refundację produktu leczniczego Progllicem w ww. wskazaniu.

Produkt leczniczy Progllicem był również przedmiotem oceny Agencji w 2018 r. (raport nr OT.4311.5.2018) oraz 2013 r. (raport nr AOTM-OT-431-05/2013) kiedy to otrzymał pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości (nr 36/2018 oraz 57/2013) oraz pozytywne Rekomendacje Prezesa (nr 37/2018 oraz 38/2013).

### Rekomendacje kliniczne

We wskazaniu insulinoma diazoksyd jest zalecany w I linii leczenia objawowego mającego na celu kontrolę glikemii. Stosowanie analogów somatostatyny (oktreotyd lub lanreotyd) można rozważyć, tylko wtedy gdy guz wykazuje ekspresję receptorów somatostatynowych. W wytycznych jako opcja terapeutyczna wskazywany jest także ewerolimus. W przypadku zespołu MEN2 zarówno diazoksyd jak i postępowanie mające na celu kontrolę glikemii nie są wskazywane w wytycznych klinicznych.

W wytycznych zalecane jest stosowanie diazoksydu w ramach I linii leczenia u pacjentów pediatrycznych z hiperinsulinizmem, u pacjentów pediatrycznych z hiperinsulinizmem wrodzonym oraz w przypadku utrzymującej się hipoglikemii hiperinsulinemicznej u noworodków. Wytyczne wskazują, że zarówno przed rozpoczęciem jak i podczas terapii diazoksydem należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym nadciśnienia płucnego.

W przypadku hipoglikemii będącej powikłaniem operacji bariatrycznej diazoksyd jest wymieniany jak leczenie trzeciego rzutu, po niepowodzeniu bądź w przypadku nietolerancji leczenia akarbozą (I linia) oraz analogami somatostatyny (II linia).

Nie odnaleziono wytycznych dedykowanych hipoglikemii nieokreślonej oraz zespołowi hiperinsulinizm-hiperamonemia, należy przy tym zaznaczyć, że jest to rzadka postać wrodzonego hiperinsulinizmu.

Wytyczne przedstawione w poprzednich raportach są spójne z przedstawionymi w niniejszej aktualizacji – diazoksyd był zalecany w leczeniu hipoglikemii noworodków (uprzednio zaklasyfikowana jako hipoglikemia insulinemiczna i nieokreślona) oraz insulinomy. W ramach niniejszego oraz wcześniejszych opracowań nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do stosowania ocenianej technologii we wskazaniach zespół MEN2.

### Wskazanie dowodów naukowych

Odnaleziono łącznie 7 publikacji spełniających kryteria włączenia. W ramach uzupełnienia informacji przedstawiono dodatkowo wyniki z trzech publikacji, dwóch odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa niskich dawek diazoksydu oraz jednej odnoszącej się do odpowiedzi na leczenie w zależności od obecności mutacji w genach ABCC8 i KCNJ11.

#### Skuteczność

Wyniki retrospektywnego badania kohortowego Melikyan 2023 wskazują na skuteczność diazoksydu w leczeniu objawowym hipoglikemii u pacjentów pediatrycznych z insulinomą, odpowiedź na leczenie tj. utrzymanie normoglikemii odnotowano u 7 z 10 pacjentów.

Dla wskazania ciężka lub nawracająca hipoglikemia u noworodków w badaniu RCT NeoGluCO (Laing 2024) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy diazoksydem w niskich dawkach a placebo w zakresie

pierwszorzędowego punktu końcowego tj. w czasie do ustąpienia hipoglikemii (AHR=1,39; 95%CI: 0,84-2,23). W badaniu ustąpienie hipoglikemii zdefiniowano jako wystąpienie jednocześnie, przez co najmniej 24 godziny normoglikemii, braku dożylnego podawania płynów oraz wprowadzenie żywienia dojelitowego. Po zmianie definicji pierwszorzędowego punktu końcowego (analiza post-hoc) i uwzględnienia zamiast normoglikemii braku hipoglikemii odnotowano istotnie statystycznie różnice na korzyść diazoksydu (AHR=2,60; 95%CI: 1,53-4,46).

W zakresie drugorzędowych punktów końcowych, w grupie diazoksydu w porównaniu z grupą placebo odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji w zakresie:

- skrócenia czasu do wprowadzenia żywienia dojelitowego (ARGM=0,74; 95%CI: 0,58-0,95),
- skrócenia czasu dożylnego podawania dekstrozy (ARGM=0,72; 95%CI:0,60-0,87),
- skrócenia czasu trwania hipoglikemii (ARGM=0,18; 95%CI: 0,06-0,53),
- zmniejszenia liczby epizodów hipoglikemii (ACR=0,32; 95%CI: 0,17-0,63). Tylko u 6% (N=2) noworodków leczonych diazoksydem wystąpiła hipoglikemia po podaniu dawki nasycającej, w porównaniu z 53%(N=20) w grupie placebo,
- zmniejszenia liczba wykonanych badań poziomu glukozy we krwi (ACR=0,63; 95%CI: 0,56-0,71).

Nie odnotowano różnicy w czasie trwania hospitalizacji pomiędzy grupami (ARGM=0,85; 95%CI:0,66-1,09).

Powyższe wyniki są w dużej mierze spójne z wynikami badania RCT Balachandran 2018 (przedstawionym w raporcie nr OT.4311.10.2018), w którym to zastosowanie diazoksydu u noworodków z SGA oraz HH pozwoliło na wczesną kontrolę hipoglikemii bez widocznych działań niepożądanych, odnotowane różnice m.in. w zakresie mediany czasu do osiągnięcia kontroli hipoglikemii oraz całkowitego czasu podawania płynów dożylnie były istotnie statystycznie na korzyść diazoksydu względem placebo.

Wyniki odnotowane w RCT NeoGluCO oraz Balachandran 2018 nie są natomiast zgodne z wynikami prospektywnego kohortowego badania Chandran 2023 w którym oceniono skuteczność diazoksydu względem bacznej obserwacji w połączeniu z leczeniem objawowym hipoglikemii w populacji niemowląt z SGA oraz HH. W badaniu Chandran 2023 odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy diazoksydem stosowanym w niskich dawkach a baczna obserwacją w zakresie mediany czasu podawania dożylnie glukozy oraz mediany czasu pobytu w szpitalu po porodzie. Warto zauważyć, że pomimo, iż w badaniu Chandran 2023 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie charakterystyki populacji, to aby rozpocząć leczenie diazoksydem trzeba było spełnić kryteria, które mogą świadczyć o gorszym stanie klinicznym niemowląt, m.in. nawracającą konieczność zwiększenia szybkości dożylnego wlewu w celu utrzymania normoglikemii. Biorąc pod uwagę powyższe oraz obserwacyjny charakter badania wyniki należy traktować z ostrożnością. Warto również zauważyć, że skuteczność niskich dawek diazoksydu w populacji niemowląt z SGA-HH oraz u niemowląt z przemijającym hiperinsulinizmem raportowano w dwóch retrospektywnych badaniach kohortowych Chandran 2022 oraz Malhotra 2023.

W przypadku wskazania CHI odpowiedź na leczenie diazoksydem jest zależna od obecności mutacji w genach ABCC8 i KCNJ11 – w przypadku ich obecności prawdopodobieństwo odpowiedzi jest niższe co wynika z mechanizmu działania diazoksydu. Zgodnie z dwoma ambispektywnymi badaniami kohortowymi odpowiedź na leczenie diazoksydem odnotowano u 54,7% (N=23) dzieci z wrodzonym hiperinsulinizmem – u ponad połowy pacjentów stwierdzono mutacje w genie ABCC8 (Sharma 2022) oraz u 16,7% (N=3) u pacjentów z wrodzonym hiperinsulinizmem z mutacjami w genie ABCC8 (Clemente 2023). Powyższy wynik jest spójny z wynikami badania przekrojowego Hewat 2021, gdzie odpowiedź na leczenie diazoksydem w grupie z potwierdzonymi mutacjami genach ABCC8 i KCNJ11 wystąpiła u 32% (N=160) pacjentów, zaś w grupie bez ww. mutacji u 88% (N=521). W ramach przeglądu włączono również retrospektywne, wielośrodkowe badanie kohortowe Pasquini 2022 wykorzystujące dane z globalnego rejestru HIGR osób z CHI, które wskazuje, że u większości pacjentów był lub nadal jest stosowany diazoksyd (82,7%, N=115), spośród pacjentów aktualnie przyjmujących diazoksyd (N=75) 32% z nich doświadcza niskiego poziomu cukru we krwi wynoszącego poniżej 70 mg/dl kilka razy w tygodniu lub częściej. Nie raportowano u jakiego odsetka pacjentów stosujących diazoksyd występują mutacje.

W zakresie wskazania zespół hiperinsulinizm-hiperamoniemia włączono jedno retrospektywne, dwuśrodkowe badanie kohortowe, w którym wszyscy (N=24) pacjenci pediatryczni stosujący diazoksyd w połączeniu z poradą dietetyczną dobrze odpowiedzieli na leczenie.

### **Bezpieczeństwo**

Podczas terapii diazoksydem najczęściej występującym działaniem niepożądanym była hipertrychoza. Spośród włączonych badań największy odsetek działań niepożądanych odnotowano w badaniu Pasquini 2022, u pacjentów z CHI którzy kiedykolwiek stosowali diazoksyd, tylko 2,7% nie doświadczyło żadnych działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nadmierny porost włosów na ciele (84,1%), utrata apetytu (34,5%), obrzęk (dłoni, stóp lub obu) (25,7%), zmiany twarzy (23,9%) oraz ból lub rozstrój żołądka (21,2%). Martwicze zapalenie jelit nie zostało odnotowane u żadnego spośród 113 pacjentów. W

przypadku stosowania niskich dawek diazoksydu w badaniach odnotowywano głównie łagodne zdarzenia niepożądane:

- w badaniu Chandran 2023 u jednego niemowlęcia (3,7%) w dawce 4,8 mg/kg/dobę rozwinęła się hiponatremia z wysiękiem opłucnowym,
- w badaniu Malhotra 2023 zgłoszono łącznie 16 zdarzeń u 13 pacjentów (18%). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem był obrzęk (N=9, 12%), a następnie hiponatremia (N=4, 5%),
- w badaniu Chandran 2022 uogólniona hipertrichoza wystąpiła u 2 (7,4%) niemowląt, a zatrzymanie płynów u 1 (3,7%) niemowlęcia,
- w badaniu NeoGluCO wskazano, że u żadnego noworodka nie wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego, nietolerancja karmienia ani martwicze zapalenie jelit. Żaden z noworodków nie miał nadciśnienia płucnego ani upośledzenia czynności serca.

Zgodnie z ChPL Proglycem po dopuszczeniu do obrotu ocenianego produktu leczniczego odnotowano przypadki śmiertelne z powodu martwiczego zapalenia jelit, istnieje możliwy związek pomiędzy diazoksydem a ww. zdarzeniem niepożądanym. Spośród włączonych badań jedynie w badaniu Malhotra 2023 podejrzewano wystąpienie martwiczego zapalenia jelit u 2 niemowląt, wobec czego leczenie diazoksydem zostało przerwane, w wyniku antybiotykoterapii objawy ustąpiły.

#### *Podsumowanie i ograniczenia*

Wyniki w odnalezionych badaniach wskazują na skuteczność diazoksydu we wskazaniach insulinoma, hipoglikemia u noworodków, hipoglikemia hiperinsulinomyczna oraz zespół hiperinsulinizm-hiperamonemia. We wskazaniu hiperinsulinizm wrodzony odpowiedź na leczenie jest zależna od etiologii choroby.

Głównym ograniczeniem analizy jest fakt, iż dowody odnalezione dla większości wskazań są z niskiego poziomu wiarygodności wg wytycznych HTA. Ponadto obejmują niewielką liczebność populacji, należy przy tym zaznaczyć, że oceniane wskazania należą do grupy chorób rzadkich.

Przedstawione wyniki są w większości zbieżne z wynikami poprzednio odnalezionymi. Obecnie pojawiły się doniesienia wskazujące na skuteczność niskich dawek diazoksydu tj. poniżej 5 mg/kg/dobę, poprzednio opublikowane dane dotyczyły dawek wyższych wynoszących 5-20 mg/kg/dobę. Diazoksyd stosowany w niższych dawkach ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa.

W ramach niniejszego oraz wcześniejszych opracowań nie odnaleziono dowodów naukowych odnoszących się do stosowania ocenianej technologii we wskazaniu zespół MEN2. W poprzednich opracowaniach nie odnaleziono również publikacji dla wskazań inne hipoglikemie oraz hipoglikemia określona. Obecnie, ze względu na opis charakterystyki pacjentów w badaniu NeoGluCO przyjęto, że mogą oni należeć do grupy pacjentów z ww. rozpoznaniem.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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

Oszacowany wpływ na wydatki wyniesie 293 699,45 zł w ciągu roku. Powyższe obliczenia charakteryzują się ograniczeniami, bowiem wykorzystano dane MZ za jeden rok tj. 2023. Należy przy tym zauważyć, że biorąc pod uwagę dane z poprzednich lat tj. za okres 2016-2017 oraz 2020 r. liczba pacjentów oraz ponoszone koszty utrzymują się na porównywalnym poziomie w skali roku.

Z uwagi na fakt, że oceniany produkt leczniczy jest stosowany w różnych wskazaniach w populacji pediatrycznej (w tym niemowląt) i dorosłych, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie, ponadto czas stosowania jest indywidualny w zależności od stanu klinicznego pacjenta oraz tolerancji, przy czym brak jest ww. danych w polskiej populacji pacjentów, dane MZ stanowią najbardziej wiarygodne źródło danych.

## 6. Źródła

Badania pierwotne	
Aftab 2023	Aftab, Sommayya, et al. "Spectrum of neuro-developmental disorders in children with congenital hyperinsulinism due to activating mutations in GLUD1." <i>Endocrine connections</i> 12.4 (2023). <a href="https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/12/4/EC-22-0008.xml">https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/12/4/EC-22-0008.xml</a> (data dostępu: 21.11.2024 r.)
Chandran 2023	Chandran, Suresh, et al. "Watchful waiting versus pharmacological management of small-for-gestational-age infants with hyperinsulinemic hypoglycemia." <i>Frontiers in Endocrinology</i> 14 (2023): 1163591. <a href="https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1163591/full">https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1163591/full</a> (data dostępu: 21.11.2024 r.)
Clemente 2023	Clemente, María, et al. "Genetics and Natural History of Non-pancreatectomized Patients With Congenital Hyperinsulinism Due to Variants in ABCC8." <i>The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i> 108.11 (2023): e1316-e1328. <a href="https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/108/11/e1316/7175447">https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/108/11/e1316/7175447</a> (data dostępu: 21.11.2024 r.)
Laing 2024	Laing, Don, et al. "Diazoxide for Severe or Recurrent Neonatal Hypoglycemia: A Randomized Clinical Trial." <i>JAMA Network Open</i> 7.6 (2024): e2415764-e2415764. <a href="https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/article-abstract/2819962">https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/article-abstract/2819962</a> (data dostępu: 21.11.2024 r.)
Melikyan 2023	Melikyan, Maria, et al. "Insulinoma in childhood: a retrospective review of 22 patients from one referral centre." <i>Frontiers in Endocrinology</i> 14 (2023): 1127173. <a href="https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1127173/full">https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1127173/full</a> (data dostępu: 21.11.2024 r.)
Pasquini 2022	Pasquini, Tai LS, et al. "Global registries in congenital hyperinsulinism." <i>Frontiers in Endocrinology</i> 13 (2022): 876903. <a href="https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.876903/full#h9">https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.876903/full#h9</a> (data dostępu: 21.11.2024 r.)
Sharma 2022	Sharma, Rajni, et al. "Molecular characterization and management of congenital hyperinsulinism: a tertiary centre experience." <i>Indian Pediatrics</i> 59.2 (2022): 105-109. <a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s13312-022-2438-0">https://link.springer.com/article/10.1007/s13312-022-2438-0</a> (data dostępu: 21.11.2024 r.)
Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	
De Leon 2024	De Leon, Diva D., et al. "International guidelines for the diagnosis and management of hyperinsulinism." <i>Hormone Research in Paediatrics</i> 97.3 (2024): 279-298. <a href="https://karger.com/hrp/article/97/3/279/855573">https://karger.com/hrp/article/97/3/279/855573</a> (data dostępu: 18.11.2024 r.)
ENETS 2023	Hofland, Johannes, et al. "European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes." <i>Journal of neuroendocrinology</i> 35.8 (2023): e13318. <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jne.13318">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jne.13318</a> (data dostępu: 18.11.2024 r.)
NCCN 2024 wersja 2	NCCN Guidelines "Neuroendocrine and Adrenal Tumor" Version 2.2024 — August 1, 2024 <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf</a> (data dostępu: 18.11.2024 r.)
NCCN 2024 wersja 4	NCCN Guidelines "Thyroid Carcinoma" Version 4.2024 — August 19, 2024 <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf</a> (data dostępu: 18.11.2024 r.)
PSS 2022	Jarząb, Barbara, et al. "Diagnosis and treatment of thyroid cancer in adult patients—Recommendations of Polish Scientific Societies and the National Oncological Strategy. 2022 Update [Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych—Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022]." <i>Endokrynologia Polska</i> 73.2 (2022): 173-300. <a href="https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2022.0028">https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2022.0028</a> (data dostępu: 18.11.2024 r.)
PSGN 2022 część 1	Kos-Kudła, Beata, et al. "Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)[Aktualizacja zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)]." <i>Endokrynologia Polska</i> 73.3 (2022): 387-454. <a href="https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/89750">https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/89750</a> (data dostępu: 18.11.2024 r.)
PSGN 2022 część 2	Kos-Kudła, Beata, et al. "Pancreatic neuroendocrine neoplasms—update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)[Nowotwory neuroendokrynne trzustki—uaktualnione zasady diagnostyki i leczenia (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)]." <i>Endokrynologia Polska</i> 73.3 (2022): 491-548. <a href="https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2022.0050">https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2022.0050</a> (data dostępu: 18.11.2024 r.)
QCG 2023	Queensland Clinical Guidelines. Hypoglycaemia-newborn. Guideline No. MN23.8-V13-R28. Queensland Health. 2023 <a href="https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0043/881899/q-hypogly.pdf">https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0043/881899/q-hypogly.pdf</a> (data dostępu: 18.11.2024 r.)
SE 2024	Hazlehurst, Jonathan, et al. "Society for Endocrinology guidelines for the diagnosis and management of post-bariatric hypoglycaemia." <i>Endocrine Connections</i> 13.5 (2024). <a href="https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/13/5/EC-23-0285.xml">https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/13/5/EC-23-0285.xml</a> (data dostępu: 18.11.2024 r.)

**SEOM-GETNE 2022** Castillón, Jaime Capdevila, et al. "SEOM-GETNE clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs)(2022)." *Clinical and Translational Oncology* 25.9 (2023): 2692-2706. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-023-03205-6> (data dostępu: 18.11.2024 r.)

**Shaikh 2023** Shaikh, M. Guftar, et al. "Standardised practices in the networked management of congenital hyperinsulinism: a UK national collaborative consensus." *Frontiers in Endocrinology* 14 (2023): 1231043. <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1231043/full> (data dostępu: 18.11.2024 r.)

**Pozostałe publikacje**

**Balachandran 2018** Balachandran, Binesh, et al. "Randomised controlled trial of diazoxide for small for gestational age neonates with hyperinsulinaemic hypoglycaemia provided early hypoglycaemic control without adverse effects." *Acta Paediatrica* 107.6 (2018): 990-995. [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apa.14252?casa\\_token=RvkOjxzlwb8AAAAA%3Ab0aYdmZVXxJakz\\_p7SpQ6OAPUPVFqUk7k2nYkC\\_SsvT93phAxVt2kP0cNxxwAniz1j7D3fCIDTWvN8kUU](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apa.14252?casa_token=RvkOjxzlwb8AAAAA%3Ab0aYdmZVXxJakz_p7SpQ6OAPUPVFqUk7k2nYkC_SsvT93phAxVt2kP0cNxxwAniz1j7D3fCIDTWvN8kUU) (data dostępu: 22.11.2024 r.)

**Chandran 2022** Chandran, Suresh, et al. "Safety and efficacy of low-dose diazoxide in small-for-gestational-age infants with hyperinsulinaemic hypoglycaemia." *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 107.4 (2022): 359-363. <https://fn.bmj.com/content/107/4/359.abstract> (data dostępu: 22.11.2024 r.)

**ChPL Proglycem** Charakterystyka Produktu Leczniczego Proglycem (data aktualizacji: 21.08.2023 r. [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00072109.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00072109.PDF) (data dostępu: 22.11.2024 r.)

**Hawat 2021** Hewat, Thomas I., et al. "Birth weight and diazoxide unresponsiveness strongly predict the likelihood of congenital hyperinsulinism due to a mutation in ABCC8 or KCNJ11." *European journal of endocrinology* 185.6 (2021): 813-818. <https://academic.oup.com/ejendo/article-abstract/185/6/813/6654328> (data dostępu: 22.11.2024 r.)

**Malhotra 2023** Malhotra, Neha, et al. "Low-dose diazoxide is safe and effective in infants with transient hyperinsulinism." *Clinical Endocrinology* 100.2 (2024): 132-137. [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cen.14987?casa\\_token=CWmlyCbKwIqAAAAA%3AFaBeEBE\\_V281QChW-F8cff22N2aUaDivXOG5w7pdnWMBd1GAtx1C7iZXIA1TePSoz7SAlrfiaqoh9Tf1](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cen.14987?casa_token=CWmlyCbKwIqAAAAA%3AFaBeEBE_V281QChW-F8cff22N2aUaDivXOG5w7pdnWMBd1GAtx1C7iZXIA1TePSoz7SAlrfiaqoh9Tf1) (data dostępu: 22.11.2024 r.)

## 7. Załączniki

### 7.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (data wyszukiwania: 19.11.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"diazoxide"[MeSH Terms]	2 892
2	"diazoxid*"[Title/Abstract]	3 700
3	"progllicem"[Title/Abstract] OR "proglycem"[Title/Abstract]	3
4	"diazoxide"[MeSH Terms] OR "diazoxid*"[Title/Abstract] OR "progllicem"[Title/Abstract] OR "proglycem"[Title/Abstract]	4 455
5	"insulinoma"[MeSH Terms]	4 938
6	"insulinoma*"[Title/Abstract]	7 437
7	("pancrea"[All Fields] OR "pancreas"[MeSH Terms] OR "pancreas"[All Fields]) AND "adenoma, islet cell"[MeSH Terms]	3 705
8	"adenoma, islet cell"[MeSH Terms]	8 692
9	"pancreas islet cell tumor"[Title/Abstract]	1
10	"islet cell adenoma"[Title/Abstract]	175
11	"pancreatic neuroendocrine tumor*"[Title/Abstract] OR "pancreatic neuroendocrine neoplasm*"[Title/Abstract]	4 040
12	"pnen*"[Title/Abstract] OR "pnet*"[Title/Abstract] OR "pannet*"[Title/Abstract]	4 947
13	"beta cell tumor"[Title/Abstract] OR "tumor beta cell"[Title/Abstract] OR (("cysts"[MeSH Terms] OR "cysts"[All Fields] OR "cyst"[All Fields] OR "neurofibroma"[MeSH Terms] OR "neurofibroma"[All Fields] OR "neurofibromas"[All Fields] OR "tumor s"[All Fields] OR "tumoral"[All Fields] OR "tumorous"[All Fields] OR "tumours"[All Fields] OR "tumors"[All Fields] OR "tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "Tumor"[All Fields] OR "tumour s"[All Fields] OR "tumoural"[All Fields] OR "tumorous"[All Fields] OR "tumours"[All Fields] OR "Tumors"[All Fields]) AND "beta-Cell"[Title/Abstract]) OR "beta cell tumor"[Title/Abstract] OR "beta cell tumors"[Title/Abstract]	3 599
14	"insulinoma"[MeSH Terms] OR "insulinoma*"[Title/Abstract] OR (("pancrea"[All Fields] OR "pancreas"[MeSH Terms] OR "pancreas"[All Fields]) AND "adenoma, islet cell"[MeSH Terms]) OR "adenoma, islet cell"[MeSH Terms] OR "pancreas islet cell tumor"[Title/Abstract] OR "islet cell adenoma"[Title/Abstract] OR ("pancreatic neuroendocrine tumor*"[Title/Abstract] OR "pancreatic neuroendocrine neoplasm*"[Title/Abstract]) OR ("pnen*"[Title/Abstract] OR "pnet*"[Title/Abstract] OR "pannet*"[Title/Abstract]) OR ("beta cell tumor"[Title/Abstract] OR "tumor beta cell"[Title/Abstract] OR (("cysts"[MeSH Terms] OR "cysts"[All Fields] OR "cyst"[All Fields] OR "neurofibroma"[MeSH Terms] OR "neurofibroma"[All Fields] OR "neurofibromas"[All Fields] OR "tumor s"[All Fields] OR "tumoral"[All Fields] OR "tumorous"[All Fields] OR "tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "Tumor"[All Fields] OR "tumour s"[All Fields] OR "tumoural"[All Fields] OR "tumorous"[All Fields] OR "tumours"[All Fields] OR "Tumors"[All Fields]) AND "beta-Cell"[Title/Abstract]) OR "beta cell tumor"[Title/Abstract] OR "beta cell tumors"[Title/Abstract])	20 969
15	"hypoglycemia"[MeSH Terms]	32 633
16	"Hypoglycemia"[Title/Abstract]	37 655
17	"Hypoglycaemia"[Title/Abstract]	12 900
18	"Hypoglycemia"[MeSH Terms] OR "Hypoglycemia"[Title/Abstract] OR "Hypoglycaemia"[Title/Abstract]	59 246
19	"hyperinsulinism"[MeSH Terms]	111 699
20	"Hyperinsulinism"[Title/Abstract]	3 565
21	"Hyperinsulinemia"[Title/Abstract]	13 637
22	"Hyperinsulinism"[MeSH Terms] OR "Hyperinsulinism"[Title/Abstract] OR "Hyperinsulinemia"[Title/Abstract]	119 735
23	((("hyperinsulin"[All Fields] OR "hyperinsulinic"[All Fields] OR "hyperinsulinism"[MeSH Terms] OR "hyperinsulinism"[All Fields]) AND ("hyperammonaemia"[All Fields] OR "hyperammonemia"[MeSH Terms] OR "hyperammonemia"[All Fields] OR "hyperammonemias"[All Fields])) AND "syndrome"[MeSH Terms]	28
24	"hyperinsulinism hyperammonemia syndrome"[Title/Abstract]	59
25	"HIHA"[All Fields] AND "syndrome"[Title/Abstract]	43
26	"hi ha syndrome"[Title/Abstract]	38

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
27	"hyperammonemia"[MeSH Terms]	2 053
28	"Hyperammonemia"[Title/Abstract]	4 136
29	(((("hyperinsulin"[All Fields] OR "hyperinsulinic"[All Fields] OR "hyperinsulinism"[MeSH Terms] OR "hyperinsulinism"[All Fields]) AND ("hyperammonemia"[All Fields] OR "Hyperammonemia"[MeSH Terms] OR "Hyperammonemia"[All Fields] OR "hyperammonemias"[All Fields])) AND "syndrome"[MeSH Terms] OR "hyperinsulinism hyperammonemia syndrome"[Title/Abstract] OR ("HIHA"[All Fields] AND "syndrome"[Title/Abstract]) OR "hi ha syndrome"[Title/Abstract] OR "Hyperammonemia"[MeSH Terms] OR "Hyperammonemia"[Title/Abstract])	4 934
30	"multiple endocrine neoplasia type 2a"[MeSH Terms]	1 455
31	"multiple endocrine neoplasia type 2"[Title/Abstract]	819
32	"multiple endocrine neoplasia type 2a"[MeSH Terms]	1 455
33	"multiple endocrine neoplasia type 2b"[MeSH Terms]	534
34	"multiple endocrine neoplasia type 2b"[Title/Abstract]	282
35	"multiple endocrine neoplasia type 2a"[Title/Abstract]	584
36	"ptc syndrome"[Title/Abstract]	8
37	"men 2"[Title/Abstract]	2 968
38	"MEN2"[Title/Abstract]	623
39	"multiple endocrine neoplasia type 2a"[MeSH Terms] OR "multiple endocrine neoplasia type 2"[Title/Abstract] OR "multiple endocrine neoplasia type 2a"[MeSH Terms] OR "multiple endocrine neoplasia type 2b"[MeSH Terms] OR "multiple endocrine neoplasia type 2b"[Title/Abstract] OR "multiple endocrine neoplasia type 2a"[Title/Abstract] OR "ptc syndrome"[Title/Abstract] OR "men 2"[Title/Abstract] OR "MEN2"[Title/Abstract]	5 308
40	"insulinoma"[MeSH Terms] OR "insulinoma"[Title/Abstract] OR (("pancrea"[All Fields] OR "pancreas"[MeSH Terms] OR "pancreas"[All Fields]) AND "adenoma, islet cell"[MeSH Terms] OR "adenoma, islet cell"[Title/Abstract] OR "pancreatic neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "islet cell adenoma"[Title/Abstract] OR ("pancreatic neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "pancreatic neuroendocrine neoplasm"[Title/Abstract]) OR ("pnen"[Title/Abstract] OR "pnet"[Title/Abstract] OR "pannet"[Title/Abstract]) OR ("beta cell tumor"[Title/Abstract] OR "tumor beta cell"[Title/Abstract] OR ("cysts"[MeSH Terms] OR "cysts"[All Fields] OR "cyst"[All Fields] OR "neurofibroma"[MeSH Terms] OR "neurofibroma"[All Fields] OR "neurofibromas"[All Fields] OR "tumor s"[All Fields] OR "tumoral"[All Fields] OR "tumorous"[All Fields] OR "tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "Tumor"[All Fields] OR "tumour s"[All Fields] OR "tumoural"[All Fields] OR "tumorous"[All Fields] OR "tumours"[All Fields] OR "Tumors"[All Fields]) AND "beta-Cell"[Title/Abstract] OR "beta cell tumor"[Title/Abstract] OR "beta cell tumors"[Title/Abstract] OR ("Hypoglycemia"[MeSH Terms] OR "Hypoglycemia"[Title/Abstract] OR "Hypoglycaemia"[Title/Abstract] OR ("Hyperinsulinism"[MeSH Terms] OR "Hyperinsulinism"[Title/Abstract] OR "Hyperinsulinemia"[Title/Abstract]) OR (((("hyperinsulin"[All Fields] OR "hyperinsulinic"[All Fields] OR "Hyperinsulinism"[MeSH Terms] OR "Hyperinsulinism"[All Fields]) AND ("hyperammonemia"[All Fields] OR "Hyperammonemia"[MeSH Terms] OR "Hyperammonemia"[All Fields] OR "hyperammonemias"[All Fields])) AND "syndrome"[MeSH Terms] OR "hyperinsulinism hyperammonemia syndrome"[Title/Abstract] OR ("HIHA"[All Fields] AND "syndrome"[Title/Abstract]) OR "hi ha syndrome"[Title/Abstract] OR "Hyperammonemia"[MeSH Terms] OR "Hyperammonemia"[Title/Abstract] OR ("multiple endocrine neoplasia type 2a"[MeSH Terms] OR "multiple endocrine neoplasia type 2"[Title/Abstract] OR "multiple endocrine neoplasia type 2a"[MeSH Terms] OR "multiple endocrine neoplasia type 2b"[MeSH Terms] OR "multiple endocrine neoplasia type 2b"[Title/Abstract] OR "multiple endocrine neoplasia type 2a"[Title/Abstract] OR "ptc syndrome"[Title/Abstract] OR "men 2"[Title/Abstract] OR "MEN2"[Title/Abstract])	201 985
41	("insulinoma"[MeSH Terms] OR "insulinoma"[Title/Abstract] OR (("pancrea"[All Fields] OR "pancreas"[MeSH Terms] OR "pancreas"[All Fields]) AND "adenoma, islet cell"[MeSH Terms] OR "adenoma, islet cell"[Title/Abstract] OR "pancreatic neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "islet cell adenoma"[Title/Abstract] OR ("pancreatic neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "pancreatic neuroendocrine neoplasm"[Title/Abstract]) OR ("pnen"[Title/Abstract] OR "pnet"[Title/Abstract] OR "pannet"[Title/Abstract]) OR ("beta cell tumor"[Title/Abstract] OR "tumor beta cell"[Title/Abstract] OR ("cysts"[MeSH Terms] OR "cysts"[All Fields] OR "cyst"[All Fields] OR "neurofibroma"[MeSH Terms] OR "neurofibroma"[All Fields] OR "neurofibromas"[All Fields] OR "tumor s"[All Fields] OR "tumoral"[All Fields] OR "tumorous"[All Fields] OR "tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "Tumor"[All Fields] OR "tumour s"[All Fields] OR "tumoural"[All Fields] OR "tumorous"[All Fields] OR "tumours"[All Fields] OR "Tumors"[All Fields]) AND "beta-Cell"[Title/Abstract] OR "beta cell tumor"[Title/Abstract] OR "beta cell tumors"[Title/Abstract] OR ("Hypoglycemia"[MeSH Terms] OR "Hypoglycemia"[Title/Abstract] OR "Hypoglycaemia"[Title/Abstract] OR ("Hyperinsulinism"[MeSH Terms] OR "Hyperinsulinism"[Title/Abstract] OR "Hyperinsulinemia"[Title/Abstract]) OR (((("hyperinsulin"[All Fields] OR "hyperinsulinic"[All Fields] OR "Hyperinsulinism"[MeSH Terms] OR "Hyperinsulinism"[All Fields]) AND ("hyperammonemia"[All Fields] OR "Hyperammonemia"[MeSH Terms] OR "Hyperammonemia"[All Fields] OR "hyperammonemias"[All Fields])) AND "syndrome"[MeSH Terms] OR "hyperinsulinism hyperammonemia syndrome"[Title/Abstract] OR ("HIHA"[All Fields] AND "syndrome"[Title/Abstract]) OR "hi ha syndrome"[Title/Abstract] OR "Hyperammonemia"[MeSH Terms] OR "Hyperammonemia"[Title/Abstract] OR ("multiple endocrine neoplasia type 2a"[MeSH Terms] OR "multiple endocrine neoplasia type 2"[Title/Abstract] OR "multiple endocrine neoplasia type 2a"[MeSH Terms] OR "multiple endocrine neoplasia type 2b"[MeSH Terms] OR "multiple endocrine neoplasia type 2b"[Title/Abstract] OR "multiple endocrine neoplasia type 2a"[Title/Abstract] OR "ptc syndrome"[Title/Abstract] OR "men 2"[Title/Abstract] OR "MEN2"[Title/Abstract])	1 289





Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	"multiple endocrine neoplasia type 2b"[Title/Abstract] OR "multiple endocrine neoplasia type 2a"[Title/Abstract] OR "ptc syndrome"[Title/Abstract] OR "men 2"[Title/Abstract] OR "MEN2"[Title/Abstract])) AND ("diazoxide"[MeSH Terms] OR "diazoxid*"[Title/Abstract] OR ("proglidem"[Title/Abstract] OR "proglycem"[Title/Abstract])) AND ((humans[Filter]) AND (2021/6/14:2024/11/19[pdat]) AND (english[Filter] OR polish[Filter]))	

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 19.11.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	diazoxide.ab,kw,ti.	4973
2	exp diazoxide/	9284
3	Proglycem.ab,kw,ti.	3
4	1 or 2 or 3	9788
5	exp insulinoma/	10360
6	exp pancreas islet cell tumor/ or exp islet cell adenoma/	27873
7	insulinoma*.ab,kw,ti.	10185
8	pancreas islet cell tumor*.ab,kw,ti.	10
9	islet cell adenoma*.ab,kw,ti.	174
10	Pancreatic neuroendocrine tumor*.ab,kw,ti.	6265
11	Islet Cell Tumor*.ab,kw,ti.	1780
12	pancreatic neuroendocrine neoplasm*.ab,kw,ti.	1165
13	pNEN*.ab,kw,ti.	659
14	pNET*.ab,kw,ti.	7438
15	PanNET*.ab,kw,ti.	684
16	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	38508
17	exp insulin hypoglycemia/ or exp hypoglycemia/	104451
18	hypoglycemia*.ab,kw,ti.	57975
19	Hypoglycaemia*.ab,kw,ti.	21766
20	17 or 18 or 19	118862
21	exp hyperinsulinism/	36109
22	hyperinsulinism.ab,kw,ti.	4642
23	hyperinsulinemia.ab,kw,ti.	18873
24	"hiperinsul*".ab,kw,ti.	70
25	"hyperinsul*".ab,kw,ti.	38637
26	21 or 22 or 23 or 24 or 25	51455
27	exp hyperinsulinism hyperammonemia syndrome/	31
28	Hyperinsulinism hyperammonemia syndrome.ab,kw,ti.	93
29	HIHA syndrome.ab,kw,ti.	3
30	HI HA syndrome.ab,kw,ti.	72
31	exp hyperammonemia/	8758
32	hyperammonemia.ab,kw,ti.	6389
33	27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32	10127
34	Multiple endocrine neoplasia type 2.ab,kw,ti.	1048
35	exp multiple endocrine neoplasia type 2a/	577
36	Sipple syndrome.ab,kw,ti.	62
37	exp multiple endocrine neoplasia type 2b/	328

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
38	PTC syndrome.ab,kw,ti.	9
39	MEN 2.ab,kw,ti.	2807
40	MEN2.ab,kw,ti.	792
41	34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	4648
42	16 or 20 or 26 or 33 or 41	207574
43	4 and 42	3330
44	limit 43 to human	2827
45	limit 44 to (english or polish)	2629
46	limit 45 to yr="2021 -Current"	570

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 9.11.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Diazoxide] explode all trees	90
#2	Diazoxide (Word variations have been searched)	155
#3	#1 or #2	155
#4	#1 or #2 with Cochrane Library publication date Between Jun 2021 and Dec 2024	18

## 7.2. Refundacja w ramach importu docelowego – dane z poprzednich raportów

Tabela 9. Refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Progllicem w 2020 r.

Wskazanie	Dawka	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba zrefundowanych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację netto z marżą hurtową [zł]	Inne produkty lecznicze lub śsspz sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Insulinoma	25 mg	1	1	3	625,20	-
	100 mg	52	22	182	97 730,36	
Hipoglikemia hiperinsulinemiczna	25 mg	34	14	105	21 882,00	-
	100 mg	18	12	53	28 459,94	
Hiperinsulinizm wrodzony	25 mg	15	7	64	13 337,60	-
	100 mg	13	7	23	12 350,54	
	zawiesina doustna 50 mg/ml	1	1	1	56,10	
Zespół hipoglikemia-hiperamoniemia	25 mg	5	2	11	2 292,40	-
	100 mg	5	2	10	5 369,80	

Wskazanie	Dawka	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba zrefundowanych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację netto z marżą hurtową [zł]	Inne produkty lecznicze lub śsspz sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Zespół MEN2	25 mg	0	0	0	0	-
	100 mg	3	1	15	8 054,70	
Hipoglikemia nieokreślona	25 mg	2	1	18	3 751,20	-
	100 mg	16	6	44	23 627,12	
zespół Beckwitha-Wiedemanna	25 mg	0	0	0	0	-
	100 mg	1	1	1	536,98	
Inne hipoglikemie	25 mg	bd	bd	bd	bd	bd
	100 mg	bd	bd	bd	bd	
<b>*Łącznie</b>	25 mg	57	25	201	41 888,40	-
	100 mg	108	51	328	176 129,44	
	zawiesina doustna 50 mg/ml	1	1	1	56,1	
	25 mg oraz 100 mg oraz zawiesina doustna 50 mg/ml	166	77	530	218 073,94	

\* Oszacowania własne analityków. Założono, że pacjenci stosują tylko jedną z prezentacji.

**Tabela 10. Refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Progllicem w latach 2016-2017**

Wskazanie	Dawka	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba zrefundowanych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację netto [zł]	Inne produkty lecznicze lub śsspz sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Insulinoma	25 mg	10	7	20	3 022,00	-
	100 mg	134	45	407	239 885,80	
Hipoglikemia hiperinsulinemiczna	25 mg	118	32	421	63 613,10	-
	100 mg	74	14*	204	120 237,60	
Hiperinsulinizm rodzinny	25 mg	0	0	0	0	-

Wskazanie	Dawka	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba zrefundowanych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację netto [zł]	Inne produkty lecznicze lub śspz sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
	100 mg	1	1	3	1 768,20	
Zespół hipoglikemia-hiperamonemia	25 mg	15	2	59	8 914,90	-
	100 mg	7	1	14	8 251,60	
Zespół MEN2	25 mg	0	0	0	0	-
	100 mg	5	2	26	15 324,40	
Hipoglikemia nieokreślona	25 mg	4	1	24	3 626,40	-
	100 mg	19	4	55	32 417,00	
zespół Beckwitha-Wiedemanna	25 mg	0	0	0	0	-
	100 mg	6	2	7	4 125,80	
Hipoglikemia leucynowrażliwa	25 mg	0	0	0	0	bd
	100 mg	1	1	3	1 768,20	
<b>**Łącznie</b>	25 mg	147	42	524	79 176,40	-
	100 mg	247	70	719	423 778,60	
	25 mg oraz 100 mg	394	112	1243	502 955,00	

\* Wskazana w raporcie nr OT.4311.5.2018 liczebność wynosząca 19 120 jest błędna.

\*\* Oszacowania własne analityków. Założono, że pacjenci stosują tylko jedną z prezentacji.