



Rekomendacja nr 38/2013

z dnia 8 kwietnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Proglicem (diazoxidum) kapsułki a 100 mg i 25 mg we wskazaniach: hipoglikemia hiperinsulinemiczna, zespół hipoglikemia-hiperamoniemia, hiperinsulinizm organiczny, wyspiak trzustki

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Proglicem (diazoxidum) kapsułki a 100 mg i 25 mg we wskazaniach: hipoglikemia hiperinsulinemiczna, zespół hipoglikemia-hiperamoniemia, hiperinsulinizm organiczny, wyspiak trzustki.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Proglicem (diazoxidum) we wskazaniach: hipoglikemia hiperinsulinemiczna, zespół hipoglikemia-hiperamoniemia, hiperinsulinizm organiczny, wyspiak trzustki.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie w wymienionych wskazaniach produktu leczniczego Proglicem (diazoxidum) pozwala uniknąć neurologicznych objawów i następstw hipoglikemii.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Proglicem (diazoxidum) nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i brak jest go w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium PR oraz we wspólnym Rejestrze Produktów Leczniczych.

Produkt ten może jednak być sprowadzany z zagranicy jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.



Problem zdrowotny

Hipoglikemia hiperinsulinemiczna (*ang. hyperinsulinemic hypoglycemia*, HH) to wspólny termin dla określenia stanu chorobowego spowodowanego różnymi przyczynami. Najważniejszą przyczyną zaburzeń hipoglikemicznych u niemowląt i dzieci jest hiperinsulinizm.

Przyczyny HH mogą być wrodzone (hiperinsulinizm wrodzony, CHI), wtórne do pewnych czynników ryzyka, związane z zespołami rozwojowymi lub występujące z innych rzadkich przyczyn, takich jak zespół poresekcyjny, guz insulinowy, mutacja genu receptora insuliny lub zaburzeń metabolicznych jak np. wrodzone zaburzenia glikozylacji i tyrozynemii typu 1. Hiperinsulinemiczna hipoglikemia u niektórych chorych może być indukowana wysiłkiem fizycznym, natomiast u innych może być związana z przejściową kwasicią mleczanową i hiperalaninemią.

Hiperinsulinizm wrodzony (*ang. congenital hyperinsulinism*, CHI) jest najczęstszą przyczyną przewlekłej hipoglikemii u niemowląt. CHI jest genetycznie heterogenicznym zaburzeniem uwzględniającym zarówno występowanie rodzinne, jak i sporadyczne.

Dzieci dotknięte hipoglikemią hiperinsulinemiczną, z powodu długotrwałej i / lub nawracającej hipoglikemii, narażone są na uszkodzenia mózgu a następnie upośledzenie neurorozwojowe. Dlatego też, diagnoza i natychmiastowe leczenie są niezbędne, aby uniknąć uszkodzeń rozwijającego się mózgu.

Głównym celem leczenia CHI jest zapobieganie neurologicznym objawom i ich następstwom poprzez utrzymywanie normoglikemii (stężenie glukozy we krwi >3.0 mmol/l). Terapia obejmuje leczenie dietetyczne, farmakologiczne i chirurgiczne.

W leczeniu zachowawczym stosuje się:

- wlewy dożylnie zawierające powyżej 10 mg glukozy/ kg masy ciała / minutę (15-20 mg glukozy/kg masy ciała / minutę – w celu zapobiegnięcia uszkodzenia mózgu);
- diazoksyd, pierwsza linia terapii długoterminowej, początkowa dawka 5-7,5 mg/kg/ dzień, podzielona na 3 dawki. Dawki mogą być zwiększane po każdym dwóch dniach o 5 mg do efektywnej i maksymalnej dawki (15 mg/kg/ dzień). Zwiększenie dawki może powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, bez wzrostu oczekiwanych korzyści;
- diazoksyd razem z innymi lekami hiperglikemizującymi, takimi jak: analogi somatostatyny (np. Okreotyd), antagoniści kanału wapniowego (np. Nifedypina), glukagon, glikokortykosteroidy.

Diazoksasyd jest często nieskuteczny u chorych z CHI z mutacjami powodującymi niesprawność kanałów KATP w komórkach beta trzustki. Wrodzony hiperinsulinizm często jest oporny na leczenie zachowawcze i w postaciach o ostrym przebiegu wymaga często interwencji chirurgicznej. W przypadku zmian ogniskowych wykonywana jest częściowa pankreatektomia. W ciężkich przypadkach CHI o charakterze dyfuzyjnym, kiedy zawiedzie leczenie dietetyczne i farmakologiczne, jako ostatnią linię leczenia należy rozważyć wykonanie prawie całkowitej pankreatektomii (dotyczącej 95%, a nawet większej ilości trzustki).

Zespół hiperinsulinemia-hiperamoniemia (HI / HA) jest rzadką chorobą genetyczną spowodowaną aktywacją mutacji *GLUD1*, genu dehydrogenazy glutaminianowej (GDH). Przypadki rodzinnego występowania wskazują na dziedziczenie autosomalne dominujące. HI/HA jest drugą co do częstości przyczyną hipoglikemii hiperinsulinemicznej u niemowląt i najczęściej jest łagodną odmianą CHI. Charakterystyczną cechą zespołu HI / HA jest bezobjawowa, długotrwałe utrzymująca się hiperamoniemia (zwiększenie stężenia amoniaku w osoczu). W zespole HI/HA nawracające drgawki hipoglikemiczne najczęściej pojawiają się między 2 a 7 miesiącem życia. Pacjenci z tym zespołem są podatni na leczenie dietetyczne i farmakologiczne. Ciężkość objawów hipoglikemii jest zmienna, natomiast poprawa następuje zwykle po podaniu diazoksydu.

Hiperinsulinizm organiczny. Hipoglikemia może być sklasyfikowana jako hipoglikemia egzogenna i tzw. endogenna. Hipoglikemia endogenna może być podzielona na hipoglikemię czynnościową i organiczną. Z klinicznego punktu widzenia bardziej wygodny do rozróżniania hipoglikemii jest podział na hipoglikemię występującą na czczo i po spożyciu posiłku. Hipoglikemie spowodowane organicznym hiperinsulinizmem objawiają się głównie na czczo.

Organiczną przyczyną hiperinsulinizmu mogą być guzy trzustki (insulinoma, 1-4 chorych/mln/rok), niektóre zaburzenia hormonalne lub zaburzenia czynności wątroby.

Opcje terapeutyczne dla hiperinsulinizmu zależą od tego, co jest jego początkową przyczyną. Jeśli przyczyna jest organiczna, podstawowym sposobem leczenia jest chirurgiczne usunięcie zmiany odpowiedzialnej za hiperinsulinizm.

Choroba ta jest trudna do rozpoznania i wymaga skompiłowanej diagnostyki lokalizacyjnej. Leczenie operacyjne jest podstawową metodą leczenia organicznego hiperinsulinizmu, a jego wyniki zależą od podłoża histopatologicznego choroby.

Wyspiaki trzustki zaliczane są do nowotworów neuroendokrynych (NET), rozwijających się z komórek rozproszonego układu wydzielania wewnętrznego. Wyróżnia się NET czynne (wydzielające hormony) i NET nieczynne (które nie wytwarzają hormonów). Obraz kliniczny NET czynnego charakteryzują zazwyczaj objawy spowodowane nadmiarem wydzielania przez niego hormonu, natomiast rozmiary guza są niewielkie, przez co jego umiejscowienie jest utrudnione.

Guz insulinowy (*ang. insulinoma*) to nowotwór neuroendokryny wywodzący się z komórek B wysp trzustkowych, wytwarzający insulinę, której nadmiar jest przyczyną hipoglikemii. W 90% jest guzem pojedynczym, małym (< 2 cm), dobrze unaczynionym i otorbionym. Natomiast ok. 10% guzów jest wieloogniskowa, a ok. 8-10% ma przebieg złośliwy, z objawami inwazji lokalnej i przerzutami do węzłów przyaortalnych oraz wątroby.

Guz insulinowy trzustki (insulinoma) jest najczęściej występującym hormonalnie czynnym nowotworem neuroendokrynym trzustki, i stanowi ok. 25 % wszystkich nowotworów neuroendokrynych tego narządu. Pozostałe wyspiaki są znacznie rzadsze i biorą nazwę od wydzielanych hormonów (np. glucagonoma, gastrinoma VIP-oma, somatostatinoma, rakowiak).

Zapadalność na guz insulinowy wynosi 1-4 przypadki/mln/rok. Guz insulinowy zwykle rozpoznawany jest między 40. a 60. rokiem życia, jednak opisywano przypadki, w których do rozwoju insulinoma dochodziło zarówno we wczesnym dzieciństwie, jak i w podeszłym wieku. Insulinoma występuje ok. dwukrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Objawy kliniczne wyspiaka wydzielającego insulinę u większości chorych są zazwyczaj konsekwencją hipoglikemii, natomiast rzadko wynikiem obecności samego guza. Najbardziej typowe objawy zgłaszane przez pacjentów obejmują zaburzenia widzenia, splątanie, senność, omamy, urojenia, majaczenie, drgawki oraz przejściowe defekty motoryczne (objawy neuroglikopenii). Spowodowane przez hipoglikemię zwiększone wydzielanie amin katecholowych jest natomiast przyczyną wzmożonego pocenia, zblednięcia powłok skórnych, drżenia rąk czy uczucia kołatania serca (objawy wynikające z pobudzenia autonomicznego układu nerwowego). Objawy występują zazwyczaj w godzinach porannych, późnym popołudniem, podczas wysiłku lub w okresach głodzenia. Uczucie głodu, które towarzyszy hipoglikemii, skłania chorych do częstych posiłków i odpowiada za otyłość. Objawy kliniczne guza insulinowego układają się w tzw. triadę Whipple'a, i występują w czasie głodzenia. Obejmują one: ww. objawy hipoglikemii, obniżenie stężenia glukozy we krwi ≤ 2.2 mmol/l (≤ 40 mg/dl), ustępowanie objawów po podaniu glukozy.

Leczenie guza insulinowego obejmuje leczenie operacyjne oraz zachowawcze. Leczenie farmakologiczne insulinoma jest zarezerwowane jedynie dla chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub nie wyrażają na nie zgody oraz dla potrzeb przedoperacyjnego kontrolowania stężenia glukozy w surowicy krwi.

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

Opis wnioskowanego świadczenia

Diazoksyd jest pochodną benzotiadiazyny. Przy podawaniu doustnym obniża ciśnienie tętnicze krwi, działa antydiuretycznie oraz hiperglikemizująco.

Przyczyną hiperglikemii jest głównie hamowanie sekrecji insuliny. Diazoksyd w wyniku interakcji z kanałami K⁺ wrażliwymi w błonie komórkowej komórek β zapobiega ich zamknięciu lub przedłuża ich czas otwarcia; jest to działanie przeciwstawne do pochodnych sulfonylomocznika. Diazoksyd

nieznacznie hamuje obwodowe zużytkowanie glukozy w mięśniach szkieletowych i pobudza glukoneogenezę.

Doustnie podawany diazoksyd powoduje również zwiększone uwalnianie biogennych katecholamin, w wyniku czego następuje aktywacja cykazy adenylowej i akumulacja cyklicznego AMP w tkance. Cykliczny 3,5-AMP może z kolei inaktywować syntetazę glikogenu i aktywować fosforylaze glikogenu. Te różne mechanizmy mogą mieć działanie synergistyczne na asymilację glukozy i powodowanie hiperglikemii. Diazoksyd istotnie klinicznie zmniejsza wydalanie sodu i wody, powodując zatrzymywanie płynów. Jednakże wpływ doustnego diazoksydu na ciśnienie krwi jest zazwyczaj niewielki lub w ogóle nie występuje. Ponadto, diazoksyd powoduje rozszerzenie naczyń, zwłaszcza przy wysokich dawkach. Diazoksyd zwiększa stężenie kwasu moczowego w surowicy, zmniejszając jego wydalanie. Zwiększa to również ilość wolnych kwasów tłuszczowych i obniża poziom wydalania chlorków.

Charakterystyka Produktu Leczniczego (przekazana przez MSD, Niemcy) wskazuje, że Progllicem jest zalecany w leczeniu nieprawidłowo niskiego poziomu cukru we krwi (hipoglikemii) różnego pochodzenia: hipoglikemii u pacjentów z nadwrażliwością na leucynę; przetrwałej hipoglikemii hiperinsulinemicznej u niemowląt (PHHI); guzach wysp trzustkowych, łagodnych i złośliwych; hipoglikemii wywołanej nowotworami pozatrzustkowymi; hipoglikemii nieznanego pochodzenia związanych z wysokim poziomem insuliny.

Według informacji przekazanych przez podmiot odpowiedzialny produkt leczniczy Progllicem jest zarejestrowany w Argentynie, Kanadzie, Francji, Niemczech, Włoszech, Japonii, Liechtensteinie, Holandii, RPA i Szwajcarii.

Zasady realizacji świadczenia w Polsce określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2012 r. w sprawie sprowadzania z zagranicy produktów leczniczych niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonych do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia, którego podstawą ustawową jest art. 4 ust. 7 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Alternatywna technologia medyczna

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych we wskazaniu: hipoglikemia hiperinsulinemiczna, zespół hipoglikemia – hiperamonemia, hiperinsulinizm organiczny, wyspiak trzustki, należą analogi somatostatyny:

Oktreotyd (w tym: Sandostatin, Sandostatin LAR) – zakres wskazań objętych refundacją: akromegalia; zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia.

Lanreotyd (w tym: Somatuline autogel) – zakres wskazań objętych refundacją: akromegalia; zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia.

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzono wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo preparatu Progllicem (diazoksyd) w terapii: hipoglikemia hiperinsulinemiczna, zespół hipoglikemia – hiperamonemia, hiperinsulinizm organiczny, wyspiak trzustki, w porównaniu z dowolnym komparatorem (w tym oktreotyd, lanreotyd). Nie odnaleziono opracowań wtórnych odnoszących się do ww. oceny efektywności klinicznej leku diazoksyd.

Kryteria włączenia do analizy spełniły 3 publikacje, które odpowiadają 3 badaniom, w tym:

- *Hoe 2006* – badanie obserwacyjne z grupą kontrolną oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leku diazoksyd w populacji niemowląt z hipoglikemią. Próbę kontroli hipoglikemii przy pomocy diazoksydu podjęto u 21 z 26 noworodków (u pozostałych 5 noworodków zastosowano jedynie częste karmienie). Spośród 21 noworodków u 19 uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie, a tym samym osiągnięto dobrą kontrolę glikemii, 1 noworodek nie odpowiedział na leczenie diazoksydem, w innym

przypadku leczenie musiało zostać przerwane z powodu zatrzymania moczu u noworodka. U 12 spośród ww. 19 noworodków wykonano badania na czczo – u wszystkich zaobserwowano możliwość kontroli poziom glukozy we krwi >60 mg / dl, co najmniej przez 9 godzin. Skuteczna dawka diazoksydu, którą otrzymywały noworodki to 8 mg / kg / dzień (zakres od 5 do 15 mg / kg / dzień).

- *Boukhman 1998* – opis serii przypadków analizujący dostępne, skuteczne metody leczenia insulinoma, w tym w ramach leczenia przedoperacyjnego i farmakologicznego ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku diazoksyd.

-Leczenie przedoperacyjne (farmakologiczne, m.in. diazoksydem): Diazoksyd zastosowano u 41 spośród 56 pacjentów poddanych leczeniu przedoperacyjnemu. W 34 przypadkach odnotowano korzystną reakcję na lek, z czego u 14 pacjentów odnotowano działania niepożądane, w tym: palpacje (n=13), nadmierne owłosienie (hirsutyzm) (n=5), obrzęk (n=5), nudności (n=2), uczucie dyskomfortu (n=2), podwyższone stężenie kwasu moczowego (n=2). U 7 pacjentów odnotowano brak reakcji na diazoksyd. 5 pacjentów w wyniku przyjmowania leku diazoksyd doświadczyło poważnych powikłań prowadzących do zaprzestania przyjmowania preparatu. Diazoksyd okazał się skuteczny u 29 spośród 41 pacjentów.

-Leczenie farmakologiczne diazoksydem: 9 z 11 pacjentów otrzymujących jedynie leczenie farmakologiczne diazoksydem nie zdecydowało się na zabieg usunięcia insulinoma ze względu na zadowalające efekty leczenia diazoksydem. U 2 pacjentów odnotowano ciężkie działania niepożądane.

- *Gill 1997* – opis serii przypadków oceniający skuteczność i bezpieczeństwo leku diazoksyd u dorosłych pacjentów leczonych na insulinoma lub hipoglikemię. Łącznie wysłano 127 kwestionariuszy do lekarzy opiekujących się poszczególnymi pacjentami przyjmującymi diazoksyd. Zwroty ankiet uzyskano dla 47 (37%) pacjentów. Spośród 47 pacjentów 40 było leczonych na insulinoma, pozostali byli leczeni m.in. na hipoglikemię. U 23 (59%) pacjentów uzyskano ustąpienie objawów insulinoma. Sporadyczne przypadki objawów związanych z hipoglikemią odnotowywano u 15 (38%). Częste uporczywe objawy choroby pomimo leczenia wystąpiły tylko u 1 pacjenta. Działania niepożądane (DN) zanotowano u 17/36 pacjentów dla których otrzymano dane (47%). Najczęstszym DN było zatrzymanie moczu, następnie hirsutyzm (nadmierne owłosienie). We wszystkich przypadkach DN były łagodne i nie wymagały zaprzestania leczenia lub dostosowania odpowiedniej dawki leku.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

W trakcie leczenia preparatem Proglidem pacjenci wymagają ścisłej obserwacji. Właściwości antydiuretyczne mogą powodować znaczną retencję sodu i wody, co w konsekwencji może spowodować zastoinową niewydolność serca u chorych z ograniczoną rezerwą sercową. Proglidem powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej (w części aorty o nazwie przesmyk) i innymi chorobami serca, gdzie zwiększona pojemność minutowa serca byłaby szkodliwa. Istnieją doniesienia o kwasicy ketonowej i hiperosmolarnej śpiączce nieketonowej, zazwyczaj u pacjentów z chorobami współistniejącymi. Zaobserwowano również wystąpienie przejściowej zaćmy u dzieci w połączeniu z hiperosmotyczną śpiączką, jednak ustępowały one po leczeniu hiperosmolarności. Przy długotrwałym użytkowaniu zaleca się także regularne monitorowanie ciśnienia krwi, wydalanego moczu, elektrolitu i stężenia kwasu moczowego w surowicy.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, należy pamiętać o tym że: hiperglikemia lub cukromocz mogą wymagać zmniejszenia dawki, aby zapobiec kwasicy ketonowej lub hiperosmotycznej śpiączce; trombocytopenia z plamicą lub bez, może być powodem do przerwania leczenia; neutropenia jest przemijająca i nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem infekcji, i zwykle nie uzasadnia przerwania leczenia.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia wskazał, że w ramach importu docelowego leku Progllicem (diazoxidum) liczba zgód na sprowadzenie produktu w roku 2012 wynosiła 194, a łączna kwota wydanych zgód refundacyjnych (jako wartości, o które wnioskowano, a nie wartości które zostały w rzeczywistości rozliczone przez NFZ) to 136 356 – 216 953 (PLN netto), oraz w 2013 roku odpowiednio 88 i 28 338.

Miesięczny koszt preparatu Progllicem (przy założeniu stosowania dawki dobowej wynoszącej 300 mg, ustalonej w oparciu o rekomendacje kliniczne ENETS 2006 i PSGN 2008) podawanego we wskazaniu insulinoma wynosi od 503,45 PLN do 1124,17 PLN, natomiast miesięczny koszt preparatu Progllicem (przy założeniu stosowania maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 600 mg, ustalonej w oparciu o rekomendacje kliniczne ENETS 2006, PSGN 2008 i publikacji GV Gill et al. 1997) podawanego we wskazaniu insulinoma wynosi od 1006,90 PLN do 2248,33 PLN.

Duża rozbieżność w miesięcznych kosztach leczenia preparatem Progllicem, wynika z dwukrotnej różnicy w koszcie za DDD między Progllicem 100 mg a Progllicem 25 mg.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne (Endocrine Society Clinical Practice Guideline: American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, and European Society of Endocrinology – ESCPG 2009), National Institutes of Health Pubic Access - NIH 2009, Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych - PSGN 2008, European Neuroendocrine Tumor Society - ENETS 2006) i 1 rekomendację refundacyjną (Haute Autorite de Santé - HAS 2011). W większości przypadków substancja diazoxidum obok analogów somatostatyny jest zalecana w leczeniu hipoglikemii oraz insulinoma (m. in. gdy możliwości leczenia operacyjnego i redukującego masę guza oraz terapia analogami somatostatyny zostaną wyczerpane).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8.03.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18220-1/AL/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Progllicem (diazoxidum) kapsułki a 100 mg i 25 mg we wskazaniach: hipoglikemia hiperinsulinemiczna, zespół hipoglikemia-hiperamonemia, hiperinsulinizm organiczny, wyspiak trzustki, na podstawie art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 57/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Progllicem (diazoxidum) kapsułki po 100 mg, 25 mg we wskazaniach: hipoglikemia hiperinsulinemiczna, zespół hipoglikemia-hiperamonemia, hiperinsulinizm organiczny, wyspiak trzustki.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Progllicem (diazoxidum) kapsułki po 100 mg, 25 mg we wskazaniach: hipoglikemia hiperinsulinemiczna, zespół hipoglikemia-hiperamonemia, hiperinsulinizm organiczny, wyspiak trzustki.
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Nr: AOTM-OT-431-05/2013. Progllicem (diazoxidum) kapsułki po 100 mg, 25 mg we wskazaniach: hipoglikemia hiperinsulinemiczna, zespół hipoglikemia –hiperamonemia, hiperinsulinizm organiczny, wyspiak trzustki.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.