

# Nota Técnica 103542

Data de conclusão: 03/11/2022 15:37:02

## Paciente

---

**Idade:** 3 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Arvorezinha/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 1ª Vara Federal de Lajeado

## Tecnologia 103542

---

**CID:** E16 - Outros transtornos da secreção pancreática interna

**Diagnóstico:** Hiperinsulinismo congênito

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** DIAZÓXIDO

**Via de administração:** .

**Posologia:** diazóxido injetável 20 ml, 15 mg/ml, ou diazóxido injetável suspensão oral 50 mg/ml, sendo 20 ampolas e 5 frascos mensais.

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** dia(s)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Não

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Não

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** DIAZÓXIDO

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** não há alternativa disponível para tratamento de manutenção a nível ambulatorial

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** DIAZÓXIDO

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** DIAZÓXIDO

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## Evidências e resultados esperados

---

### Tecnologia: DIAZÓXIDO

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O diazóxido, um derivado tiazídico não diurético, atua bloqueando os receptores de sulfoniluréia nas células  $\beta$  pancreáticas, resultando na abertura dos canais de potássio e na conseqüente redução da liberação de insulina, reduzindo a ocorrência de episódios hipoglicêmicos; cabe destacar que aqueles pacientes com HC devido a mutação específica no canal  $K^+/ATP$  não respondem ao tratamento com diazóxido (3,8). O diazóxido é o medicamento de primeira linha para o tratamento do hiperinsulinismo e o único agente farmacológico aprovado para o hiperinsulinismo pela agência americana (FDA, do inglês Federal Drug Administration), e aprovado para comercialização em território nacional pela agência brasileira (ANVISA), embora não para o uso pretendido.

Dada a severidade da condição e ausência de tratamentos aprovados para seu manejo, a execução de estudos clínicos comparados fica comprometida. Estão disponíveis, no entanto, estudos observacionais que versam sobre a eficácia e segurança da tecnologia pleiteada, conforme apresentamos a seguir.

Uma recente revisão sistemática com metanálise, publicada em 2021, teve como objetivo investigar a eficácia e segurança do diazóxido para o tratamento da hipoglicemia hiperinsulinêmica (8). Foram pesquisados estudos sobre o tema nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane. As descobertas foram resumidas, o tamanho do efeito combinado e seu intervalo de confiança de 95% foram calculados. Um total de 6 estudos de coorte, envolvendo 1.142 participantes, preencheram os critérios de inclusão. Entre os 5 estudos de coorte, a estimativa combinada da taxa de resposta da terapia com diazóxido foi de 71% (IC95% 50% a 93%, heterogeneidade  $<0,001$ ,  $I^2=98,3\%$ ,  $P<0,001$ ). Os eventos adversos comuns foram hipertricose (45%), retenção de líquidos (20%), sintomas gastrintestinais (13%), edema (11%) e neutropenia (9%). Outros eventos adversos incluíram hipertensão pulmonar (2%) e trombocitopenia (2%). Os autores concluíram que o diazóxido foi potencialmente útil no tratamento da condição; no entanto, teve alguns eventos adversos, que exigem monitoramento cuidadoso.

Uma segunda revisão sobre o tema, publicada em 2015, levantou dados sobre tratamento médico a longo prazo do hiperinsulinismo congênito (9). Durante a fase de pesquisa, não foram localizados ensaios clínicos randomizados e controlados, apenas relatos e séries de casos. Foram reunidos dados de 619 pacientes, sendo que 84% deles receberam tratamento com diazóxido. A duração média do tratamento com diazóxido até a remissão foi de 57 meses. O evento adverso mais frequente relacionado ao tratamento foi a hipertricose, mas também foram relatados retenção de fluidos e desequilíbrios eletrolíticos, sintomas gastrintestinais, cardiotoxicidade, insuficiência renal, reação anafilática e supressão medular. Contudo, a relação causal entre o uso do diazóxido e eventos adversos graves, a exemplo da insuficiência cardíaca, foi de baixa magnitude (3,7%) e não permite qualquer assunção causal absoluta.

Por fim, citamos estudo coorte retrospectivo, publicado em 2018, que avaliou dados de prontuários de crianças com hiperinsulinismo tratadas com diazóxido, a fim de investigar a prevalência de eventos adversos e fatores clínicos associados ao tratamento (10). Os desfechos avaliados foram: hipertensão pulmonar, edema, neutropenia, trombocitopenia e hiperuricemia. De um total de 295 pacientes, 4,7% dos pacientes apresentaram pelo menos um ecocardiograma com evidência de hipertensão pulmonar; e 18% com edema; 15,6% foram

diagnosticadas com neutropenia; 4,7% com trombocitopenia e 5% com hiperuricemia. O diazóxido está registrado na ANVISA apenas na apresentação injetável, para uso intravenoso, indicado para a redução emergencial da pressão arterial na hipertensão aguda ou grave, não maligna e maligna, de pacientes adultos e pediátricos hospitalizados. De acordo com consulta à tabela CMED, em outubro de 2022, e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo de um ano do tratamento pleiteado.

A apresentação para uso via oral, na forma farmacêutica de suspensão oral, apesar de não estar registrada na agência sanitária brasileira detém autorização emitida por esta agência permitindo sua importação em caráter excepcional. Uma vez não sendo registrado para comercialização em território nacional, o produto não está sujeito à regulação de preços, conforme Lei nº 10.742/2003. Em consulta ao Banco de Preços em Saúde, em setembro de 2022, foi recuperado registro de compra estadual (Mato Grosso do Sul) por dispensa de licitação. A média ponderada do preço de um frasco de 30 ml na concentração de 50 mg/mL foi de R\$ 5.942,23 para as compras realizadas por dispensa de licitação. Considerando a dose indicada, seriam necessários 60 frascos para um ano de tratamento, resultando em um valor anual de R\$ 356.533,80.

6.4 Conclusão técnica: favorável ao fornecimento da apresentação endovenosa para uso por via oral; desfavorável ao fornecimento da apresentação suspensão oral.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** redução de eventos hipoglicêmicos.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não avaliada

## Conclusão

---

**Tecnologia:** DIAZÓXIDO

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Favorável ao fornecimento da apresentação endovenosa para uso por via oral; desfavorável ao fornecimento da apresentação suspensão oral.

Embora as evidências disponíveis quanto à eficácia, efetividade e segurança do tratamento com diazóxido em pacientes com HC provenham de estudos observacionais, cabe destacar que trata-se de condição grave, que implica em risco iminente ao desenvolvimento e sobrevivência da parte autora, não restando outra alternativa para seu tratamento.

Por isso, somos favoráveis ao tratamento desta condição com o fármaco diazóxido, por mais que o uso pretendido (via oral), não seja aquele indicado pelo fabricante e autorizado pela ANVISA (via intravenosa). Explica-se: dada a gravidade da condição e, portanto, a necessidade expressa de tratamento, entende-se que a importação da apresentação na forma de solução oral implicaria em tempo demasiado de espera pela parte autora, além de alto custo; também cabe destacar que a solução injetável, disponível no Brasil, não traz excipientes que inviabilizam a administração pela via oral.

**Há evidências científicas?** Sim

**Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?** Não

## Referências bibliográficas:

1. Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am* 2015;62: 1017–36.
2. Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19: 57–68.
3. Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T et al. Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. *Clin Pediatr Endocrinol* 2017; 26(3), 127–152.
4. Thornton PS, Stanley CA, De León DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Pediatric Endocrine Society. Recommendation from the pediatric endocrine society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr* 2015;167: 238–45.
5. Sweet CB, Grayson S, Polak M. Management strategies for neonatal hypoglycemia. *J PediatrPharmacolTher* 2013;18(3):199–208
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
7. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – DGITS/SCTIE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 109: Procedimentos laboratoriais para diagnóstico de doenças raras associadas a anomalias congênitas na tabela sus. 2014
8. Chen X, Feng L, Yao H, Yang L, Qin Y. Efficacy and safety of diazoxide for treating hyperinsulinemic hypoglycemia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Feb 11;16(2):e0246463. doi: 10.1371/journal.pone.0246463. PMID: 33571197; PMCID: PMC7877589.
9. Welters A, Lerch C, Kummer S, Marquard J, Salgin B, Mayatepek E, et al. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;10(1):150.
10. Herrera A, Vajravelu ME, Givler S, Mitteer L, Avitabile CM, Lord K, et al. Prevalence of adverse events in children with congenital hyperinsulinism treated with diazoxide. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(12):4365–72. 10.1210/jc.2018-01613

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** De acordo com laudo médico (Evento 1, ATESTMED7) o paciente em tela apresenta diagnóstico, confirmado por exames laboratoriais, de hiperinsulinemia congênita. Pleiteia o tratamento com diazóxido injetável para ser usado por via oral, pois é a forma farmacêutica disponível no país, ou o tratamento com diazóxido na forma farmacêutica de suspensão oral que necessita de importação.

O hiperinsulinismo representa um conjunto de desordens heterogêneas sob os aspectos genético-molecular, fisiopatológico, morfológico e clínico. É definido pela secreção inapropriada de insulina para um dado nível de glicemia, associada à supressão inadequada da secreção de insulina quando a glicose plasmática encontra-se em situação de baixa concentração (1). É um distúrbio do pâncreas, relacionado à presença de um conjunto de mutações genéticas, incluindo aquelas que desencadeiam alterações dos canais iônicos de potássio ATP dependentes (K<sup>+</sup>/ATP) localizados na superfície da membrana celular das células β, de modo difuso, e que pode comprometer parte, ou todo o funcionamento do pâncreas; independente da magnitude deste comprometimento, resulta na secreção inapropriada de insulina e consequente hipoglicemia grave e persistente (1,2).

O hiperinsulinismo congênito (HC) foi descrito inicialmente na década de 1950, e ocorre, a nível mundial, com uma frequência que varia de 1/27.000 a 1/50.000 nascidos vivos. Antigamente chamado nesidioblastose ou hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância (HHPI), é uma condição rara e potencialmente letal em recém-nascidos e em crianças. Os recém-nascidos apresentam risco aumentado de hipoglicemia em relação aos adultos, devido à elevada taxa de utilização de glicose em função de possuírem uma massa cerebral proporcionalmente maior com relação ao tamanho corporal. O diagnóstico precoce, a introdução urgente do tratamento e a prevenção de futuros episódios de hipoglicemia são de fundamental importância para a proteção do cérebro em desenvolvimento da carência de glicose (1-3).

O HC é a principal causa de hipoglicemia persistente em bebês e crianças. A secreção desregulada de insulina leva a hipoglicemia recorrente grave e suprime a produção de corpos cetônicos, um combustível alternativo crucial para o cérebro. Essas anormalidades metabólicas resultam em um alto risco de danos cerebrais e sequelas neurológicas subsequentes, como atrasos no desenvolvimento e epilepsia (3,4).

O diagnóstico do HC depende idealmente da análise dos dados clínicos, laboratoriais, morfológicos e genético-moleculares. No que se refere ao seu tratamento, é importante notar que seu objetivo é prevenir a hipoglicemia por meio do uso de terapia médica adequada, que inclui uso de agentes inibidores da secreção da insulina e promotores da hiperglicemia. O objetivo é manter a glicemia maior que 45 mg/dL antes de cada dieta. Em casos específicos, onde existe acometimento de apenas parte do pâncreas, o tratamento pode ser cirúrgico, a partir da ressecção da porção acometida desta glândula. Os testes genéticos e as técnicas de imagem avançadas permitiram abordagens mais personalizadas para o tratamento, resultando em melhores resultados (3-5).

O manejo do HC no sistema público está previsto nos moldes da Linha de Cuidado para Doenças Raras (6), enquanto uma condição relacionada a erros inatos do metabolismo (EIM). Cada vez mais tem-se percebido avanço na disponibilidade de recursos para diagnóstico e tratamento das doenças raras no Brasil. Prova disso foi a incorporação da avaliação diagnóstica, procedimentos laboratoriais e aconselhamento genético para doenças raras, no

âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (7). Contudo, alternativas terapêuticas e protocolos específicos para cada condição ainda são escassos.