

## **NOTA TÉCNICA Nº 5180/2025 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5017291-62.2025.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 30/06/2025
- 1.4. Data da Resposta: 03/09/2025
- 1.5. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 09/08/2023 – 02 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Hipoglicemia hiperinsulinêmica – CID E16.2

### **3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)**

#### 4. Descrição da Tecnologia

##### 4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
<b>DIAZÓXIDO 50 MG/ML SUSPENSÃO ORAL</b>	DIAZÓXIDO	NÃO HÁ FORMULAÇÃO ORAL REGISTRADA NA ANVISA	SOMENTE USO INJETÁVEL HOSPITALAR	NÃO EXISTE PCDT ESPECÍFICO PARA TRATAMENTO DO HIPERINSULINISMO CONGÊNITO. O SUS DISPONIBILIZA PARA AS SITUAÇÕES EMERGENCIAIS A GLICOSE HIPERTÔNICA SOLUÇÃO INJETÁVEL NAS CONCENTRAÇÕES DE 5, 10 E 50%, QUE DEVE SER UTILIZADA PRIORITARIAMENTE EM AMBIENTE HOSPITALAR PARA ESTABILIZAÇÃO DOS NÍVEIS GLICÊMICOS DURANTE OS EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA MAIS GRAVES. ESTA, ENTRETANTO, NÃO É UMA TERAPIA DIRECIONADA CONTRA A DOENÇA EM SI, MAS PARA O COMBATE DE UMA DE SUAS COMPLICAÇÕES AGUDAS. OPÇÕES COMO O USO DE OCTREOTIDE, APESAR DE POSSUÍREM REGISTRO NA ANVISA E CONSTAREM NA RENAME, TÊM SEU USO CONTEMPLADO EM PROTOCOLOS MINISTERIAIS APENAS PARA OUTRAS PATOLOGIAS, NÃO HAVENDO DISPENSAÇÃO ROTINEIRA PARA O CID DE QUE TRATA ESTA NOTA TÉCNICA (ATÉ PORQUE A PATOLOGIA EM QUESTÃO É BASTANTE RARA). O SUS DISPONIBILIZA GLICOCORTICÓIDES, DROGAS QUE EM TESE PODERIAM AJUDAR NO TRATAMENTO DA PATOLOGIA EM QUESTÃO, MAS CUJO USO CRÔNICO TRAZ EFEITOS COLATERAIS BASTANTE INDESEJÁVEIS. O SUS TAMBÉM DISPONIBILIZA A PANCREATECTOMIA. ESTA OPÇÃO, POR SER MAIS AGRESSIVA, DEVE PERMANECER RESTRITA AOS CASOS DE MAIS DIFÍCIL MANUSEIO E REFRATÁRIOS AO TRATAMENTO COM FÁRMACOS.	NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
<b>DIAZÓXIDO SUSPENSÃO ORAL</b>	PROGLYCEM®	TEVA PHARMACEUTICALS	SUSPENSÃO ORAL 50 MG POR ML, FRASCO COM 30 ML E CONTA GOTAS CALIBRADO	NÃO CONSTA DA TABELA CMED	1,5 ML A CADA 8H, USO CONTÍNUO	NÃO CONSTA DA TABELA CMED
<b>CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO</b>						
<b>MÉDICO PRESCRITOR</b>				<b>SAÚDE PÚBLICA</b>		

\* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.



4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência agosto/2025. Por se tratar de um medicamento importado, sem registro na ANVISA e sem registro de preço na tabela CMED, não existe fonte de dado oficial de preço máximo ao consumidor (PMC) para o medicamento diazóxido (Proglycem®).

4.3. Recomendações da CONITEC: não avaliado.

## **5. Discussão**

### **5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia**

#### **Sobre o Hiperinsulinismo Congênito:**

O hiperinsulinismo congênito é uma das principais causas de hipoglicemia persistente em bebês e crianças. Caracteriza-se pela secreção desregulada de insulina, caracterizada pela secreção excessiva de insulina pelas células B pancreáticas. É a mais causa comum de hipoglicemia persistente na infância, classificada em três tipos principais: uma forma transitória relacionada ao estresse perinatal, formas monogênicas devido a defeitos de um único gene e aquelas associadas a síndromes (como a síndrome de Beckwith-Wiedemann).

As características clínicas, a gravidade da hipoglicemia e a duração do tratamento variam entre os diferentes tipos de hiperinsulinismo congênito. No entanto, todas as formas de hiperinsulinismo congênito partilham um elevado risco de danos cerebrais induzidos por hipoglicemia e atrasos no desenvolvimento (Stanley, 2016).

A secreção de insulina pelas células beta pancreáticas é desencadeada quando a glicose plasmática aumenta acima de um limite de aproximadamente 85 mg/dL em humanos. A glicose entra nas células beta através de transportadores de glicose e é metabolizada para gerar trifosfato de adenosina (ATP). O aumento subsequente na proporção de ATP para adenosina difosfato (ADP) desencadeia o fechamento do canal de potássio sensível ao ATP (KATP), o que leva à despolarização da membrana. Essa despolarização resulta na abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem, e o aumento do cálcio citosólico desencadeia a secreção de insulina. Defeitos nessas vias levam à secreção desregulada de insulina, resultando em hiperinsulinismo (Stanley, 2016).

Mutações em 10 genes associados à secreção de insulina e ao desenvolvimento de células beta resultam em hiperinsulinismo congênito. Das formas monogênicas, o associado à KATP é aquela mais comum e mais grave (Snider, 2013).

#### **Sobre a tecnologia pleiteada:**

O diazóxido, medicamento vasodilatador periférico inicialmente aprovado como anti-hipertensivo, é um abridor de canal KATP que exerce sua ação através da ligação ao SUR-1 e ajuda a distinguir entre os subtipos genéticos e clínicos de KATP-HI, os quais sejam:

1. Não responde ao diazóxido – A maioria dos pacientes com KATP-HI não responde ao diazóxido. Esses bebês tendem a nascer grandes para a idade gestacional e apresentam hiperinsulinemia mais grave, necessitando de altas taxas de infusão de glicose para manter a euglicemia.

2. Resposta ao diazóxido – Um pequeno subconjunto de crianças com KATP-HI responde ao diazóxido. Eles têm mutações dominantes em KCNJ11 ou ABCC8 e tendem a

ter hipoglicemia mais leve. Esses bebês apresentam a forma difusa de hiperinsulinemia (Pinney, 2008).

Assim, o uso de diazóxido pode ser considerado uma ferramenta diagnóstica para definir o tipo histológico e o consequente prognóstico, com indicação ou não de procedimentos cirúrgicos.

O teste genético é essencial para pacientes com hiperinsulinemia que não respondem ao diazóxido porque aproximadamente 90% dessas crianças têm KATP-HI (Snider, 2016) e mais de 50% daquelas com KATP-HI têm a forma focal, que é curada através de cirurgia. Uma única mutação recessiva herdada paternalmente nos genes *ABCC8* ou *KCNJ11* tem um valor preditivo positivo de 94% para HI focal (Snider, 2016). A interpretação dos resultados dos testes genéticos é complicada pelo fato de muitas mutações serem novas. Portanto, pode não estar disponível informação sobre se a mutação é dominante ou recessiva ou se é provável que seja responsiva ao diazóxido. Nestes casos, pode ser necessário o encaminhamento para um centro especializado em hiperinsulinemia. Para crianças com hiperinsulinemia responsiva ao diazóxido, o teste genético é menos urgente, mas ainda é valioso porque pode ajudar no prognóstico e no planejamento familiar e orientar a duração do tratamento. Deve-se notar que as mutações são identificadas apenas em 50% dos pacientes com hiperinsulinemia responsiva ao diazóxido (Snider, 2016).

As crianças que respondem ao diazóxido podem receber alta com segurança com diazóxido por via oral (o qual não tem aprovação na ANVISA para registro) com monitoramento domiciliar da glicose. Testes genéticos abrangentes de hiperinsulinemia devem ser considerados para auxiliar no prognóstico e orientar a duração da terapia, bem como o planejamento familiar futuro. O efeito adverso mais comum é a hipertricose (Chen, 2021) e o principal efeito colateral de relevância observado com o diazóxido é a sobrecarga de líquidos, que pode resultar em complicações respiratórias e cardíacas em pacientes mais jovens (Herrera, 2018; Hastings, 2020). Até 2,4% das crianças que utilizam diazóxido evoluem com hipertensão pulmonar (Chen, 2021). O diazóxido também pode resultar em náusea, diminuição do apetite e, em casos raros, intolerância alimentar. Relatórios sugerem que o uso de diazóxido em neonatos pode estar associado a um risco aumentado de enterocolite necrosante, mas são necessários estudos adicionais para compreender melhor a associação (Prado, 2021; Keyes, 2021).

O diazóxido é o único medicamento aprovado para esta indicação nos Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, União Europeia, China, Australásia e Japão (Chen, 2021). No Brasil, não há inclusão desta indicação na bula do medicamento e não há apresentação por via oral aprovada pela ANVISA.

Uma busca na base de dados MEDLINE/ PubMed em setembro de 2023 não resultou em nenhum ensaio clínico de fases II ou III que tenha avaliado o uso de diazóxido para o tratamento da hiperinsulinemia congênita. Em 2021, foi publicado artigo de revisão

sistemática com meta-análise (Chen, 2021), o qual incluiu estudos de coorte, sendo considerados elegíveis 6 estudos que observaram 1142 pacientes em sua somatória. A proporção agrupada de pacientes que responderam ao diazóxido foi de 71% (IC 95% = 50%–93%, Peffect < 0,001). Sua conclusão é de que o diazóxido pode ter efeito benéfico nessa situação, sendo necessários estudos clínicos de melhor qualidade para definição conclusiva de benefícios.

## 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia

Correção dos episódios de hipoglicemia.

## 6. Conclusão:

6.1. Parecer

( x ) Favorável

( ) Desfavorável

## 6.2. Conclusão Justificada

Considerando que:

Trata-se de paciente de 02 anos de idade com diagnóstico de hipoglicemia hiperinsulinêmica, já submetido a tratamento com glicose oral e venosa, GH e octreotide, sem sucesso;

O hiperinsulinismo congênito é uma condição rara e que pode levar a sequelas neurológicas e atraso no desenvolvimento da criança;

O diazóxido pode ser utilizado em sua apresentação endovenosa para o diagnóstico de pacientes com hipoglicemia congênita, auxiliando na compensação clínica e diagnóstica, direcionando a conduta posterior, prognóstico e aconselhamento dos pacientes;

O diazóxido é o único medicamento aprovado para esta indicação nos Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, União Europeia, China, Australásia e Japão (Chen, 2021). No Brasil, não há inclusão desta indicação na bula do medicamento e não há apresentação por via oral aprovada pela ANVISA. A formulação endovenosa pode ser utilizada para tratamento intra-hospitalar de descompensações da doença, bem como pode ser utilizado dentro do algoritmo de investigação da doença;

O diazóxido é considerado o tratamento de primeira linha na literatura médica, apesar da falta de evidências de qualidade que respaldem sua indicação para o hiperinsulinismo congênito;

Apesar de o medicamento não ter registro na ANVISA, o medicamento está liberado para importação, segundo a instrução normativa nº 1, de 28 de fevereiro de 2014 da ANVISA/MS;

Concluimos favoravelmente à demanda.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

( ) SIM, com potencial risco de vida

( ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

## **7. Referências bibliográficas**

- 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
- Herrera A, Vajravelu ME, Givler S, Mitteer L, Avitabile CM, Lord K, De León DD. Prevalence of Adverse Events in Children With Congenital Hyperinsulinism Treated With Diazoxide. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Dec 1;103(12):4365-4372
- Keyes ML, Healy H, Sparger KA, Orth LE, Geha M, Roumiantsev S, Matute JD. Necrotizing Enterocolitis in Neonates With Hyperinsulinemic Hypoglycemia Treated With Diazoxide. Pediatrics. 2021 Feb;147(2):e20193202.
- Pinney SE, MacMullen C, Becker S, Lin YW, Hanna C, Thornton P, Ganguly A, Shyng SL, Stanley CA. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. J Clin Invest. 2008 Aug;118(8):2877-86
- Prado LA, Castro M, Weisz DE, Jain A, Belik J. Necrotising enterocolitis in newborns receiving diazoxide. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2021 May;106(3):306-310.
- Snider KE, Becker S, Boyajian L, Shyng SL, MacMullen C, Hughes N, Ganapathy K, Bhatti T, Stanley CA, Ganguly A. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Feb;98(2):E355-63
- Stanley CA. Perspective on the Genetics and Diagnosis of Congenital Hyperinsulinism Disorders. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Mar;101(3):815-26

## **8. Outras Informações – conceitos**

**ANS** - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

**ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como

medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

**CONITEC** – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

**RENAME** - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

**REMUME** - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

**ANS** - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

**ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

**PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)** - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o

acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

**FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA** é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento

medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

**A autoria do presente documento não é divulgada, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.**