



NOTA TÉCNICA NÚMERO 38

Solicitante:

Carlos Rogério Facundo

Juiz de Direito

Número do processo:

0101336-12.2017.8.06.0001

Data: 25 de agosto de 2017.

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2-3
3. Eficácia do medicamento-----	3-4
4. Evidências científicas-----	4-6
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	6
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	6
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	7
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	7
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	7
10. Custo da medicação-----	8
11. Conclusões-----	8
12. Referências-----	9-10



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Paciente masculino de 36 anos com antecedentes de diabetes mellitus (DM) submetido à pancreatectomia total por neoplasia de esôfago metastática necessita do uso de Creon® (pancreatina) 25000ui 01cp três vezes ao dia por tempo indeterminado.

2) Considerações teóricas

O medicamento CREON® contém uma mistura de enzimas digestivas chamada **pancreatina** incluindo lipase, protease e amilase extraídas de pâncreas porcino, e tem ação na reposição das enzimas pancreáticas permitindo adequada digestão dos nutrientes ingeridos. É usado no tratamento de algumas situações clínicas em que não há a digestão normal dos alimentos devido ao pâncreas não produzir adequadamente as enzimas digestivas necessárias como na fibrose cística, pancreatite crônica, remoção parcial ou, como no caso do paciente, remoção cirúrgica do pâncreas inteiro (pancreatectomia total). A porção do pâncreas que tem uma função exócrina é responsável pela síntese do suco pancreático que contém enzimas que auxiliam a digestão de carboidratos, lipídios e proteínas. A porção do pâncreas que desempenha uma função hormonal ou endócrina é responsável pela produção de insulina e glucagon que controlam o nível de glicose no sangue. A pancreatina (CREON®) substitui enzimas que o pâncreas não está produzindo, auxiliando na digestão de alimentos. A reposição enzimática é necessária sempre que houver secreção pancreática insuficiente que pode levar a problemas de má digestão.



Reações adversas descritas em pacientes com pancreatite crônica ou pancreatectomia em uso de CREON[®] são hiperglicemia, hipoglicemia, dor abdominal, fezes anormais, flatulência, aumento da frequência dos movimentos intestinais e nasofaringite.

CREON[®] (pancreatina) está indicado para o tratamento da insuficiência pancreática exócrina de adultos e crianças.

A insuficiência pancreática exócrina pode estar associada à:

- Fibrose cística
- Pancreatite crônica
- Pós-pancreatectomia
- Gastrectomia
- Câncer pancreático

3) Eficácia do medicamento

O medicamento CREON[®] (pancreatina) é eficaz nas situações em que a habilidade em digerir alimentos de forma adequada está prejudicada (insuficiência pancreática exócrina). O uso de pancreatina por via oral melhora a absorção de gordura, proteína e carboidratos em pacientes que estão incapazes de digerir alimentos de forma apropriada devido à pancreatectomia (remoção do pâncreas), pancreatite e fibrose cística. A eficácia de CREON[®] (pancreatina) em pacientes com insuficiência exócrina do pâncreas (IEP) foi avaliada em 30 estudos clínicos, dez dos quais foram estudos com placebo como controle, em pacientes com fibrose cística, pancreatite crônica ou em condições pós-cirúrgicas.



Em todos os estudos de eficácia, randomizados, placebo-controlados, o objetivo principal foi demonstrar a superioridade de CREON[®] (pancreatina) quando comparado com placebo em relação ao parâmetro primário de

eficácia, o coeficiente de absorção de gordura (CFA). O coeficiente de absorção de gordura determina a porcentagem de gordura absorvida pelo corpo, considerando a ingestão de gordura e sua eliminação através das fezes. Em estudos de IEP controlados com placebo, o aumento médio do CFA foi maior no tratamento com CREON[®] (pancretina) (83,0%) quando comparado com placebo (62,6%). Em todos os estudos, independentemente do desenho, a média de CFA no final do período de tratamento com CREON[®] foi similar ao valor médio de CFA para CREON[®] nos estudos placebo controlados.

O tratamento com CREON[®] melhora marcadamente os sintomas de insuficiência exócrina do pâncreas, incluindo consistência das fezes, dores abdominais, flatulência e frequência das fezes, independentemente da doença subjacente.

4) Evidências científicas

Na revisão sistemática Tratamento com Enzimas Pancreáticas na Pancreatite Crônica; dos 619 artigos encontrados na literatura, 20 potencialmente relevantes foram identificados e 04 manuscritos preencheram os critérios de inclusão. Nenhum dos estudos apresentou comparação direta entre os diferentes suplementos de enzimas pancreática. A suplementação enzimática é mais propensa a melhorar o coeficiente de absorção de gordura (CFA) comparado com placebo, mas a má absorção à gordura permanece alterada. Diferenças importantes na população de pacientes, objetivos do estudo, design dos estudos, dose dos produtos assim como medida do CFA



foram observadas nos *trials* o que impediu a comparação entre os diferentes agentes. Observa-se nas conclusões que a suplementação com enzimas

pancreáticas melhora o CFA comparado com placebo mas pode não erradicar a esteatorréia.

Uma revisão sistemática e meta-análise de 17 estudos randomizados de terapia de reposição enzimática pancreática (*PERT*) para insuficiência pancreática exócrina na pancreatite crônica demonstrou a eficácia da *PERT* na correção da desnutrição na Pancreatite Crônica. A terapia de reposição com enzimas pancreáticas (*PERT*) pode ser otimizada por doses maiores, proteção entérica, ingestão com alimentos e supressão de ácido gástrico. São necessários estudos futuros para determinar o melhor método para avaliar o impacto diante das desigualdades em saúde no uso da terapia de reposição enzimática pancreática (*PERT*) para Insuficiência Pancreática Exócrina na Pancreatite Crônica.

O PCDT da Insuficiência Pancreática Exócrina do Ministério da Saúde cita em Tratamento: “Revisão sistemática da Cochrane publicada em 2009 concluiu que o tratamento com enzimas pancreáticas é eficaz na redução de gordura fecal”. Aventou-se a possibilidade de que a reposição de pancreatina pudesse ser benéfica também em aliviar a dor que acompanha os casos de pancreatite crônica. A base teórica seria a de que a reposição de enzimas pancreáticas poderia gerar uma retroalimentação negativa no estímulo para a secreção pancreática, levando a uma diminuição na pressão nos ductos pancreáticos e assim diminuição da dor. Nos anos 1980 foram publicados dois estudos, um com 19 e outro com 20 pacientes, que mostraram benefício da reposição enzimática no controle da dor. Os dois estudos foram cruzados, controlados por placebo, cegos e randomizados. Contudo, graves problemas



metodológicos foram encontrados. Além de serem cruzados, sendo que um sem período de *wash-out*, e com pequeno número de pacientes, houve curto período de seguimento e o sintoma dor não foi avaliado por questionário de

sintomas validado. Os estudos também não foram adequadamente descritos, não constando a quantidade de enzimas administrada nem uma descrição detalhada da forma como os dados foram analisados. Em um desses estudos houve benefício apenas em um subgrupo de nove pacientes, não estando descrita a análise de todos os pacientes em conjunto. A reanálise desse estudo por outro grupo não mostrou melhora da dor com o uso de enzimas. Outros quatro ensaios clínicos randomizados duplo-cegos foram realizados após esses dois estudos iniciais. Num conjunto total de 150 pacientes, nenhum deles encontrou melhora da dor com a utilização de enzimas pancreáticas. Uma meta-análise de todos esses estudos, publicada em 1997, não encontrou benefício no uso de enzimas pancreáticas para o alívio da dor da pancreatite crônica. Inexistem provas conclusivas que a reposição enzimática possa melhorar a dor da pancreatite crônica. O tratamento deve ser realizado de forma a diminuir a esteatorréia e contribuir para a manutenção de um estado nutricional adequado. A quantidade de enzimas necessária para alcançar esses objetivos é variável, devendo ser ajustada conforme a resposta clínica. “Atualmente não se recomenda restrição de gorduras na dieta, devido ao risco de agravar deficiências nutricionais.”

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

A Pancreatina (CREON[®]) é disponível pelo SUS através de cápsulas de 10.000 e 25.000 unidades internacionais (UI) de lipase.

6) Sobre a liberação pela ANVISA

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



CREON® (pancreatina) é aprovado pela ANVISA e está indicado para o tratamento da insuficiência pancreática exócrina de adultos e crianças.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Pancreática Exócrina (Portaria SAS/MS nº 57, de 29 de janeiro de 2010) e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística-Insuficiência Pancreática (Portaria SAS/MS nº 224, de 10 de maio de 2010), registram:

b) Manutenção da pancreatina 10.000 UI e 25.000 UI em cápsulas.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

A pancreatina faz parte da Relação Nacional de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Anexo III) na apresentação de cápsulas de 10.000UI e 20.000UI.

9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

A Insuficiência Pancreática Exócrina é abordada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Portaria SAS/MS nº 112, de 04 de fevereiro de 2016. Revoga a Portaria no 57/SAS/MS, de 29 de janeiro de 2010.



10) Custo da medicação

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento
CREON (ABBOTT) 300 MG CAP GEL DURA CT BL		0%			
AL/AL X 30 (MINIMICROESFERAS)	R\$ 72,89	R\$ 100,77	R\$ 122,89	R\$ 218,00 a R\$ 368,67	R\$ 2.616,00 a R\$ 4.424,04
	PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo				

11) Conclusões

O medicamento CREON® cujo princípio ativo é a pancreatina, uma combinação de enzimas pancreáticas, aprovado pela ANVISA e indicado no tratamento da insuficiência pancreática exócrina pós pancreatectomia total como é o caso do paciente em questão. O medicamento consta na RENAME, é disponível pelo SUS e está contemplado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) definidos pelo Ministério da Saúde da Insuficiência Pancreática Exócrina. O custo estimado do tratamento ao ano é entre R\$ 2.616,00 a R\$ 4.424,04.



12) Referências:

1. CREON [package insert]. North Chicago, IL: AbbVie Inc.
2. Creon(pancreatina).Bula.www.saudedireta.com.
3. Creon.Bula.Abbott.http://dam.abbott.com/ptbr/documents/pdfs/nossasbulas/C/BU%2032_Creon_profissional.pdf
4. Fieker A, Philpott J, Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreática insufficiency: present and future. Clin Exp Gastroenterol. 2011;4:55-73.
5. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreática exocrine insufficiency. Curr Gastroenterol Rep. 2007;9(2):116-122.
6. Hammer HF. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnostic evaluation and replacement therapy with pancreática enzymes. Dig Dis. 2010;28(2):339-343.
7. Leeds JS, Oppong K, Sanders DS. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreática disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011;8(7):405-415.
8. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreática exocrine insufficiency. World J Gastroenterol. 2013;19(42):7258-66
9. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME 2014 9ª Ed. Revisada e Atualizada. Ministério da Saúde.Brasília-DF, 2015.
10. Insuficiência Pancreática Exócrina.Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Portaria SAS/MS nº 112, de 04 de fevereiro de 2016.
11. Bragelmann, R., Armbrecht, U., Rosemeyer, D., Schneider, B., Zilly, W., and Stockbrugger, R. W. The effect of pancreática enzyme supplementation in patients with steatorrhea after total gastrectomy. Eur.J Gastroenterol.Hepatol. 1999;11(3):231-237.



12. Systematic Review: Pancreatic enzyme treatment of chronic pancreatitis. Akbar K. Waljee, M.D., M.Sc., Matthew J. DiMagno, MD, Bechien U. Wu, MD, Philip S.Schoenfeld, MD, MSc, MEd, MSc (Epi), and Darwin L. Conwell, MD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 February 1; 29(3): 235–246. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03885.x.
13. CMED-Preços máximos de medicamentos por princípio ativo. ANVISA. 21/07/2017.
14. MÖSSNER, K.; SAUERMAN, W.; SANDER, S. Double-blind, multicenter, randomized, cross-over study to prove the equivalent efficacy of Creon©10, 000 Minimicrospheres™ and Creon©10,000 Microspheres in subjects with pancreática exocrine insufficiency caused by Chronic Pancreatitis. Solvay Pharmaceuticals Report 1998 (K245.5.003).
15. Efficacy of pancreática enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. Daniel de la Iglesia-García, Wei Huang, Peter Szatmary, Iria Baston-Rey, Jaime Gonzalez-Lopez, Guillermo Prada-Ramallal, Rajarshi Mukherjee, Quentin M Nunes, J Enrique Domínguez-Muñoz, Robert Sutton, NIHR Pancreas Biomedical Research Unit Patient Advisory Group 1. *Gut* 2016;0:1–13. doi:10.1136/gutjnl-2016-312529