



Brasília, DF | Setembro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Ampliação de uso da pancreatina para o tratamento de pacientes com insuficiência pancreática exócrina

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ – NATS-UFPR

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Karine Medeiros Amaral

Ana Carolina de Freitas Lopes

Relatório (patente)

MunIQUE Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Clarice Moreira Portugal

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

Lista de quadros

QUADRO 1. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA.	15
QUADRO 2. APRESENTAÇÃO DE PREÇO DISPONÍVEL PARA A PANCREATINA NO BRASIL (BUSCAS REALIZADAS NO DIA 09 DE SETEMBRO DE 2024).....	17
QUADRO 3. PERGUNTA PICOS 1 (POPULAÇÃO, INTERVENÇÃO, COMPARADOR, “OUTCOMES” [DESFECHOS], “STUDY TYPE” [TIPO DE ESTUDO]).....	18
QUADRO 4. PERGUNTA PICOS 2 (POPULAÇÃO, INTERVENÇÃO, COMPARADOR, “OUTCOMES” [DESFECHOS], “STUDY TYPE” [TIPO DE ESTUDO]).....	19
QUADRO 5. AVALIAÇÃO GRADE DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA DA COMPARAÇÃO ENTRE PANCREATINA VERSUS PLACEBO PARA PACIENTES COM IPE.	24
QUADRO 6. AVALIAÇÃO GRADE DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA DA COMPARAÇÃO ENTRE PANCREATINA ALTA DOSE VERSUS BAIXA DOSE PARA PACIENTES COM IPE.	25
QUADRO 7. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.	27
QUADRO 8. POPULAÇÃO UTILIZADA NO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.	29
QUADRO 9. CENÁRIO ATUAL DO MARKET SHARE UTILIZADO NA AIO.....	29
QUADRO 10. CENÁRIO PROPOSTO MODERADO, DO MARKET SHARE UTILIZADO NA AIO.....	30
QUADRO 11. CENÁRIO PROPOSTO AGRESSIVO, DO MARKET SHARE UTILIZADO NA AIO.....	30
QUADRO 12. PERGUNTA PICOS 1 (POPULAÇÃO, INTERVENÇÃO, COMPARADOR, “OUTCOMES” [DESFECHOS], “STUDY TYPE” [TIPO DE ESTUDO]).....	49
QUADRO 13. PERGUNTA PICOS 2 (POPULAÇÃO, INTERVENÇÃO, COMPARADOR, “OUTCOMES” [DESFECHOS], “STUDY TYPE” [TIPO DE ESTUDO]).....	49
QUADRO 14. ESTRATÉGIAS DE BUSCA DE EVIDÊNCIAS EM BASE DE DADOS.....	51
QUADRO 15. CARACTERIZAÇÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS COM META-ANÁLISE.....	55
QUADRO 16. CARACTERIZAÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS.	57
QUADRO 17. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS – AMSTAR 2.....	61
QUADRO 18. AVALIAÇÃO GRADE DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DA COMPARAÇÃO ENTRE PANCREATINA VERSUS PLACEBO PARA PACIENTES COM IPE SEM ESTEATORREIA (PICOS 1).....	89
QUADRO 19. AVALIAÇÃO GRADE DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DA COMPARAÇÃO ENTRE PANCREATINA ALTA DOSE VERSUS BAIXA DOSE PARA PACIENTES COM IPE (PICOS 2).....	91
QUADRO 20. ESTUDOS EXCLUÍDOS NA ELEGIBILIDADE COM JUSTIFICATIVAS.....	93
QUADRO 21. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	107
QUADRO 22. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	110
QUADRO 23. PARÂMETROS DE UTILIDADE UTILIZADOS NO MODELO.	111

Lista de tabelas

TABELA 1. CUSTOS, DESFECHOS E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE/UTILIDADE (ANÁLISE 1).	28
TABELA 2. ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO COMPARANDO PANCREATINA EM ALTA DOSE COM DOSE PADRÃO.	28
TABELA 3. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA A ANÁLISE PRINCIPAL.	31
TABELA 4. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO ALTERNATIVO.....	31
TABELA 5. RECOMENDAÇÕES DAS AGÊNCIAS DE ATS.....	33
TABELA 6. SÍNTESE DOS DESFECHOS RELACIONADOS À MELHORA DA ESTEATORREIA NAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS.....	67

TABELA 7. SÍNTESE DOS DESFECHOS RELACIONADOS À MELHORA DA ESTEATORREIA NOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS NÃO INCLUÍDOS NAS META-ANÁLISES	72
TABELA 8. SÍNTESE DOS DESFECHOS RELACIONADOS À MELHORA DE ESTEATORREIA NAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS	73
TABELA 9. RESULTADOS PARA DESFECHOS RELATIVOS À MELHORA DO ESTADO NUTRICIONAL COMPARANDO PANCREATINA VERSUS PLACEBO	74
TABELA 10. RESULTADOS PARA DESFECHOS RELATIVOS À MELHORA DO ESTADO NUTRICIONAL COMPARANDO PANCREATINA DE BAIXA DOSE COM ALTA DOSE ..	77
TABELA 11. RESULTADOS PARA DESFECHOS RELATIVOS À DOR EM REVISÕES SISTEMÁTICAS COM META-ANÁLISE	77
TABELA 12. RESULTADOS PARA DESFECHOS RELATIVOS À DOR NOS ESTUDOS PRIMÁRIOS COMPARANDO PANCREATINA VERSUS PLACEBO	79
TABELA 13. RESULTADOS PARA DESFECHOS RELATIVOS À DOR NOS ESTUDOS PRIMÁRIOS COMPARANDO PANCREATINA ALTA DOSE VERSUS BAIXA DOSE	81
TABELA 14. RESULTADOS PARA O DESFECHO DE SOBREVIDA GLOBAL.....	82
TABELA 15. RESULTADOS PARA O DESFECHO DE QUALIDADE DE VIDA	83
TABELA 16. RESULTADOS PARA O DESFECHO DE PERFIL LIPÍDICO	84
TABELA 17. RESULTADOS PARA O DESFECHO DE EVENTOS ADVERSOS GERAIS.....	86
TABELA 18. RESULTADOS PARA O DESFECHO DE EVENTOS ADVERSOS GERAIS	87
TABELA 19. CUSTOS UTILIZADOS NO MODELO	112
TABELA 20. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE E CUSTO-UTILIDADE.	113
TABELA 21. ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO COMPARANDO PANCREATINA EM ALTA DOSE COM PANCREATINA EM DOSE PADRÃO.	117
TABELA 22. ANÁLISE PROBABILÍSTICA DA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO COMPARANDO PANCREATINA ALTA DOSE COM DOSE PADRÃO.	117
TABELA 23. ANÁLISE DETERMINÍSTICA DA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO COMPARANDO PANCREATINA ALTA DOSE COM DOSE PADRÃO.	117
TABELA 24. POPULAÇÃO UTILIZADA NO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	129
TABELA 25. MARKET SHARE DO CENÁRIO ATUAL PARA A ANÁLISE 1.....	130
TABELA 26. MARKET SHARE DO CENÁRIO PROPOSTO PARA A ANÁLISE 1.	130
TABELA 27. MARKET SHARE DO CENÁRIO ATUAL PARA A ANÁLISE 2.....	131
TABELA 28. MARKET SHARE DO CENÁRIO PROPOSTO PARA A ANÁLISE 2.	131
TABELA 29. CUSTOS UTILIZADOS NO MODELO.....	132
TABELA 30. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO ALTERNATIVO PARA A ANÁLISE 1 (CENÁRIO PROPOSTO DE 10% A 50%).....	133
TABELA 31. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO ALTERNATIVO PARA A ANÁLISE 1 (CENÁRIO PROPOSTO DE 20% A 100%).....	133
TABELA 32. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA A ANÁLISE 2 – PACIENTES COM ESTEATORREIA	134
TABELA 33. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA A ANÁLISE 2 – PACIENTES COM E SEM ESTEATORREIA	136

Lista de figuras

FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.	54
FIGURA 2. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS (RoB 2) DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS, SEGUNDO DESFECHOS AVALIADOS.	62
FIGURA 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS (RoB 2) DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS <i>CROSSOVER</i> , SEGUNDO DESFECHOS AVALIADOS.	65
FIGURA 4. META-ANÁLISE PARA O DESFECHO DE COEFICIENTE DE ABSORÇÃO DE GORDURA COMPARANDO PANCREATINA COM PLACEBO	70
FIGURA 5. META-ANÁLISE PARA O DESFECHO DE EXCREÇÃO DE GORDURA FECAL COMPARANDO PANCREATINA COM PLACEBO	70
FIGURA 6. META-ANÁLISE PARA O DESFECHO DE PESO FECAL (GRAMAS) EM 24 HORAS COMPARANDO PANCREATINA COM PLACEBO	70

FIGURA 7. META-ANÁLISE PARA O DESFECHO DE NITROGÊNIO NAS FEZES COMPARANDO PANCREATINA COM PLACEBO	71
FIGURA 8. META-ANÁLISE PARA O DESFECHO COEFICIENTE DE ABSORÇÃO DE NITROGÊNIO COMPARANDO PANCREATINA COM PLACEBO	71
FIGURA 9. META-ANÁLISE PARA O DESFECHO DE EXCREÇÃO DE GORDURA FECAL COMPARANDO PANCREATINA DE ALTA DOSE COM BAIXA DOSE	74
FIGURA 10. META-ANÁLISE PARA O DESFECHO DE DIFERENÇA DO PESO MÉDIO CORPORAL COMPARANDO PANCREATINA COM PLACEBO	76
FIGURA 11. META-ANÁLISE PARA O DESFECHO DE DOR/DISTENSÃO ABDOMINAL COMPARANDO PANCREATINA COM PLACEBO	78
FIGURA 12. META-ANÁLISE PARA O DESFECHO DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES COMPARANDO PANCREATINA COM PLACEBO	85
FIGURA 13. META-ANÁLISE PARA O DESFECHO DE EVENTOS ADVERSOS GERAIS COMPARANDO PANCREATINA COM PLACEBO	86
FIGURA 14. MODELO CONCEITUAL DOS ESTADOS TRANSICIONAIS DE MARKOV	109
FIGURA 15. PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (DESFECHO: IPE CONTROLADA)	114
FIGURA 16. PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (DESFECHO: IPE CONTROLADA)	114
FIGURA 17. CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE (DESFECHO: IPE CONTROLADA)	115
FIGURA 18. CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE (DESFECHO: ANO DE VIDA AJUSTADO PELA QUALIDADE – QALY)	115
FIGURA 19. DIAGRAMA DE TORNADO (DESFECHO: IPE CONTROLADA)	116
FIGURA 20. DIAGRAMA DE TORNADO (DESFECHO: ANOS DE VIDA AJUSTADO A QUALIDADE – QALY)	116
FIGURA 21. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA A POPULAÇÃO 1 (CENÁRIO PROPOSTO COM DIFUSÃO DE 10% A 50%)	133
FIGURA 22. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA A POPULAÇÃO 1 (CENÁRIO PROPOSTO COM DIFUSÃO DE 20% A 100%)	134
FIGURA 23. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA A POPULAÇÃO 2 – PACIENTES COM IPE E ESTEATORREIA (CENÁRIO PROPOSTO COM DIFUSÃO DE 10% A 50%)	135
FIGURA 24. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA A POPULAÇÃO 2 – PACIENTES COM IPE E ESTEATORREIA (CENÁRIO PROPOSTO COM DIFUSÃO DE 20% A 100%)	135
FIGURA 25. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA A POPULAÇÃO 2 – PACIENTES COM IPE E ESTEATORREIA (CENÁRIO PROPOSTO COM DIFUSÃO DE 10% A 50%)	136
FIGURA 26. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA A POPULAÇÃO 2 – PACIENTES COM IPE E ESTEATORREIA (CENÁRIO PROPOSTO COM DIFUSÃO DE 20% A 100%)	137

Sumário

1	APRESENTAÇÃO.....	11
2	CONFLITOS DE INTERESSE.....	11
3	RESUMO EXECUTIVO	12
4	INTRODUÇÃO	14
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	15
5.1	Características gerais.....	15
5.2	Preços e custo da tecnologia	16
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
6.1	Efeitos desejáveis da tecnologia.....	19
6.2	Efeitos indesejáveis	22
7	AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA	23
8	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	26
9	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	26
10	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	29
11	ACEITABILIDADE	32
12	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	32
13	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	32
14	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	33
15	CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
16	PERSPECTIVA DO PACIENTE	35
17	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	36
18	REFERÊNCIAS	37
	Material suplementar 1- Parecer Técnico-Científico	45
1	APRESENTAÇÃO	46
2	DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE	46

3. RESUMO EXECUTIVO.....	47
4. Contexto	48
4.1 Objetivo do parecer técnico-científico	48
4.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	48
5. Métodos	48
5.1. Pergunta de pesquisa	48
5.2 Critérios de elegibilidade	49
5.3 Fontes de informações e estratégia de busca.....	50
5.4 Seleção dos estudos e extração dos dados.....	51
5.5 Avaliação da qualidade metodológica ou risco de viés dos estudos	52
5.6 Síntese dos dados.....	52
5.7 Avaliação da certeza geral da evidência	53
6. Resultados	53
6.1. Estudos incluídos.....	53
6.2 Síntese dos desfechos avaliados.....	67
7. ESTUDOS EXCLUÍDOS NA ELEGIBILIDADE COM JUSTIFICATIVAS.....	93
8. REFERÊNCIAS	96
MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	105
1. APRESENTAÇÃO	106
2. CONFLITOS DE INTERESSE	106
3. INTRODUÇÃO.....	107
4. MÉTODOS	108
4.1. Plano da avaliação econômica em saúde	108
4.2. População de estudo.....	108
4.3. Perspectiva	108
4.4. Intervenção.....	108
4.5. Comparador.....	108
4.6. Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto	108
4.7 Racional e descrição do modelo.....	109
4.8 Desfechos em saúde.....	110
4.9. Mensuração e valoração de custos	111
4.10. Moeda, data de preços e conversões	112
4.11. Pressupostos do modelo.....	112
4.12. Análises de sensibilidade	113
5. RESULTADOS.....	113
6. CONCLUSÕES E LIMITAÇÕES	117
7. REFERÊNCIAS	118
MATERIAL SUPLEMENTAR 3 - ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	127

1. APRESENTAÇÃO	128
2. CONFLITOS DE INTERESSE	128
3. INTRODUÇÃO.....	129
4. MÉTODOS	129
4.6. Pressupostos utilizados no modelo	132
4.7. Análise de sensibilidade.....	132
5. RESULTADOS.....	132
5.1. Análise 1 (Pancreatina versus placebo) – Pacientes sem esteatorreia.....	132
5.2. Análise 2 (Pancreatina alta dose versus Pancreatina dose padrão)	134
Pacientes com IPE e esteatorreia – População 2.....	134
5.3. Pacientes com IPE com e sem esteatorreia – População 3	136
6. CONCLUSÕES E LIMITAÇÕES	137
7. REFERÊNCIAS	139
APÊNDICE 1	148
1. <i>ESTRATÉGIA DE BUSCA</i>	148
2. <i>PATENTES</i>	148

Relatório preliminar

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da ampliação de uso da pancreatina para o tratamento de reposição enzimática de pacientes com insuficiência pancreática exócrina, no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Esta é uma demanda advinda do processo de atualização dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de Insuficiência Pancreática Exócrina (IPE). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) da Universidade Federal do Paraná (UFPR) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesses com a matéria.

Relatório preliminar

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Pancreatina, em qualquer dose (PICOS 1) e na dose de até 80.000 UI por refeição (PICOS 2).

Indicação: Indivíduos com insuficiência pancreática exócrina (IPE) sem esteatorreia (PICOS 1) e indivíduos com IPE (PICOS 2).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: A insuficiência pancreática exócrina (IPE) consiste na incapacidade do pâncreas em sintetizar e/ou secretar enzimas digestivas, especialmente a lipase pancreática, em quantidade suficiente para fazer a digestão e absorção de alimentos nos intestinos. O principal tratamento para esta condição clínica consiste na terapia de reposição enzimática com pancreatina, que visa mimetizar e restaurar a digestão e absorção de nutrientes da dieta, promovendo melhora da qualidade de vida e da sobrevivência dos indivíduos acometidos. Atualmente, a pancreatina está disponível no SUS somente nas doses de 10.000 UI a 50.000 UI por refeição para pacientes com IPE com esteatorreia. Assim, este relatório tem como objetivo avaliar a ampliação de pancreatina para pacientes sem esteatorreia e avaliar o uso desta intervenção em doses maiores.

Pergunta 1: O tratamento com pancreatina é seguro e eficaz para indivíduos com IPE sem esteatorreia?

Pergunta 2: O tratamento com pancreatina na dose de até 80.000 unidades por refeição é seguro e eficaz para indivíduos com IPE, quando comparado à pancreatina na dose de até 50.000 unidades por refeição?

Evidências clínicas: Para seleção das evidências clínicas, foi conduzida uma revisão sistemática em busca de estudos publicados até 31 de julho de 2024 nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane Library. Foram incluídas 6 revisões sistemáticas com meta-análise (RSMA), 15 revisões sistemáticas qualitativas (RS) e 27 ensaios clínicos randomizados (ECR). Para responder à PICOS 1, foram considerados os resultados das 6 RSMA e de 23 ECR, em que foi feita a comparação de pancreatina com placebo ou dieta normal (ausência de tratamento). As doses avaliadas de pancreatina variaram de 6.015UI a 80.000 UI por refeição. Ao considerar pacientes com e sem esteatorreia, pancreatina foi estatisticamente superior ao placebo para os desfechos de coeficiente de absorção de gordura, redução da excreção de gordura nas fezes, peso fecal em 24 horas, nitrogênio nas fezes, mudança do peso corporal e melhora da dor. Ainda, de forma geral, não houve diferença significativa entre pancreatina e placebo para o desfecho de coeficiente de absorção de nitrogênio, índice de massa corporal (IMC), dosagem de vitaminas, glicemia, melhora da dor/distensão abdominal, sobrevivência global, alteração do perfil lipídico, qualidade de vida e eventos adversos gerais e graves. Ao considerar somente pacientes sem esteatorreia, não foi identificada diferença estatística entre pancreatina e placebo para os desfechos de excreção de gordura fecal, peso fecal, alteração do IMC, escore de dor entre as refeições, número de crises de dor, escore de dor subjetivo, bem-estar geral e consumo de analgésicos. Em relação à PICOS 2, foram considerados na análise 2 RSMA e 6 ECR que compararam diferentes doses de pancreatina, não sendo identificada diferença para os desfechos de coeficiente de absorção de gordura, IMC, melhora da dor/distensão abdominal, evento adverso geral e grave. A maioria dos estudos primários apresentaram ao menos um domínio com alto risco de viés, assim como a qualidade das RSMA variou de baixa a criticamente baixa. Por fim, quando comparada pancreatina com placebo, a certeza da evidência (GRADE) gerada foi classificada como muito baixa para a maioria dos desfechos críticos e importantes, incluindo coeficiente de absorção de gordura, excreção de gordura nas fezes, nitrogênio nas fezes, coeficiente de absorção de nitrogênio, melhora da dor/distensão abdominal e qualidade de vida; e baixa para os desfechos de peso fecal, diferença de peso corporal médio e sobrevivência global. Ainda, quando comparada pancreatina em alta dose com pancreatina em baixa dose, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa para o desfecho excreção de gordura nas fezes e moderada para o desfecho de mudança no IMC e eventos adversos graves.

Avaliação econômica: Foram realizadas duas análises econômicas em saúde para este relatório. A análise de custo-efetividade/utilidade (Análise 1) demonstrou que pancreatina resultou em maior benefício clínico e custo incremental comparado ao placebo para pacientes com IPE e sem esteatorreia (RCEI R\$ 4.047 para IPE controlada e R\$ 18.494 para QALY ganho), estando dentro do limiar estabelecido pela Conitec para QALY ganho. Além disso, na análise de custo-

minimização (Análise 2), observou-se que pancreatina de alta dose resultou em maior custo do que pancreatina em dose padrão para pacientes com IPE (R\$ 155.417 vs R\$ 113.550). Todos os resultados foram corroborados pelas análises de sensibilidade probabilística.

Análise de Impacto Orçamentário: O impacto orçamentário acumulado em cinco anos com a ampliação de pancreatina para pacientes com IPE e sem esteatorreia seria de R\$ 314,2 milhões (com base em um cenário proposto: 10% a 50%) a R\$ 628,4 milhões (com base em um cenário proposto: 20% a 100%). Na comparação de pancreatina alta dose com dose padrão, foram consideradas 2 populações: i) pacientes com IPE com esteatorreia (população atualmente elegível ao uso de pancreatina conforme PCDT vigente); e ii) pacientes com IPE com ou sem esteatorreia (com base na possibilidade de ampliação de pancreatina para estes pacientes. Assim, a incorporação de pancreatina em alta dose resultaria em um impacto acumulado em cinco anos de R\$ 32,1 para pacientes com IPE com esteatorreia e de R\$ 94,6 milhões em um para pacientes com IPE com ou sem esteatorreia (ambos com *market share* de 10% a 50%). Em um cenário proposto mais agressivo (de 20% a 100%), o impacto acumulado em cinco anos seria de R\$ 64,2 milhões e R\$ 189,2 milhões respectivamente.

Recomendações internacionais: Pancreatina é recomendada como tratamento pelo NICE (*National Institute for Health and Care Excellence* - Inglaterra), PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* - Austrália) e SMC (*Scottish Medicines Consortium* - Escócia), sendo que destes somente o SMC relata sobre o regime posológico, indicando até 80.000 UI.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Não foram detectadas tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes com insuficiência pancreática exócrina.

Considerações finais: A síntese de evidência clínica demonstrou que pancreatina foi superior ao placebo para a maioria dos desfechos de eficácia e se mostrou tão seguro quanto placebo para pacientes com e sem esteatorreia. Ao incluir somente pacientes sem esteatorreia, a evidência foi bastante escassa e não foi identificada diferença estatística entre pancreatina e placebo para os desfechos avaliados. Na comparação de pancreatina em alta dose com pancreatina em baixa dose, em geral as intervenções foram similares em relação aos desfechos de eficácia e segurança. A análise de custo-efetividade/utilidade demonstrou que pancreatina é custo-efetivo para QALY ganho, ao considerar o limiar de custo-efetividade adotado no SUS. A análise de impacto orçamentário demonstrou que a incorporação da pancreatina para pacientes sem esteatorreia deve gerar um incremento acumulado de custo de R\$ 314,2 milhões, enquanto a incorporação de pancreatina em alta dose deve gerar um incremento de R\$ 32,1 milhões em cinco anos da análise para pacientes com IPE e com esteatorreia, e de R\$ 94,6 milhões para pacientes com IPE e com/sem esteatorreia, respectivamente, a depender da difusão da tecnologia.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 41/2024 esteve aberta de 07/06/2024 a 17/06/2024 e 46 pessoas se inscreveram. No relato, a participante informa que faz uso do medicamento desde março de 2023, quando recebeu o diagnóstico de insuficiência pancreática. Atualmente, utiliza dois comprimidos de 25.000 UI a cada refeição principal e um para cada lanche. Informa que não sente mais dores ao se alimentar, porém, não recuperou o peso perdido no início do quadro clínico e continua tendo diarreia, ainda que em menor quantidade.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 133ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia quatro de setembro de 2024, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável: à ampliação de pancreatina para pacientes com IPE e sem esteatorreia; e à incorporação de pancreatina na dose de até 80.000 UI por refeição para pacientes com IPE. Para essa recomendação, os membros do Comitê consideraram que há incertezas relevantes sobre os aspectos clínicos e econômicos da pancreatina em ambas as indicações.

4 INTRODUÇÃO

Entre os órgãos envolvidos na digestão, o pâncreas atua por meio de duas funções, endócrina e exócrina, as quais se complementam contribuindo para digestão, absorção e metabolismo dos alimentos ¹. A incapacidade do pâncreas em sintetizar e/ou secretar enzimas digestivas, especialmente a lipase pancreática, em quantidade suficiente para fazer a digestão e absorção de alimentos nos intestinos caracteriza a insuficiência pancreática exócrina IPE ^{2,3}.

A prevalência da IPE na população mundial é desconhecida. A doença pancreática mais comumente relacionada com a IPE é a pancreatite crônica (PC), de modo que se estima uma prevalência da condição em 30 a 90% dos pacientes que apresentam PC. A prevalência de PC entre indivíduos adultos é de aproximadamente 35 a 50 por 100.000, com uma taxa de incidência de 5 por 100.000 pacientes ao ano ^{2,4}.

Alguns fatores que contribuem para o desenvolvimento da IPE em pacientes com PC incluem etiologia alcoólica, obstrução ductal, calcificações extensas e longa duração da doença, esta última refletindo a destruição progressiva do parênquima pancreático em virtude de alterações fibróticas e inflamatórias. Ainda, neoplasias pancreáticas, ressecção cirúrgica do pâncreas e fibrose cística são outras condições associadas ao desenvolvimento de IPE ^{2,5}.

Embora assintomática em alguns pacientes, as manifestações clínicas da IPE, que se apresentam de forma leve a moderada/grave, incluem esteatorreia, perda de peso, dor abdominal, diarreia e alterações bioquímicas relacionadas à má absorção e má digestão de lipídeos e micronutrientes lipossolúveis. Como consequência da má absorção de nutrientes, o indivíduo pode apresentar redução na densidade mineral óssea. Tais eventos afetam a qualidade de vida do paciente acometido e podem aumentar o risco de morte pela doença ^{2,6}.

A terapia de reposição enzimática com pancreatina consiste no principal tratamento para pacientes com IPE, promovendo melhora da qualidade de vida e da sobrevivência dos indivíduos acometidos ⁶. O objetivo do tratamento é mimetizar a fisiologia pancreática por meio do fornecimento de atividade enzimática suficiente no lúmen duodenal, visando restaurar a digestão e absorção de nutrientes da dieta ⁷. Entretanto, atualmente, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente recomenda a utilização deste tratamento na dose de 10.000 UI a 50.000 UI por refeição para pacientes com IPE com esteatorreia. Considerando os potenciais benefícios do tratamento com pancreatina em estágios iniciais da doença, o que poderia prevenir desfechos como desnutrição e melhora do quadro clínico, e a necessidade de uso de doses maiores na prática clínica, entende-se pertinente a ampliação da população alvo do PCDT para aqueles pacientes sem esteatorreia, bem como a ampliação de dose (até 80.000 UI). Assim, na prática, este relatório visa avaliar a ampliação do uso da pancreatina para pacientes com e sem esteatorreia e avaliar o uso desta intervenção em doses maiores.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

Atualmente, a pancreatina possui 2 registros válidos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), conforme apresentado no Erro! Fonte de referência não encontrada..

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Pancreatina
Nome comercial	Creon®, Suprenz®
Apresentação	Cápsula dura sob a forma de microgrânulos com revestimento acidorresistente (10.000): embalagem com 30 cápsulas Cápsula dura sob a forma de microgrânulos com revestimento acidorresistente (25.000): embalagem com 20 ou 30 cápsulas
Detentor do registro	Registro 105530337 - ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA - 56.998.701/0001-16 Registro 125760023 - UNITED MEDICAL LTDA - 68.949.239/0001-46
Fabricante	ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA - 56.998.701/0001-16 UNITED MEDICAL LTDA - 68.949.239/0001-46
Indicação aprovada na Anvisa	Pancreatina é indicado ao tratamento da insuficiência exócrina do pâncreas de adultos e crianças, normalmente associada, mas não exclusivamente, às seguintes situações: Fibrose cística; Pancreatite crônica; Cirurgia pancreática; Gastrectomia; Câncer pancreático; Cirurgia de bypass gastrointestinal (por exemplo: gastroenterostomia de Billroth II); Obstrução dos ductos pancreáticos ou ducto biliar comum (por exemplo: por neoplasia); Síndrome de Shwachman-Diamond
Indicação proposta	Indivíduos com insuficiência pancreática exócrina sem esteatorreia (PICOS 1) Indivíduos com insuficiência pancreática exócrina (PICOS 2)
Posologia e Forma de Administração	A posologia deve ser ajustada segundo as necessidades de cada paciente e depende da gravidade da doença e do tipo de alimento ingerido. Recomenda-se administrar as enzimas durante ou imediatamente após as refeições. As cápsulas devem ser ingeridas intactas, sem amassá-las ou mastigá-las, com quantidade suficiente de líquido durante ou após cada refeição ou lanche. Caso a ingestão das cápsulas inteiras seja difícil (por exemplo, crianças pequenas ou idosos), recomenda-se abrir as cápsulas cuidadosamente e adicionar os microgrânulos a alimentos ácidos que não requerem mastigação (pH <5,5) ou administrá-las juntamente com um líquido ácido (pH < 5,5). Estes alimentos podem ser purê de maçã, iogurte de fruta ou suco de fruta com pH menor que 5,5, por exemplo suco de maçã, laranja ou abacaxi. Qualquer mistura dos microgrânulos com alimentos ou líquidos deve ser ingerida imediatamente, não devendo ser armazenada. Amassar ou mastigar os microgrânulos ou misturá-las com alimentos ou bebidas com pH acima de 5,5 pode romper o revestimento acidorresistente. Isso pode resultar em uma liberação

	<p>antecipada de enzimas na cavidade oral e pode levar a uma redução da eficácia e irritação das membranas da mucosa.</p> <p>Deve-se certificar que nenhum produto permaneceu na boca do paciente.</p> <p>É importante garantir adequada hidratação do paciente, principalmente em períodos de grande perda de líquido.</p> <p>Uma hidratação inadequada pode agravar a constipação.</p> <p>Administração via sonda de alimentação gástrica (gastrostomia):</p> <p>CREON® de 10.000 U e CREON® de 25.000 U possuem microgrânulos com um diâmetro de 0,7-1,6 mm e, portanto, podem ser administradas via sonda de alimentação gástrica se clinicamente indicado. É importante que tanto a seringa, quanto a sonda sejam cuidadosamente testadas antes do uso.</p>
Patente	BR112017024920 (formulação; vigência prevista até 19/05/2036); PI0614545 (formulação; vigência prevista até 15/08/2026); PI0509148 (formulação; vigência prevista até 21/03/2025); *

Fonte: Bula do medicamento pancreatina, registrada na Anvisa (Registro: 105530337 e 125760023) ⁸

Nota: *Para mais informações, consultar o apêndice.

CONTRAINDICAÇÕES: Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com conhecida hipersensibilidade à pancreatina de origem suína ou aos demais componentes do medicamento ⁸.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Estenose da região ileocecal e do intestino grosso (colonopatia fibrosante) foi relatada por pacientes com fibrose cística submetidos a altas doses de preparações contendo pancreatina. Como precaução, sintomas abdominais incomuns ou alterações nos sintomas abdominais devem ser cuidadosamente avaliados para excluir a possibilidade de colonopatia fibrosante, especialmente se o paciente estiver recebendo mais de 10.000 unidades de lipase/kg/dia ⁸.

Gravidez e Fertilidade: não há dados clínicos de exposição de mulheres grávidas às enzimas pancreáticas. Estudos em animais não mostraram evidências para qualquer absorção da enzima pancreática porcina. Portanto, não é esperada nenhuma toxicidade reprodutiva ou de desenvolvimento. O medicamento não deve ser usado durante a gravidez e lactação a menos que essencialmente necessário e desde que devidamente prescrito ⁸.

Lactação: Nenhum efeito na criança amamentada é previsto uma vez que estudos em animais sugerem ausência de exposição sistêmica da mulher à enzima pancreática. Se necessário durante a gravidez e lactação, CREON® deve ser usado em doses suficientes para garantir um adequado estado nutricional ⁸.

5.2 Preços e custo da tecnologia

Foram realizadas consultas no dia 24 de novembro de 2023 na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) ⁹ e na plataforma de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS), e pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) ¹⁰. O preço máximo de venda ao governo (PMVG) foi encontrado para a apresentação de 10.000 e 25.000 UI (lista publicada em 03 de setembro

de 2024). A mesma busca foi realizada no BPS, no dia 09 de setembro de 2024. Os cálculos de custo mensal foram baseados na posologia recomendada no PCDT vigente de IPE ¹¹, considerando uma dose de 50.000 UI nas três principais refeições. No **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, é sumarizado o preço avaliado da pancreatina.

Quadro 2. Apresentação de preço disponível para a pancreatina no Brasil (buscas realizadas no dia 09 de setembro de 2024).

Apresentação	Menor preço em compras públicas – Custo unitário ^a	Custo anual	Apresentação	Preço CMED – PMVG 0% ^b	Custo unitário	Custo anual CMED – PMVG 0% ^c
Enzimas pancreáticas, princípio ativo: pancreatina (amilase + lipase + protease), Dosagem: 10.000 UI	1,10	R\$ 5.940,00	150 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 30 (MINIMICROESFERAS) ^b	R\$ 41,02	R\$ 1,37	Média: R\$ 7.383,60
Enzimas pancreáticas, princípio ativo: pancreatina (amilase + lipase + protease), concentração: 25.000 UI	1,98	R\$ 4.276,80	300 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 30 (MINIMICROESFERAS) ^b	R\$ 82,17	R\$ 2,74	Média: R\$ 5.916,24

Fonte: Elaboração própria. **Notas:** ^a Menor preço identificado em busca no Banco de Preço em Saúde no período entre 09 de março de 2023 a 09 de setembro de 2024); ^b Pancreatina 10.000UI e 25.000UI correspondente a 150 mg e 300 mg, respectivamente; ^c Não há valor para PMVG de 18%, somente de 0%; ^c Para a estimativa do custo mensal, considerou-se a recomendação do PCDT vigente, assumindo uma dose de 50.000 UI por refeição (3 refeições ao dia). **Legenda:** CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

Legenda: BPS: Banco de preço em saúde; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço máximo de venda ao governo.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para elaboração deste relatório de recomendação, foram consideradas as perguntas estruturadas no **Quadro 3**.

Pergunta PICOS 1 (população, intervenção, comparador, “outcomes” [desfechos], “study type” [tipo de estudo]).

População	Indivíduos com insuficiência pancreática exócrina sem esteatorreia
Intervenção	Pancreatina em qualquer dose
Comparador	- Placebo, ausência de tratamento ou dieta livre de gordura.
Outcomes (desfechos)	- <u>Eficácia/Efetividade:</u> Melhora da esteatorreia (em pacientes com esteatorreia), melhora da dor/distensão abdominal, melhora do estado nutricional, sobrevida (câncer de pâncreas), melhora da densitometria óssea, melhora do perfil lipídico - <u>Segurança:</u> eventos adversos gerais e graves
Study type (tipo de estudo)	Revisão sistemática com e sem meta-análise de estudos intervencionais e observacionais, e ensaios clínicos randomizados e controlados. Na ausência destes delineamentos, serão incluídos ensaios clínicos não-randomizados comparados e ou de braço único, e estudos observacionais comparativos.

Legenda: UI: unidades internacionais

^a Na ausência de evidências considerando pacientes com insuficiência pancreática exócrina exclusivamente sem esteatorreia, poderão ser incluídos estudos que avaliam pacientes com e sem esteatorreia. Essa conduta foi alinhada com a Secretaria-Executiva da Conitec.

e no **Quadro 4**. A síntese dos resultados é apresentada segundo efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia. Para conhecer outros detalhes da síntese de evidência clínica (p.ex. características dos estudos, participantes, avaliação da qualidade metodológica e resultados individuais), consulte o **Material Suplementar 1**.

Quadro 3. Pergunta PICOS 1 (população, intervenção, comparador, “outcomes” [desfechos], “study type” [tipo de estudo]).

População	Indivíduos com insuficiência pancreática exócrina sem esteatorreia ^a
Intervenção	Pancreatina em qualquer dose
Comparador	- Placebo, ausência de tratamento ou dieta livre de gordura.
Outcomes (desfechos)	- <u>Eficácia/Efetividade</u> : Melhora da esteatorreia (em pacientes com esteatorreia), melhora da dor/distensão abdominal, melhora do estado nutricional, sobrevida (câncer de pâncreas), melhora da densitometria óssea, melhora do perfil lipídico - <u>Segurança</u> : eventos adversos gerais e graves
Study type (tipo de estudo)	Revisão sistemática com e sem meta-análise de estudos intervencionais e observacionais, e ensaios clínicos randomizados e controlados. Na ausência destes delineamentos, serão incluídos ensaios clínicos não-randomizados comparados e ou de braço único, e estudos observacionais comparativos.

Legenda: UI: unidades internacionais

^a Na ausência de evidências considerando pacientes com insuficiência pancreática exócrina exclusivamente sem esteatorreia, poderão ser incluídos estudos que avaliam pacientes com e sem esteatorreia. Essa conduta foi alinhada com a Secretaria-Executiva da Conitec.

Relatório preliminar

Quadro 4. Pergunta PICOS 2 (população, intervenção, comparador, “outcomes” [desfechos], “study type” [tipo de estudo]).

População	Indivíduos com insuficiência pancreática exócrina
Intervenção	Pancreatina na dose de até 80.000 UI por refeição
Comparador	Pancreatina na dose de até 50.000 UI por refeição
Outcomes (desfechos)	- <u>Eficácia/Efetividade</u> : Melhora da esteatorreia (em pacientes com esteatorreia), melhora da dor/distensão abdominal, melhora do estado nutricional, sobrevida (câncer de pâncreas), melhora da densitometria óssea, melhora do perfil lipídico - <u>Segurança</u> : eventos adversos gerais e graves
Study type (tipo de estudo)	Revisão sistemática com e sem meta-análise de estudos intervencionais e observacionais, e ensaios clínicos randomizados e controlados. Na ausência destes delineamentos, serão incluídos ensaios clínicos não-randomizados comparados e ou de braço único, e estudos observacionais comparativos.

Cabe destacar que foram elegíveis 48 registros, sendo 6 revisões sistemáticas com meta-análise (RSMA)¹²⁻¹⁷, 15 revisões sistemáticas qualitativas (RS)¹⁸⁻²⁸ e 27 ensaios clínicos randomizados (ECR)²⁹⁻⁵⁵.

6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

6.1.1 Melhora da esteatorreia

6.1.1.1 Pancreatina versus placebo (PICOS 1)

A melhora da esteatorreia foi avaliada por meio de diferentes parâmetros, incluindo melhora da absorção de gordura nas fezes, coeficiente de absorção de nitrogênio, nitrogênio nas fezes e peso fecal em 24 horas. Em relação ao desfecho de coeficiente de absorção de gordura nas fezes, pancreatina demonstrou ser estatisticamente superior ao placebo em duas RSMA^{14,16}, bem como na atualização da meta-análise da literatura realizada (DM 18,34 [IC 95% 13,24 a 23,45], $p < 0,00001$; $I^2 = 76\%$). De forma similar, pancreatina foi estatisticamente superior ao placebo em três RSMA^{14,16,17} e na meta-análise atualizada (DM -21,63 [IC 95% -28,83 a -14,42; $I^2 = 81\%$], $p < 0,00001$), para o desfecho de excreção de gordura nas fezes. Quanto aos desfechos de coeficiente de absorção de nitrogênio e excreção de nitrogênio nas fezes, não houve diferença entre pancreatina e placebo em uma RSMA¹⁶, bem como na atualização da meta-análise para o desfecho de coeficiente de absorção de nitrogênio (DM 24,47 [IC 95% -0,48 a 49,41], $p = 0,05$; $I^2 = 90\%$). Entretanto, na atualização da meta-análise do desfecho de nitrogênio nas fezes, pancreatina foi superior ao placebo (DM -1,15 [IC 95% -1,92 a -0,39], $p = 0,003$; $I^2 = 91\%$). Por fim, pancreatina demonstrou eficácia superior ao placebo em uma RSMA¹⁶ e na atualização da meta-análise (DM -186,31 [IC 95% -271,54 a -101,08], $p < 0,0001$; $I^2 = 40\%$), para o desfecho de peso fecal em 24 horas. Cabe destacar que as doses avaliadas de pancreatina variaram de 6.015 UI a 80.000 UI por refeição, ultrapassando a dose atualmente recomendada pelo PCDT vigente. Ainda, em um estudo³⁴ em que foram avaliados pacientes sem esteatorreia, não houve diferença entre pancreatina e placebo para os desfechos de excreção de gordura fecal e peso fecal.

6.1.1.2 Pancreatina alta dose versus baixa dose (PICOS 2)

Ao ser comparada a melhora da esteatorreia utilizando alta dose e baixa dose de pancreatina, as duas RSMA incluídas ^{14,16} evidenciaram não haver diferença estatística entre as tecnologias avaliadas, da mesma forma que a atualização da meta-análise do desfecho de excreção de gordura fecal (DM -3,53 [IC 95% -9,21 a 2,15], p=0,22; I² = 86%).

6.1.2 Melhora do estado nutricional

6.1.2.1 Pancreatina versus placebo (PICOS 1)

A melhora do estado nutricional foi avaliada por meio de mudança no peso corporal, índice de massa corporal (IMC), dosagem de vitaminas e glicemia. De forma geral, os estudos demonstraram ausência de significância estatística nos resultados entre pacientes tratados com pancreatina comparada a placebo. Apenas para o desfecho de mudança no peso corporal foi possível conduzir atualização da meta-análise da literatura, sendo demonstrada eficácia superior da pancreatina em relação ao placebo (DM 1,31 [IC 95% 0,23 a 2,39], p=0,02; I² = 47%). No único ECR ⁴⁸ em que foram avaliados pacientes sem esteatorreia, não houve diferença entre pancreatina e placebo para o desfecho de alteração do IMC.

6.1.2.2 Pancreatina alta dose versus baixa dose (PICOS 2)

Não foi evidenciada diferença significativa entre pancreatina alta dose e baixa dose em um ECR ⁴¹ que avaliou o desfecho de alteração do IMC.

6.1.3 Melhora da dor/distensão abdominal

6.1.3.1 Pancreatina versus placebo (PICOS 1)

A melhora da dor/distensão abdominal foi avaliada em 2 RSMA ^{12,14}, sendo em uma ¹⁴ evidenciada superioridade da pancreatina em comparação ao placebo. Na meta-análise realizada considerando pacientes que não apresentaram dor ou distensão abdominal no final do acompanhamento, não foi identificada diferença entre pancreatina e placebo (RR 1,05 [IC 95% 0,84-1,30], p =0,67; I² = 38%). No único ECR ⁴⁸ em que foram avaliados pacientes sem esteatorreia, não houve diferença entre pancreatina e placebo para os desfechos de escore de dor entre as refeições, número de crises de dor, escore de dor subjetivo, bem-estar geral e consumo de analgésicos.

6.1.3.2 Pancreatina alta dose versus baixa dose (PICOS 2)

De forma geral, os estudos incluídos evidenciaram não haver diferenças entre as diferentes doses de pancreatina para o desfecho de melhora da dor/distensão abdominal.

6.1.4 Sobrevida global

6.1.4.1 Pancreatina versus placebo (PICOS 1)

A pancreatina foi estatisticamente superior ao placebo em uma RSMA¹⁵ que incluiu tanto ECR quanto estudos observacionais; entretanto, quando considerado apenas ECR em uma RSMA¹³, não foram identificadas diferenças entre as tecnologias.

6.1.4.2 Pancreatina alta dose versus baixa dose (PICOS 2)

Na avaliação deste desfecho, não foram comparadas diferentes doses de pancreatina.

6.1.5 Qualidade de vida

6.1.5.1 Pancreatina versus placebo (PICOS 1)

No geral, os estudos foram bastante divergentes quanto à avaliação deste desfecho, especialmente com relação aos instrumentos utilizados e ao momento da avaliação. Adicionalmente, destaca-se a ausência do reporte de alguns resultados, especialmente de medidas de efeito, dificultando a interpretação dos achados. Contudo, percebe-se que na maioria dos estudos, não houve diferença na qualidade de vida entre pacientes expostos a pancreatina alta dose e baixa dose e comparado com placebo, com exceção de um ECR³⁵, em que foi identificada melhora significativa da qualidade de vida entre o primeiro e o terceiro mês em pacientes que receberam pancreatina comparado àqueles não tratados.

6.1.5.2 Pancreatina alta dose versus baixa dose (PICOS 2)

Na avaliação deste desfecho, não foram comparadas diferentes doses de pancreatina.

6.1.6 Melhora do perfil lipídico

6.1.6.1 Pancreatina versus placebo (PICOS 1)

A alteração do perfil lipídico foi relatada somente em um ECR ⁴⁸, não sendo evidenciada diferença entre pancreatina e placebo tanto para a alteração do colesterol total quanto para a alteração dos triglicerídeos.

6.1.6.1 Pancreatina alta dose versus baixa dose (PICOS 2)

Na avaliação deste desfecho, não foram comparadas diferentes doses de pancreatina.

6.2 Efeitos indesejáveis

6.2.1 Eventos adversos graves

6.2.1.1 Pancreatina versus placebo (PICOS 1)

Nos estudos incluídos, foram relatados poucos eventos adversos graves, como flatulência e diarreia, não havendo diferença entre pancreatina e placebo (RR 1,39 [IC 95% 0,31-6,19], p=0,67; I²=0%).

6.2.1.2 Pancreatina alta dose versus baixa dose (PICOS 2)

A ocorrência de eventos adversos graves foi reportada em apenas um estudo ⁴⁶ que comparou pancreatina alta dose e baixa dose, sendo identificado um número baixo e equivalente (n=2) de pacientes que apresentaram o desfecho.

6.2.2 Eventos adversos gerais

6.2.2.1 Pancreatina versus placebo (PICOS 1)

Eventos adversos gerais foram avaliados em 3 RSMA ^{13,14,16}, não havendo diferença na segurança da pancreatina comparada ao placebo. De forma similar, na meta-análise conduzida com os ECR que não haviam sido contemplados nas RSMA elegíveis, não houve diferença significativa entre as tecnologias (RR 1,00 [IC 95% 0,86-1,16], p = 0,99; I²=0%).

6.2.2.2 Pancreatina alta dose versus baixa dose (PICOS 2)

Somente um ECR⁴⁶ comparou alta dose com baixa dose de pancreatina, sendo observada similaridade no número de eventos adversos em ambos os grupos.

7 AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

A avaliação da confiança da evidência foi conduzida de acordo com o sistema GRADE (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)⁵⁶. A confiabilidade na evidência foi classificada em muito baixa, baixa, moderada ou alta.

A qualidade ou confiança da evidência foi considerada baixa na comparação entre pancreatina e placebo para os desfechos de peso fecal (gramas), diferença de peso médio e sobrevida global, e muito baixa para todos os demais desfechos: coeficiente de absorção de gordura, excreção de gordura fecal, coeficiente de absorção de nitrogênio, nitrogênio nas fezes, qualidade de vida, melhora da dor/distensão abdominal, eventos adversos graves e gerais (**Quadro 5**). Ao comparar diferentes doses de pancreatina, a certeza da evidência foi classificada como moderada para IMC e eventos adversos graves, e como muito baixa para excreção de gordura fecal (**Quadro 6**).

Relatório preliminar

Quadro 5. Avaliação GRADE da certeza da evidência da comparação entre pancreatina versus placebo para pacientes com IPE.

Desfecho Nº de participantes (estudos)	Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos (IC 95%)			Certeza da evidência
		Sem pancreatina	Com pancreatina	Diferença	
Coefficiente de absorção de gordura Nº participantes: 489 (9 ECR)	-----	-----	-----	DM 18,34 mais alto (13,24 mais alto para 23,45 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}
Excreção de gordura fecal Nº participantes: 437 (9 ECR)	-----	-----	-----	DM 21,63 menor (28,83 menor para 14,42 menor)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}
Nitrogênio nas fezes Nº participantes: 225 (5 ECR)	-----	-----	-----	DM 1,15 menor (1,92 menor para 0,39 menor)	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c,d}
Coefficiente de absorção de nitrogênio Nº participantes: 340 (4 ECR)	-----	-----	-----	DM 24,47 mais alto (0,48 menor para 49,41 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c,e}
Peso fecal (gramas) em 24 horas Nº participantes: 224 (6 ECR)	-----	-----	-----	DM 186,31 gramas menor (271,54 menor para 101,08 menor)	⊕⊕○○ Baixa ^{c,d}
Diferença de peso médio (Kg) Nº participantes: 427 (8 ECR)	-----	-----	-----	DM 1,31 Kg mais alto (0,23 mais alto para 2,39 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,c}
Melhora da dor/distensão abdominal Nº participantes: 302 (5 ECR)	RR 1,03 (0,86 a 1,23)	63,2%	65,1% (54,3 a 77,7)	1,9% mais (de 88 menos para 145 mais)	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c,e,f}
Sobrevida global Nº participantes: 173 (3 ECR)	-	-	-	DMP 0,12 mais alto (0,46 menor para 0,7 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa ^{c,e}
Qualidade de vida (6 ECR)	O desfecho de qualidade de vida foi avaliado com diferentes instrumentos nos estudos identificados, impossibilitando a sumarização dos resultados em uma única medida de efeito. No entanto, não houve diferenças significativas entre os grupos comparados nos questionários aplicados.				⊕○○○ Muito baixa ^{b,c,f}
Eventos adversos graves Nº participantes: 244 (3 ECR)	RR 1,39 (0,31 a 6,19)	2,4%	3,4% (0,8 a 15)	0,9% mais (de 17 menos para 126 mais)	⊕○○○ Muito baixa ^{c,e,g}
Eventos adversos gerais Nº participantes: 630 (9 ECR)	RR 1,00 (0,86 a 1,16)	35,5%	35,5% (30,5 a 41,2)	0,0% menos (de 50 menos para 57 mais)	⊕○○○ Muito baixa ^{c,e,g}

Legenda: DM: Diferença média; DMP: diferença média padronizada; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

Explicação: a. Risco de viés moderado a alto atribuído principalmente ao domínio D1 (vieses do processo de randomização), D2 (cegamento dos participantes e provedores das intervenções) e D5 (reporte de resultado). b. Inconsistência alta mesmo após análises de sensibilidade. c. Evidência identificada não está diretamente relacionada à pergunta norteadora. d. Risco de viés moderado a alto atribuído principalmente ao domínio D1 (vieses do processo de randomização) e D2 (cegamento dos participantes e provedores das intervenções). e. Limites de IC cruza o limite de nulidade e amplo. f. Risco de viés moderado a alto atribuído principalmente ao domínio D4 (mensuração do desfecho) e D5 (reporte de resultado). g. Risco de viés moderado a alto atribuído principalmente ao domínio D1 (vieses do processo de randomização), D4 (mensuração do desfecho) e D5 (reporte de resultado).

Quadro 6. Avaliação GRADE da certeza da evidência da comparação entre pancreatina alta dose versus baixa dose para pacientes com IPE.

Desfecho Nº de participantes (estudos)	Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos (IC 95%)			Certeza da evidência
		Pancreatina alta dose	Pancreatina baixa dose	Diferença	
Excreção de gordura fecal Nº participantes: 279 (6 ECR)	-----	-----	-----	DM 3.53 menor (9,21 menor para 2,15 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}
IMC Nº participantes: 39 (1 ECR)	Não houve diferença significativa entre os dois grupos.				⊕⊕⊕○ Moderada ^a
Eventos adversos graves Nº participantes: 164 (1 ECR)	RR 0,99 (0,96 a 1,06)	2,4%	2,4% (2,3 a 2,6)	0,0% menos (0,1 menos para 0,1 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a

Legenda: DM: Diferença média; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal.

Explicação: a. Risco de viés alto atribuído principalmente ao domínio D1 (vieses do processo de randomização) e D5 (reporte de resultado). b. Inconsistência alta mesmo após análises de sensibilidade. c. Limites de IC cruza o limite de nulidade.

8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Após a condução desta revisão sistemática, 48 estudos foram incluídos, sendo 6 RSMA, 15 RS qualitativas e 27 ECR. Dentre os efeitos desejáveis, pancreatina demonstrou impactar na melhora da esteatorreia, especialmente melhorando a absorção de gordura fecal e reduzindo o peso fecal de 24 horas, além de melhorar o estado nutricional do paciente com IPE, promovendo menor redução de peso corporal. De forma geral, pancreatina não demonstrou ser mais eficaz que placebo para os desfechos de melhora da dor/distensão abdominal, sobrevida global e qualidade de vida.

Cabe destacar que não foi identificada diferença de efeito entre distintas doses de pancreatina para os desfechos de melhora da esteatorreia, melhora do estado nutricional e melhora da dor, evidenciando que o aumento da dose não esteve associado a resultados mais significativos. Entretanto, os estudos incluídos nesta análise foram bastante heterogêneos, incluindo pacientes com distintas características, bem como comparando diferentes doses de pancreatina, o que pode justificar os resultados encontrados. Estudos que avaliaram pacientes sem esteatorreia foram muito escassos, não sendo evidenciado efeito significativo da pancreatina nestes pacientes.

Em relação aos efeitos indesejáveis, o perfil de segurança da pancreatina se assemelhou ao placebo, sendo os números de eventos adversos gerais e graves similares entre as tecnologias.

É importante destacar que, de forma geral, o risco de viés dos estudos primários foi considerado alto ou com algumas preocupações, sendo que, para os desfechos em que foi identificada superioridade da pancreatina, o risco de viés foi moderado (com algumas preocupações). Já em relação às RSMA, uma foi classificada como tendo qualidade metodológica baixa, enquanto as demais foram avaliadas como tendo qualidade metodológica criticamente baixa. Na avaliação GRADE, para a comparação entre pancreatina e placebo, a certeza da evidência foi julgada como muito baixa para os desfechos de coeficiente de absorção de gordura, excreção de gordura fecal, coeficiente de absorção de nitrogênio, nitrogênio nas fezes, melhora da dor/distensão abdominal, qualidade de vida e eventos adversos graves e gerais. Ainda, a confiança foi classificada como baixa para peso fecal (gramas), diferença de peso médio e sobrevida global. Na comparação entre pancreatina alta e baixa dose, a certeza da evidência foi julgada como moderada para os desfechos de mudança no IMC e eventos adversos graves, e muito baixa para a excreção de gordura fecal.

Pelo exposto, a pancreatina demonstrou ser um tratamento eficaz, quando considerados os desfechos críticos de melhora da esteatorreia e melhora do estado nutricional, apresentando um perfil de segurança equivalente ao placebo.

9 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Foi conduzida uma avaliação econômica (AE) para estimar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) e relação de custo-utilidade incremental (RCUI) do uso de reposição pancreática, para o tratamento de pacientes com IPE sem esteatorreia (Análise 1) e foi conduzida uma análise de custo-minimização comparando pancreatina alta dose com

pancreatina dose padrão para indivíduos com IPE (análise 2). A escolha das análises foi definida considerando os resultados obtidos na meta-análise apresentada no material suplementar 1, em que pancreatina demonstrou ser estatisticamente superior a placebo para os desfechos de eficácia (coeficiente de absorção de gordura: DM 18,34 [IC 95% 13,24 a 23,45], $p < 0,00001$), enquanto pancreatina alta dose mostrou-se similar estatisticamente a pancreatina dose padrão (DM -3,53 [IC 95% -9,21 a 2,15], $p = 0,22$; I2 = 86%). Os principais aspectos da análise estão sumarizados no **Quadro 7**.

Quadro 7. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Análise	Análise 1	Análise 2
População-alvo	Indivíduos com IPE sem esteatorreia	Indivíduos com IPE
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Pancreatina nas doses de 10.000 a 50.000 UI)	Pancreatina em alta dose: de 10.000 a 80.000 UI
Comparador	Placebo	Pancreatina em dose padrão: 10.000 a 50.000 UI
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (30 anos)	<i>Lifetime</i> (30 anos)
Medidas de efetividade	- IPE controlada - Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) ganho	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos médicos diretos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)	Real (R\$)
Taxa de desconto	5%	5%
Modelo escolhido	Modelo de Markov	Não se aplica
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis – PSA</i>).	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis – PSA</i>).

Fonte: elaboração própria.

Legenda: IPE: insuficiência pancreática exócrina.

Para a análise 1, custos diretos totais e a efetividade em termos de IPE controlada e ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) foram os desfechos considerados. Para isto, foi construído um modelo baseado em Markov, considerando um horizonte temporal *lifetime*, e os seguintes estados de saúde: IPE não controlada, IPE controlada e morte. O comparador escolhido para esta análise foi o cuidado-padrão. As probabilidades de transição para ambas as alternativas foram estabelecidas de acordo com o estudo Morawski *et al*, 2012⁵⁷ e conforme o resultado obtido na meta-análise de coeficiente de absorção de gordura neste relatório (mais detalhes podem ser obtidos no **Material Suplementar 1**).

Com relação aos custos, foram incluídos somente custos diretos, composto por custos com a aquisição do medicamento, custos hospitalares e ambulatoriais, relacionados a procedimentos, exames e monitoramento dos

pacientes com IPE, seguindo as recomendações do PCDT de IPE ¹¹. A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

O resultado das análises de custo-efetividade e custo-utilidade, para a análise 1, demonstraram que pancreatina apresenta maior benefício clínico a um maior custo total de tratamento comparada ao cuidado-padrão/placebo, apresentando RCEI/RCUI com incremento de custo de R\$ 4.047 e R\$ 18.494 para IPE controlada e QALY ganho, respectivamente (**Tabela 1**).

Tabela 1. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade (Análise 1).

Estratégia	Custo (R\$)	Efetividade 1 (IPE controlada)	RCEI	Efetividade 1 (QALY)	RCUI
Pancreatina	R\$7.615	2,79	R\$ 4.047	2,69	RS 18.494
Placebo	R\$29	0,92		2,28	
Diferença	R\$ 7.586	1,87		0,41	

Fonte: elaboração própria.

Legenda: IPE: insuficiência pancreática exócrina; QALY: ano de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental; RCUI, razão de custo-utilidade incremental.

O resultado da análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados apresentados acima, confirmando que pancreatina apresenta benefício clínico e custo incremental, para ambos os desfechos. Além disso, através das curvas de aceitabilidade, foi possível observar que o tratamento de pacientes com pancreatina é custo-efetivo para QALY, ao considerar o limiar estabelecido pela Conitec em 2022 ⁵⁸. Ainda, a análise de sensibilidade univariada determinística demonstrou que a variação dos preços da tecnologia e a probabilidade transição entre o estado de transição não controlado para controlado foram os parâmetros que mais impactaram.

Já a análise 2 de custo-minimização demonstrou que pancreatina em alta dose gera maior custo total de tratamento em relação à pancreatina em dose padrão, conforme apresentado na **Tabela 2**.

Tabela 2. Análise de custo-minimização comparando pancreatina em alta dose com dose padrão.

Estratégia	Custo (R\$)	Diferença de custo
Pancreatina alta dose	R\$ 155.417	R\$ 42.267
Pancreatina dose padrão	R\$ 113.150	

Fonte: elaboração própria.

O resultado da análise de sensibilidade probabilística confirma que pancreatina em alta dose gera um maior custo total de tratamento do que pancreatina em dose padrão e a análise de sensibilidade determinística realça que o preço da

tecnologia é a variável que impacta este resultado. Para conhecer mais detalhes da avaliação econômica, consultar **Material Suplementar 2**.

10 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi estimado o impacto orçamentário da ampliação de pancreatina no SUS, para o tratamento de pacientes com IPE e sem esteatorreia (população 1) comparado ao cuidado padrão/placebo, e a incorporação de pancreatina em alta dose (até 80.000 UI por refeição) para o tratamento de pacientes com IPE com e sem esteatorreia (população 2) e para pacientes com IPE com esteatorreia (população 3) comparado à pancreatina em dose padrão. Todas essas análises foram elaboradas de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde ⁵⁹.

O horizonte temporal estabelecido foi de cinco anos. Para o cálculo da população elegível, utilizou-se o método epidemiológico. Assim, partiu-se da projeção da população brasileira ⁶⁰. Dentre essa população, foi estimado o número de pacientes com pancreatite crônica (prevalência de 4,2/100.000), considerando que esta condição é a principal causa de IPE ^{61,62}. Em seguida, estimou-se que 60% destes pacientes apresentam insuficiência pancreática exócrina ², que 33,9% apresentam esteatorreia ⁶³. O número de pacientes elegíveis para as análises está demonstrado no **Quadro 8**.

Quadro 8. População utilizada no modelo de impacto orçamentário.

2025	2026	2027	2028	2029
Pacientes com PC e IPE, sem esteatorreia (População 1)				
34.964	35.169	35.366	35.552	35.729
Pacientes com PC e IPE, com esteatorreia (População 2)				
17.932	18.037	18.138	18.233	18.324
Pacientes com PC e IPE (População 3)				
52.896	53.206	53.503	53.785	54.053

Fonte: elaboração própria.

Legenda: IPE: insuficiência pancreática exócrina; PC: pancreatite crônica.

O cenário atual está apresentado no **Quadro 9**.

Quadro 9. Cenário atual do *market share* utilizado na AIO.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes com PC e IPE, sem esteatorreia (População 1)					
Placebo/Cuidado padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Pancreatina	0%	0%	0%	0%	0%
Pacientes com PC e IPE, com esteatorreia (População 2)					
Pancreatina dose padrão	100%	100%	100%	100%	100%

Pancreatina alta dose	0%	0%	0%	0%	0%
Pacientes com PC e IPE (População 3)					
Pancreatina dose padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Pancreatina alta dose	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria.

Legenda: IPE: insuficiência pancreática exócrina; PC: pancreatite crônica.

Para o cenário proposto, foi estimada uma taxa de difusão moderada de 10% a 50% conforme demonstrado no **Quadro 10**. Além disso, foi proposto um cenário alternativo, prevendo uma taxa de difusão agressiva, variando de 20% a 100%, conforme demonstrado no **Quadro 11**.

Quadro 10. Cenário proposto moderado, do *market share* utilizado na AIO.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes com PC e IPE, sem esteatorreia (População 1)					
Placebo/Cuidado padrão	90%	80%	70%	60%	50%
Pancreatina	10%	20%	30%	40%	50%
Pacientes com PC e IPE, com esteatorreia (População 2)					
Pancreatina dose padrão	90%	80%	70%	60%	50%
Pancreatina alta dose	10%	20%	30%	40%	50%
Pacientes com PC e IPE (População 3)					
Pancreatina dose padrão	90%	80%	70%	60%	50%
Pancreatina alta dose	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: elaboração própria.

Legenda: IPE: insuficiência pancreática exócrina; PC: pancreatite crônica.

Quadro 11. Cenário proposto agressivo, do *market share* utilizado na AIO.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes com PC e IPE, sem esteatorreia (População 1)					
Placebo/Cuidado padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Pancreatina	0%	0%	0%	0%	0%
Pacientes com PC e IPE, com esteatorreia (População 2)					
Pancreatina dose padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Pancreatina alta dose	0%	0%	0%	0%	0%
Pacientes com PC e IPE (População 3)					
Pancreatina dose padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Pancreatina alta dose	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria.

Legenda: IPE: insuficiência pancreática exócrina; PC: pancreatite crônica.

Ao considerar somente o custo das tecnologias, conforme demonstrado na **Tabela 3**, observa-se que a incorporação de pancreatina para pacientes com IPE e sem esteatorreia no SUS geraria um incremento de custo, ou seja, um impacto econômico positivo, iniciando com um incremento de custo de R\$ 20,6 milhões, R\$ 3,9 milhões e R\$ 11,7

milhões no primeiro ano, chegando a um incremento de custo de aproximadamente R\$ 105,5 milhões, R\$ 10,1 milhões e R\$ 29,8 milhões no quinto ano de análise, para a população 1, 2 e 3 respectivamente.

Tabela 3. Resultado do Impacto orçamentário para a análise principal.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Pacientes com PC e IPE, sem esteatorreia (População 1) - Comparação: Pancreatina vs placebo						
Cenário atual	----	----	----	----	----	----
Cenário proposto	R\$ 20.640.888	R\$ 41.524.426	R\$ 62.634.012	R\$ 83.952.460	R\$ 105.462.483	R\$ 314.214.268
Impacto orçamentário	R\$ 20.640.888	R\$ 41.524.426	R\$ 62.634.012	R\$ 83.952.460	R\$ 105.462.483	R\$ 314.214.268
Pacientes com PC e IPE com esteatorreia (População 2) - Comparação: Pancreatina dose padrão vs pancreatina alta dose						
Cenário atual	R\$ 105.858.712	R\$ 53.240.471	R\$ 53.537.393	R\$ 53.819.750	R\$ 54.087.415	R\$ 320.543.742
Cenário proposto	R\$ 109.813.047	R\$ 57.218.049	R\$ 59.537.035	R\$ 61.861.463	R\$ 64.189.549	R\$ 352.619.143
Impacto orçamentário	R\$ 3.954.335	R\$ 3.977.578	R\$ 5.999.642	R\$ 8.041.712	R\$ 10.102.133	R\$ 32.075.401
Pacientes com PC e IPE (População 3) - Comparação: Pancreatina dose padrão vs pancreatina alta dose						
Cenário atual	R\$ 312.267.588	R\$ 157.051.537	R\$ 157.927.412	R\$ 158.760.325	R\$ 159.549.898	R\$ 945.556.760
Cenário proposto	R\$ 323.932.293	R\$ 168.784.806	R\$ 175.625.471	R\$ 182.482.191	R\$ 189.349.702	R\$ 1.040.174.463
Impacto orçamentário	R\$ 11.664.705	R\$ 11.733.270	R\$ 17.698.059	R\$ 23.721.865	R\$ 29.799.804	R\$ 94.617.703

Fonte: elaboração própria.

Legenda: IPE: insuficiência pancreática exócrina; PC: pancreatite crônica.

Finalmente, considerando um cenário alternativo de *market share* agressivo, com difusão de 20 a 100%, o impacto acumulado em cinco anos para as populações 1, 2 e 3 seria de R\$ 628,4 milhões, R\$ 64,2 milhões e R\$ 189,2 milhões, respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4. Resultado do Impacto orçamentário para o cenário alternativo.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Pacientes com PC e IPE, sem esteatorreia (população 1) - Comparação: Pancreatina vs placebo						
Cenário atual	----	----	----	----	----	----
Cenário proposto	R\$ 41.281.775	R\$ 83.048.853	R\$ 125.268.023	R\$ 167.904.920	R\$ 210.924.965	R\$ 628.428.537
Impacto orçamentário	R\$ 41.281.775	R\$ 83.048.853	R\$ 125.268.023	R\$ 167.904.920	R\$ 210.924.965	R\$ 628.428.537
Pacientes com PC e IPE, com esteatorreia (população 2) - Comparação: Pancreatina dose padrão vs pancreatina alta dose						
Cenário atual	R\$ 105.858.712	R\$ 53.240.471	R\$ 53.537.393	R\$ 53.819.750	R\$ 54.087.415	R\$ 320.543.742
Cenário proposto	R\$ 113.767.382	R\$ 61.195.628	R\$ 65.536.677	R\$ 69.903.175	R\$ 74.291.682	R\$ 384.694.544
Impacto orçamentário	R\$ 7.908.670	R\$ 7.955.157	R\$ 11.999.284	R\$ 16.083.425	R\$ 20.204.267	R\$ 64.150.803
Pacientes com PC e IPE (População 3) - Comparação: Pancreatina dose padrão vs pancreatina alta dose						

Cenário atual	R\$ 312.267.588	R\$ 157.051.537	R\$ 157.927.412	R\$ 158.760.325	R\$ 159.549.898	R\$ 945.556.760
Cenário proposto	R\$ 335.596.998	R\$ 180.518.076	R\$ 193.323.530	R\$ 206.204.056	R\$ 219.149.505	R\$ 1.134.792.166
Impacto orçamentário	R\$ 23.329.411	R\$ 23.466.539	R\$ 35.396.118	R\$ 47.443.731	R\$ 59.599.607	R\$ 189.235.406

Fonte: elaboração própria.

Legenda: IPE: insuficiência pancreática exócrina; PC: pancreatite crônica.

Na análise de sensibilidade determinística, a variação do custo de aquisição da tecnologia foi a que mais impactou nos resultados.

11 ACEITABILIDADE

Considerando que a pancreatina já é utilizada como tratamento para pacientes com insuficiência pancreática exócrina e que há discussões, no âmbito clínico, de que doses maiores (até 80.000 por refeição) e de que toda a população acometida com IPE, independente de apresentar ou não esteatorreia, podem se beneficiar do uso desta tecnologia, assim como evidenciado nos estudos incluídos, espera-se que a aceitabilidade entre os médicos seja alta, além da demanda ter surgido no âmbito da reunião de escopo de atualização do PCDT de IPE.

12 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

A pancreatina (10.000 e 25.000 UI) já é ofertada pelo SUS para pacientes com IPE com esteatorreia. Desta forma, a ampliação de uso para todos os pacientes com IPE muito provavelmente não ocasionaria nenhuma restrição quanto a sua implementação e viabilidade técnica e operacional, visto que os centros que já possuem o tratamento e estariam aptos a ofertá-los.

13 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com insuficiência pancreática exócrina. A busca foi realizada em agosto de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- **Anvisa** Ensaios Clínicos: Cid10 K90.3 (esteatorreia pancreática), K86.1 (outras pancreatites crônicas), K86.0 (pancreatite crônica induzida pelo álcool), fases de estudo 2, 3, 4 ⁶⁴;

- ClinicalTrials: *Exocrine Pancreatic Insufficiency | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies* ⁶⁵;
- Cortellis: *Current Development Status (Indication (Exocrine pancreatic insufficiency) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))* ⁶⁶.

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Foram excluídas as tecnologias constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Pancreática Exócrina (Portaria nº 112, de 4 de fevereiro de 2016).

Não foram detectadas tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes com insuficiência pancreática exócrina.

14 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Em janeiro de 2024, foram conduzidas buscas nas seguintes agências internacionais de ATS: ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* - Argentina), CADTH (*Canada's Drug and Health Technology Agency* - Canadá), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence* - Inglaterra), PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* - Austrália) e SMC (*Scottish Medicines Consortium* - Escócia). Os resultados encontrados estão descritos na **Tabela 5** abaixo.

Tabela 5. Recomendações das agências de ATS.

Agência de ATS	País	Recomendação
ANMAT ⁶⁷	Argentina	Não foi encontrado recomendação referente a esta tecnologia
CADTH ⁶⁸	Canadá	Não foi encontrado recomendação referente a esta tecnologia
NICE ⁶⁹	Reino Unido	<p><u>Pancreatite</u> Na diretriz de pancreatite ⁷⁰ comentado os seguintes aspectos sobre pancreatina: - Cita que a pancreatina deve ser mencionada no aconselhamento nutricional. - Recomenda a suplementação enzimática para pancreatite crônica relacionada ao álcool que apresentem sintomas de esteatorreia ou mau estado nutricional devido à insuficiência pancreática exócrina. - Não recomenda pancreatina a indivíduos com pancreatite crônica relacionada ao álcool se a dor for o único sintoma.</p> <p><u>Carcinoma pancreático</u></p>

		Na diretriz de carcinoma pancreático ⁷¹ é mencionado que há indicação de pancreatina para adultos com câncer de pâncreas irredutível.
PBAC ⁷²	Austrália	CREON é indicado como reposição enzimática pancreática em pacientes pediátricos e adultos com IPE, sendo associada às seguintes condições: - Fibrose cística - Pancreatite crônica - Cirurgia pancreática - Cirurgia de bypass gastrointestinal (por exemplo, gastroenterostomia Bilioth II) - Obstrução ductal do pâncreas ou do ducto biliar comum (por exemplo, por neoplasia) Ainda, na recomendação da dose é comentado que pode ser aumentado até 80.000 UI por refeição.
SMC ⁷³	Escócia	É recomendado para o tratamento de IPE

Fonte: Elaboração própria

Legenda: ANMAT: *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica*; CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; IPE: insuficiência pancreática exócrina; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PBAC: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*.

15 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este relatório foi conduzido visando avaliar a ampliação de uso da pancreatina para o tratamento de reposição enzimática. As evidências clínicas foram obtidas de 6 RSMA, 15 RS qualitativas e 27 ECR.

Ao comparar a pancreatina com placebo, incluindo pacientes com IPE com e sem esteatorreia, a pancreatina foi estatisticamente superior ao placebo para os desfechos de coeficiente de absorção de gordura (GRADE: muito baixa), redução da excreção de gordura nas fezes (GRADE: muito baixa), peso fecal em 24 horas (GRADE: baixa), nitrogênio nas fezes (GRADE: muito baixa) e mudança do peso corporal (GRADE: baixa). Todavia, pancreatina foi estatisticamente similar ao placebo para o desfecho de coeficiente de absorção de nitrogênio (GRADE: muito baixa), IMC, dosagem de vitaminas, glicemia, melhora da dor/distensão abdominal (GRADE: muito baixa), sobrevida global (GRADE: baixa), alteração do perfil lipídico, qualidade de vida (GRADE: muito baixa) e eventos adversos gerais (GRADE: muito baixa) e graves (GRADE: muito baixa).

Nos estudos que contemplaram somente pacientes sem esteatorreia, não foi identificada diferença estatística entre pancreatina e placebo para os desfechos de excreção de gordura fecal, peso fecal, alteração do IMC, escore de dor entre as refeições, número de crises de dor, escore de dor subjetivo, bem-estar geral e consumo de analgésicos. Cabe destacar, entretanto, que as evidências que incluíram pacientes com IPE exclusivamente sem esteatorreia foram muito escassas, demonstrando haver grande fragilidade em se considerar apenas os achados nesta população. Desta forma, optou-se por considerar estudos que avaliaram pacientes com IPE de forma geral, ponderando-se as evidências indiretas obtidas, devido às potenciais diferenças entre os pacientes com e sem esteatorreia.

Ainda, pancreatina em alta dose versus dose padrão não apresentou diferença estatística para coeficiente de absorção de gordura (GRADE: muito baixa), mudança no IMC (GRADE: moderada), melhora da dor/distensão abdominal, evento adverso geral e grave (GRADE: moderada). Entretanto, os estudos incluídos nesta análise foram bastante

heterogêneos, incluindo pacientes com distintas características, bem como comparando diferentes doses de pancreatina, o que pode justificar os resultados encontrados. Desta forma, cabe ressaltar que altas doses de pancreatina podem ser benéficas para alguns pacientes.

A análise de custo-efetividade/utilidade evidenciou que a pancreatina é custo-efetiva comparado ao placebo para pacientes com IPE e sem esteatorreia (RCEI de R\$ 4.047 por IPE controlada e RCEI de R\$ 18.494 por QALY ganho). Na análise de custo-minimização, a pancreatina de alta dose apresentou maior custo do que a pancreatina em dose padrão para pacientes com IPE.

A análise de impacto orçamentário demonstrou que a ampliação da pancreatina para pacientes com IPE e sem esteatorreia geraria um incremento acumulado em cinco anos de R\$ 314,2 milhões (cenário proposto: 10% a 50%) a R\$ 628 milhões (cenário proposto: 20% a 100%). Já a incorporação da pancreatina em alta dose resultaria em um impacto acumulado em cinco anos de R\$ 32,1 milhões para pacientes com IPE com esteatorreia e de R\$ 94,6 milhões para pacientes com IPE independente da esteatorreia (*market share* de 10% a 50%). Em um cenário proposto variando de 20% a 100%, o impacto acumulado em cinco anos seria de R\$ 64 milhões para pacientes com IPE e com esteatorreia e de R\$ 189 milhões para pacientes com IPE, com ou sem esteatorreia.

Adicionalmente, é importante destacar que a pancreatina é recomendada como tratamento para IPE pelo NICE, PBAC e SMC, sendo que esta última agência relata sobre o regime posológico, indicando até 80.000 UI.

Sobre a implementação, a viabilidade e a aceitabilidade, acredita-se não haver problemas, uma vez que pancreatina (10.000 e 25.000 UI) já é ofertada pelo SUS, de forma que os centros já possuem o tratamento e estariam aptos a ofertá-los.

16 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 41/2024 esteve aberta durante o período de 07/06/2024 e 17/06/2024 e recebeu 46 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

Ao iniciar seu relato, a representante informa ter 28 anos de idade, ser residente em Salvador, Bahia, e não ter nenhum vínculo com a indústria.

Na sequência, fala que teve seu primeiro episódio de pancreatite em janeiro de 2018, quando ficou por sete dias internada, em jejum e sob tratamento medicamentoso. Posteriormente a isso, não recebeu nenhuma orientação médica mais específica e assim permaneceu até dezembro de 2022, quando teve sua segunda crise.

Ao ficar novamente internada durante sete dias, em jejum e fazendo uso de medicamentos, decidiu buscar orientação de uma gastroenterologista para obtenção de diagnóstico e tratamento. Em março de 2023, teve sua primeira consulta com essa profissional e, com a realização do exame de elastase fecal (bem como de outros, inclusive de imagem), foi constatada insuficiência pancreática leve à moderada. Naquele mesmo período, começou a fazer uso da pancreatina. Inicialmente, ingeria um comprimido a cada refeição e se alimentava muito pouco.

Em abril de 2023, a paciente se cadastrou no Centro de Infusões e Medicamentos Especializados de seu estado e, depois de ter seu cadastro aprovado, esperou mais três meses para receber o medicamento em avaliação. Até hoje ela obtém acesso ao medicamento dessa forma e sem qualquer dificuldade.

Acerca dos efeitos da pancreatina, a representante relata que não sente mais dores ao se alimentar; no entanto, a diarreia é persistente, ainda que em menores quantidades. Ela pontua também que, mesmo utilizando o medicamento avaliado há mais de um ano, não recuperou o peso perdido no início de seu quadro clínico.

Foi perguntado sobre a dose que a paciente utiliza atualmente. A representante informa que usa dois comprimidos de 25.000 UI. Ela ressalta que essa quantidade aumentou com o tempo. Quanto a isso, a paciente lembra que, inicialmente, ela adquiria por sua conta o medicamento, que é de alto custo. Por isso, foi prescrita uma dosagem menor. Quando o medicamento passou a ser fornecido pela farmácia de alto custo, passou a ser prescrito o uso de dois comprimidos em cada refeição e um comprimido nos lanches, totalizando aproximadamente oito comprimidos por dia.

17 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 133ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia quatro de setembro de 2024, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável: à ampliação de pancreatina para pacientes com IPE e sem esteatorreia; e à incorporação de pancreatina na dose de até 80.000 UI por refeição para pacientes com IPE. Para essa recomendação, os membros do Comitê consideraram que há incertezas relevantes sobre os aspectos clínicos e econômicos da pancreatina em ambas as indicações.

18 REFERÊNCIAS

1. Kadaj-Lipka Roland and Rydzewska G. Exocrine pancreatic insufficiency and causes of abdominal symptoms in diabetes patients. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny* [Internet]. 2020;15(4):289–93. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5114/pg.2020.101556>
2. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;129–39.
3. Karpińska M, Czauderna M. Pancreas—its functions, disorders, and physiological impact on the mammals' organism. *Front Physiol*. 2022;317.
4. Hart PA, Conwell DL. Chronic pancreatitis: managing a difficult disease. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(1):49.
5. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175–84.
6. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, Roberts KJ, McGeeney L, Duggan SN, et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8(1):e000643.
7. Roeyen G, Berrevoet F, Borbath I, Geboes K, Peeters M, Topal B, et al. Expert opinion on management of pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer. *ESMO Open*. 2022;7(1):100386.
8. Abbott. CREON® (pancreatina) . Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. 2018;
9. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [citado 8 de dezembro de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
11. Ministério da Saúde. BRASIL. PORTARIA Nº 112, DE 4 DE FEVEREIRO DE 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Pancreática Exócrina. Brasil; 2016 p. 13.
12. Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R, Cotton PB. Pancreatic Enzyme Supplements Are Not Effective for Relieving Abdominal Pain in Patients with Chronic Pancreatitis: Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. 2016;2016:8541839.
13. Ammar K, Leeds JS, Ratnayake CB, Sen G, French JJ, Nayar M, et al. Impact of pancreatic enzyme replacement therapy on short- and long-term outcomes in advanced pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. 2021;15(8):941–8.

14. de la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, Baston-Rey I, Gonzalez-Lopez J, Prada-Ramallal G, et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. 2017;66(8):1354–5.
15. Iglesia D, Avci B, Kiriukova M, Panic N, Bozhychko M, ru V, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. 2020;8(9):1115–25.
16. Gan C, Chen YH, Liu L, Gao JH, Tong H, Tang CW, et al. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta-analysis. 2017;8(55):94920–31.
17. Shafiq N, Rana S, Bhasin D, hi P, Srivastava P, Sehmy SS, et al. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. 2009;(4):Cd006302.
18. Blonk L, Wierdsma NJ, Jansma EP, Kazemier G, van der Peet DL, Straatman J. Exocrine pancreatic insufficiency after esophagectomy: a systematic review of literature. 2021;34(12).
19. Kocher HM, Kadaba R. Chronic pancreatitis. 2011;2011.
20. Kocher HM, Froeling FE. Chronic pancreatitis. 2008;2008.
21. ers A, Donaldson F, Brown H, McKenzie C, Pendharkar S. The Impact of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy on Patients With Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: A Systematic Review and Narrative Synthesis. 2022;51(5):405–14.
22. Layer P, Kashirskaya N, Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. 2019;25(20):2430–41.
23. Lewis DM. A Systematic Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency Prevalence and Treatment in Type 1 and Type 2 Diabetes. 2023;
24. Paisley P, Kinsella J. Pharmacological management of pain in chronic pancreatitis. 2014;59(1):71–9.
25. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Quintana Diez PM. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. 2017;23(39):7059–76.
26. Straatman J, Wiegel J, van der Wielen N, Jansma EP, Cuesta MA, van der Peet DL. Systematic Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency after Gastrectomy for Cancer. 2017;34(5):364–70.
27. Taylor JR, Gardner TB, Waljee AK, Dimagno MJ, Schoenfeld PS. Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency. 2010;31(1):57–72.

28. Waljee AK, Dimagno MJ, Wu BU, Schoenfeld PS, Conwell DL. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis. 2009;29(3):235–46.
29. Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, Tytgat GN, van Leeuwen DJ. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. 1998;42(1):92–6.
30. Graham DY. An enteric-coated pancreatic enzyme preparation that works. 1979;24(12):906–9.
31. Opekun Jr. AR, Sutton Jr. FM, Graham DY. Lack of dose-response with Pancrease MT for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in adults. 1997;11(5):981–6.
32. Ewald N, Bretzel RG, Fantus IG, Hollenhorst M, Kloer HU, Hardt PD. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial. 2007;23(5):386–91.
33. Farkas G, Takács T, Baradnay G, Szász Z. [Effect of pancreatin replacement on pancreatic function in the postoperative period after pancreatic surgery]. 1999;140(49):2751–4.
34. Halgreen H, Pedersen NT, Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. 1986;21(1):104–8.
35. Catarci M, Berl, a M, Grassi GB, Masedu F, Guadagni S. Pancreatic enzyme supplementation after gastrectomy for gastric cancer: a randomized controlled trial. 2018;21(3):542–51.
36. Kim H, Yoon YS, Han Y, Kwon W, Kim SW, Han HS, et al. Effects of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy on Body Weight and Nutritional Assessments After Pancreatoduodenectomy in a Randomized Trial. 2020;18(4):926-934.e4.
37. Jørgensen BB, Pedersen NT, Worning H. Monitoring the effect of substitution therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency. 1991;26(3):321–6.
38. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. 1983;28(2):97–102.
39. Kahl S, Schütte K, Glasbrenner B, Mayerle J, Simon P, Henniges F, et al. The effect of oral pancreatic enzyme supplementation on the course and outcome of acute pancreatitis: a randomized, double-blind parallel-group study. 2014;15(2):165–74.
40. Mössner J, Secknus R, Meyer J, Niederau C, Adler G. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial. 1992;53(1):54–66.

41. Neoptolemos JP, Ghaneh P, Andrén-S, berg A, Bramhall S, Patankar R, et al. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of high vs standard dose pancreatin. 1999;25(3):171–80.
42. Zdenkowski N, Radvan G, Pugliese L, Charlton J, Oldmeadow C, Fraser A, et al. Treatment of pancreatic insufficiency using pancreatic extract in patients with advanced pancreatic cancer: a pilot study (PICNIC). 2017;25(6):1963–71.
43. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malecka-Panas E, Gubergrits N, Shen Y, et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. 2010;105(10):2276–86.
44. Woo SM, Joo J, Kim SY, Park SJ, Han SS, Kim TH, et al. Efficacy of pancreatic exocrine replacement therapy for patients with unresectable pancreatic cancer in a randomized trial. 2016;16(6):1099–105.
45. Vecht J, Symersky T, Lamers CB, Masclee AA. Efficacy of lower than standard doses of pancreatic enzyme supplementation therapy during acid inhibition in patients with pancreatic exocrine insufficiency. 2006;40(8):721–5.
46. Toskes PP, Secci A, Thieroff-Ekerdt R. Efficacy of a novel pancreatic enzyme product, EUR-1008 (Zenpep), in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. 2011;40(3):376–82.
47. Safdi M, Bekal PK, Martin S, Saeed ZA, Burton F, Toskes PP. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. 2006;33(2):156–62.
48. Saito T, Nakai Y, Isayama H, Hirano K, Ishigaki K, Hakuta R, et al. A Multicenter Open-Label Randomized Controlled Trial of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Unresectable Pancreatic Cancer. 2018;47(7):800–6.
49. Seiler CM, Izbicki J, Varga-Szabó L, Czako L, Fiók J, Sperti C, et al. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension. 2013;37(7):691–702.
50. Thorat V, Reddy N, Bhatia S, Bapaye A, Rajkumar JS, Kini DD, et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis--a double-blind, placebo-controlled study. 2012;36(5):426–36.
51. Paris JC. A multicentre double-blind placebo-controlled study of the effect of a pancreatic enzyme formulation (Panzytrat® 25 000) on impaired lipid digestion in adults with chronic pancreatitis. Drug Investig. 1993;5:229–37.

52. DELCHIER J, Vidon N, GIRARDIN MS, SOULE J, Moulin C, Huchet B, et al. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency: comparison of two pancreatic enzyme preparations. *Aliment Pharmacol Ther.* 1991;5(4):365–78.
53. Dutta SK, Rubin J, Harvey J. Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of a pH-sensitive enteric coated pancreatic enzyme preparation with conventional pancreatic enzyme therapy in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterology.* 1983;84(3).
54. Malesci A, Mariani A, Mezzi G, Bocchia P, Basilico M. New enteric-coated high-lipase pancreatic extract in the treatment of pancreatic steatorrhea. *J Clin Gastroenterol.* 1994;18(1).
55. O’Keefe SJ, Cariem AK, Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. 2001;32(4):319–23.
56. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 1ª edição. Brasília - DF; 2014. 1–74 p.
57. Morawski JH, Prüfert A, Van Engen A, Foerster D, Sander-Struckmeier S, Małecka-Panas E, et al. Cost-effectiveness analysis of pancreatin minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *J Med Econ [Internet].* novembro de 2012 [citado 4 de fevereiro de 2024];15(SUPPL. 1):15–25. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3111/13696998.2012.737882>
58. MS. Relatório uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde. 2022;
59. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
60. Projeções da população brasileira. IBGE. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>.
61. IHME. Global Burden of Disease (GBD) Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>. 2020.
62. Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA, Chari ST. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2011;106(12):2192–9.
63. Galvão-Alves J. II Diretriz Brasileira em Pancreatite Crônica e Artigos Comentados. *GED gastroenterol endosc dig.* 2017;1–66.

64. Anvisa. 1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 06 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=C50&fasesEstudo=3,4&situacoesEstudo=2,4,3>. 2024.
65. 2. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 06 de fevereiro de 2024. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?cond=HER2-positive%20Breast%20Cancer&aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int&studyComp=2019-01-01_.
66. 4. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em 02 de janeiro de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
67. ANMAT. ANMAT - Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disponível em: <https://www.argentina.gob.ar/anmat>.
68. CADTH. CADTH (Canadian Agency for drugs and technologies in health). Disponível em: <https://www.cadth.ca/>.
69. NICE. Nivolumab for adjuvant treatment of resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta746>. 2021.
70. NICE. Pancreatitis. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng104/resources/pancreatitis-pdf-66141537952453>. 2018.
71. NICE. Pancreatic cancer. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs177/resources/pancreatic-cancer-pdf-75545665946053>. 2018.
72. PBAC. Creon. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/13470Y-8021E-9227P>. 2023.
73. SMC. Creon. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/creon-micro-creon-abbreviatedsubmission-14104/>. 2004.
74. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes Metodológicas elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Ministério da Saúde; 2012;
75. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2014;
76. Higgin J Chandler J Cumpston M Li T Page M et al TJ. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Handbook. 2021.
77. McInnes MDF, Moher D, Thombs BD, McGrath TA, Bossuyt PM, Clifford T, et al. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies The PRISMA-DTA Statement. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2018;319(4).

78. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, The BMJ. 2021.
79. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Pancreática Exócrina. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2016/pcdt_insuficienciapancreaticaexocrina-fev2016.pdf. 2016.
80. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration. 2011;
81. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.
82. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. 28 de agosto de 2019;366:l4898. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898.abstract>
83. Julian PT Higgins, Tianjing Li, Jonathan Sterne. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) Additional considerations for crossover trials. 2021;
84. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2019.
85. MS. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. 2014;
86. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014 [citado 22 de julho de 2024];2ª edição. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
87. Em 2022, expectativa de vida era de 75,5 anos | Agência de Notícias [Internet]. [citado 31 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/38455-em-2022-expectativa-de-vida-era-de-75-5-anos>
88. Olesen SS, Mortensen LH, Zinck E, Becker U, Drewes AM, Nøjgaard C, et al. Time trends in incidence and prevalence of chronic pancreatitis: A 25-year population-based nationwide study. United European Gastroenterol J. 2021;9(1).
89. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. Em: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2019.
90. Chinn S. A simple method for converting an odds ratio to effect size for use in meta-analysis. Stat Med. 2000;19(22).

91. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade. 2022.
92. Morawski JH, Prüfert A, van Engen A, Foerster D, Sander-Struckmeier S, Małecká-Panas E, et al. Cost-effectiveness analysis of pancreatin minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *J Med Econ* [Internet]. 1º de novembro de 2012;15(sup1):15–25. Disponível em: <https://doi.org/10.3111/13696998.2012.737882>
93. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 1º de dezembro de 2021 [citado 23 de junho de 2023];19(1):1–7. Disponível em: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-021-01671-6>
94. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas [Internet]. 2023 [citado 4 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas.pdf
95. Poulouse BK, Speroff T, Holzman MD. Optimizing Choledocholithiasis Management: A Cost-effectiveness Analysis. *Archives of Surgery* [Internet]. 1º de janeiro de 2007 [citado 4 de fevereiro de 2024];142(1):43–8. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/399595>
96. Bell CM, Chapman RH, Stone PW, Sandberg EA, Neumann PJ. An Off-the-Shelf Help List. <http://dx.doi.org/10.1177/0272989X0102100404> [Internet]. 1º de agosto de 2001 [citado 4 de fevereiro de 2024];21(4):288–94. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X0102100404?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
97. BRASIL. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz [Internet]. Brasília; 2018 [citado 16 de novembro de 2022]. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
98. MS. Diretrizes metodológicas - Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf. 2012.
99. Kunovský L, Dítě P, Jabandžiev P, Eid M, Poredská K, Vaculová J, et al. Causes of exocrine pancreatic insufficiency other than chronic pancreatitis. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. 2021.

Material suplementar 1- Parecer Técnico-Científico

Ampliação de uso da pancreatina para o tratamento de pacientes com insuficiência pancreática exócrina

Relatório Preliminar

Brasília – DF

2024

1. APRESENTAÇÃO

Este Parecer Técnico-Científico (PTC) se refere à avaliação da ampliação de uso da pancreatina para o tratamento de reposição enzimática de pacientes com insuficiência pancreática exócrina (IPE), no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de IPE. O PTC foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) da Universidade Federal do Paraná (UFPR) juntamente com a Secretaria- Executiva da Conitec.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum conflito de interesse na elaboração do presente PTC.

3. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta 1: O tratamento com pancreatina é seguro e eficaz para indivíduos com insuficiência pancreática exócrina (IPE) sem esteatorreia?

População-alvo: Indivíduos com IPE sem esteatorreia.

Tecnologia: Pancreatina em qualquer dose.

Comparador: Placebo, ausência de tratamento ou dieta livre de gordura.

Delineamento de estudos elegíveis: Revisões sistemáticas com e sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados.

Pergunta 2: O tratamento com pancreatina na dose de até 80.000 unidades por refeição é seguro e eficaz para indivíduos com IPE, quando comparado à pancreatina na dose de até 50.000 unidades por refeição?

População-alvo: Indivíduos com IPE.

Tecnologia: Pancreatina na dose de até 80.000 UI por refeição.

Comparador: Pancreatina na dose de até 50.000 UI por refeição

Delineamento de estudos elegíveis: Revisões sistemáticas com e sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados.

Processo de busca e análise de evidências científicas: As buscas foram conduzidas nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane Library por estudos publicados até 31 de julho de 2024, sendo também realizada busca manual nas referências de artigos incluídos no PTC. Após a etapa de triagem e elegibilidade foram extraídos os dados dos estudos elegíveis de forma descritiva. Foram priorizados para esta demanda desfechos de eficácia (melhora da esteatorreia, melhora da dor/distensão abdominal, melhora do estado nutricional, sobrevida global, qualidade de vida, melhora da densitometria óssea e melhora do perfil lipídico) e desfechos de segurança (eventos adversos gerais e graves). A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas com meta-análises incluídas neste parecer foi realizada por meio da ferramenta AMSTAR 2 checklist - *Quality Assessment for Systematic Reviews*, enquanto o risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos foi avaliado pela ferramenta RoB 2.0. A avaliação da certeza geral da evidência foi realizada de acordo com as recomendações do *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados referentes à pergunta 1: Foram incluídas no PTC 6 revisões sistemáticas com meta-análise (RSMA), 15 revisões sistemáticas qualitativas (RS) e 27 ensaios clínicos randomizados (ECR). Em todas as RSMA e em 21 ECR, foi feita a comparação de pancreatina com placebo, enquanto em duas RSMA e em dois ECR, pancreatina foi comparada à dieta normal (ausência de tratamento). As doses avaliadas de pancreatina variaram de 6.015 UI a 80.000 UI por refeição. Pancreatina foi estatisticamente superior ao placebo para os desfechos de melhora da esteatorreia (coeficiente de absorção de gordura, redução da excreção de gordura nas fezes, peso fecal em 24 horas e nitrogênio nas fezes) e mudança do peso corporal. De forma geral, não houve diferença significativa entre pancreatina e placebo para o desfecho de coeficiente de absorção de nitrogênio, IMC, dosagem de vitaminas, glicemia, melhora da dor/distensão abdominal, sobrevida global, alteração do perfil lipídico, qualidade de vida e eventos adversos gerais e graves. Ao considerar somente pacientes sem esteatorreia, não foi identificada diferença estatística entre pancreatina e placebo para os desfechos de excreção de gordura fecal, peso fecal, alteração do IMC, escore de dor entre as refeições, número de crises de dor, escore de dor subjetivo, bem-estar geral e consumo de analgésicos. A maioria dos estudos primários apresentou ao menos um domínio com alto risco de viés, assim como a qualidade das RSMA variou de baixa a criticamente baixa. Por fim, quando comparada pancreatina com placebo, a certeza da evidência (GRADE) gerada foi classificada como muito baixa para a maioria dos desfechos críticos e importantes, incluindo coeficiente de absorção de gordura, excreção de gordura nas fezes, nitrogênio nas fezes, coeficiente de absorção de nitrogênio, melhora da dor/distensão abdominal e qualidade de vida; e baixa para os desfechos de peso fecal, diferença de peso corporal médio e sobrevida global.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados referentes à pergunta 2: Das 6 RSMA e 27 ECR incluídos no PTC, 2 RSMA e 6 ECR compararam diferentes doses de pancreatina, não sendo identificada diferença para os desfechos de coeficiente de absorção de gordura, IMC, melhora da dor/distensão abdominal, evento adverso geral e grave. Cinco estudos primários apresentaram ao menos um domínio com alto risco de viés, assim como a qualidade das RSMA variou de baixa a criticamente baixa. Quando comparada pancreatina em alta dose com pancreatina em baixa dose, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa para o desfecho crítico de excreção de gordura nas fezes e moderada para o desfecho crítico de IMC.

4. Contexto

4.1 Objetivo do parecer técnico-científico

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança da ampliação de uso da pancreatina para o tratamento de reposição enzimática de pacientes com insuficiência pancreática exócrina (IPE).

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde^{74,75}, Colaboração Cochrane⁷⁶ e *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)^{77,78}, os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, análise de qualidade da evidência, e apresentação do documento principal técnico-científico.

4.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Em reunião de escopo realizada com metodologistas, especialistas e técnicos do Ministério da Saúde no dia 22 de junho de 2023, sobre a atualização de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da IPE, foi priorizada a ampliação de uso da pancreatina para o tratamento de reposição enzimática (até 80.000 UI) de pacientes com IPE. Esta tecnologia já está disponível no SUS na dose de 10.000 a 50.000 UI, para indivíduos com IPE com esteatorreia, porém, considerando os potenciais benefícios do tratamento com pancreatina em estágios iniciais da doença, o que poderia prevenir desfechos como desnutrição e melhora do quadro clínico, e a necessidade de uso de doses maiores na prática clínica, entende-se pertinente a ampliação da população alvo do PCDT para aqueles pacientes sem esteatorreia, bem como a ampliação de dose (até 80.000 UI) para toda a população a ser contemplada no PCDT. Assim, na prática, o PTC visa contribuir para a tomada de decisão quanto à possível ampliação de uso desta tecnologia.

5. Métodos

5.1. Pergunta de pesquisa

Para esta avaliação, elaborou-se as seguintes questões de pesquisa:

Pergunta 1: *O tratamento com pancreatina é seguro e eficaz para indivíduos com IPE sem esteatorreia?*

Pergunta 2: *O tratamento com pancreatina na dose de até 80.000 unidades por refeição é seguro e eficaz para indivíduos com IPE, quando comparado à pancreatina na dose de até 50.000 unidades por refeição?*

Para aumentar a transparência e consistência do PTC, apresentamos a pergunta 1, segundo o acrônimo PICOS no **Quadro 12**.

Quadro 12. Pergunta PICOS 1 (população, intervenção, comparador, “outcomes” [desfechos], “study type” [tipo de estudo]).

População	Indivíduos com insuficiência pancreática exócrina sem esteatorreia ^a
Intervenção	Pancreatina em qualquer dose
Comparador	- Placebo, ausência de tratamento ou dieta livre de gordura.
Outcomes (desfechos)	- <u>Eficácia/Efetividade</u> : Melhora da esteatorreia (em pacientes com esteatorreia), melhora da dor/distensão abdominal, melhora do estado nutricional, sobrevida (câncer de pâncreas), melhora da densitometria óssea, melhora do perfil lipídico - <u>Segurança</u> : eventos adversos gerais e graves
Study type (tipo de estudo)	Revisão sistemática com e sem meta-análise de estudos intervencionais e observacionais, e ensaios clínicos randomizados e controlados. Na ausência destes delineamentos, serão incluídos ensaios clínicos não-randomizados comparados e ou de braço único, e estudos observacionais comparativos.

^a Na ausência de evidências considerando pacientes com insuficiência pancreática exócrina exclusivamente sem esteatorreia, poderão ser incluídos estudos que avaliam pacientes com e sem esteatorreia. Essa conduta foi alinhada com a Secretaria-Executiva da Conitec.

Quanto à pergunta 2, o seu acrônimo PICOS é apresentado no **Quadro 13**.

Quadro 13. Pergunta PICOS 2 (população, intervenção, comparador, “outcomes” [desfechos], “study type” [tipo de estudo]).

População	Indivíduos com insuficiência pancreática exócrina
Intervenção	Pancreatina na dose de até 80.000 UI por refeição
Comparador	Pancreatina na dose de até 50.000 UI por refeição
Outcomes (desfechos)	- <u>Eficácia/Efetividade</u> : Melhora da esteatorreia (em pacientes com esteatorreia), melhora da dor/distensão abdominal, melhora do estado nutricional, sobrevida (câncer de pâncreas), melhora da densitometria óssea, melhora do perfil lipídico - <u>Segurança</u> : eventos adversos gerais e graves
Study type (tipo de estudo)	Revisão sistemática com e sem meta-análise de estudos intervencionais e observacionais, e ensaios clínicos randomizados e controlados. Na ausência destes delineamentos, serão incluídos ensaios clínicos não-randomizados comparados e ou de braço único, e estudos observacionais comparativos.

5.2 Critérios de elegibilidade

5.2.1 População

De acordo com as perguntas de pesquisa, foram considerados estudos avaliando pacientes diagnosticados com insuficiência pancreática exócrina. Não foram feitas restrições acerca da idade e sexo da população de interesse.

5.2.2 Intervenção

Foram incluídos estudos avaliando o tratamento de reposição enzimática (pancreatina na dose de até 80.000 UI por refeição) em diferentes preparações e regimes posológicos.

Cabe destacar que atualmente a tecnologia é disponibilizada no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) na dose de 10.000 a 50.000 UI para o tratamento de IPE, apenas em pacientes com esteatorreia⁷⁹. Dessa forma, faz parte da

intervenção para a população sem esteatorreia (pergunta PICOS 1). Para a população já contemplada pelo PCDT, por sua vez, a intervenção se tratou de pancreatina em doses acima de 50.000 UI até 80.000 UI por refeição (pergunta PICOS 2).

5.2.3 Comparador

Para a população com IPE e sem esteatorreia (pergunta PICOS 1), foram incluídos estudos em que o comparador foi placebo, ausência de tratamento ou dieta livre de gordura. No caso da ampliação de dose de pancreatina, para até 80.000 UI por refeição (pergunta PICOS 2), foram considerados como comparadores tratamentos de reposição enzimática (pancreatina nas doses de 10.000 a 50.000 UI por refeição), a fim de avaliar diferentes regimes posológicos de enzimas pancreáticas.

5.2.4 Desfechos

Os desfechos críticos de eficácia incluíram melhora da esteatorreia (em pacientes com esteatorreia), melhora do estado nutricional, sobrevida global (câncer de pâncreas) e qualidade de vida, enquanto os desfechos importantes incluíram melhora da dor/distensão abdominal, melhora da densitometria óssea e do perfil lipídico. Os desfechos de segurança incluíram eventos adversos graves e eventos adversos gerais.

5.2.5 Tipos de estudos

Com o objetivo de reunir evidências robustas, foram incluídos estudos primários do tipo ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos secundários do tipo revisões sistemáticas com e sem meta-análise (tanto de estudos intervencionais quanto observacionais).

5.3 Fontes de informações e estratégia de busca

Visando responder às perguntas PICOS estruturadas acima, o pesquisador responsável por este PTC realizou a busca por evidências considerando as estratégias apresentadas no **Quadro 14**. A busca foi realizada no dia 31 de julho de 2024 nas bases de dados PubMed Central e Medline (via PubMed), Embase e Cochrane Library.

Apesar de o PTC incluir duas perguntas de pesquisa, ambas são bastante relacionadas, sendo realizada uma única estratégia de busca ampla e sensível o suficiente para recuperação de evidências que respondam a ambas as PICOS.

Quadro 14. Estratégias de busca de evidências em base de dados.

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de itens recuperados
PubMed	<p>#1 (((((((((((pancreatin[MeSH Terms]) OR (enzyme replacement therapy[MeSH Terms])) OR (enzyme[Title/Abstract])) OR (pancreatin[Title/Abstract])) OR (PERT[Title/Abstract])) OR (pancrease[Title/Abstract])) OR (pancrelipase[Title/Abstract])) OR (ultrase[Title/Abstract])) OR (cotazym[Title/Abstract])) OR (kreon[Title/Abstract])) OR (creon[Title/Abstract])) OR (theraclec[Title/Abstract])) OR (encron[Title/Abstract])) OR (protilase[Title/Abstract])</p> <p>#2 (((((((((exocrine pancreatic insufficiency[MeSH Terms]) OR (pancreatic insufficiency[MeSH Terms])) OR ("pancreatic function"[Title/Abstract])) OR ((exocrine[Title/Abstract] AND pancreatic[Title/Abstract] AND function[Title/Abstract])) OR ("pancreas function"[Title/Abstract])) OR ("pancreas dysfunction"[Title/Abstract])) OR (exocrine[Title/Abstract] AND pancreatic[Title/Abstract] AND insufficien*[Title/Abstract])) OR (EPI[Title/Abstract]) OR "chronic pancreatitis"[Title/Abstract])) OR (chronic pancreatitis[MeSH Terms])</p> <p>#3 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])</p> <p>#4 (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]</p> <p>#5 #1 AND #2 AND (#3 OR #4)</p>	979
EMBASE	<p>#1 'enzyme replacement'/exp OR 'enzyme replacement therapy':ab,ti OR pancreatin:ab,ti OR pert:ab,ti OR pancrease:ab,ti OR pancrelipase:ab,ti OR ultrase:ab,ti OR cotazym:ab,ti OR kreon:ab,ti OR creon:ab,ti OR theraclec:ab,ti OR encron:ab,ti OR protilase:ab,ti</p> <p>#2 'pancreatic insufficiency'/exp OR 'pancreatic insufficiency':ab,ti OR 'pancreatic function':ab,ti OR 'pancreas function':ab,ti OR 'pancreas dysfunction':ab,ti OR (exocrine:ab,ti AND pancreatic:ab,ti AND insufficien*:ab,ti) OR epi:ab,ti OR 'chronic pancreatitis':ab,ti</p> <p>#3 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti</p> <p>#4 'systematic review'/exp OR ('systematic':ab,ti AND 'review':ab,ti)</p> <p>#5 #1 AND #2 AND (#3 OR #4)</p>	364
Cochrane Library	<p>Title, abstract, Keywords: (Pancreatin OR "enzyme replacement therapy" OR pancreatin OR PERT OR pancrease OR pancrelipase OR ultrase OR cotazym OR kreon OR creon OR theraclec OR encron OR protilase) AND ("pancreatic insufficiency" OR "pancreatic function" OR "pancreas function" OR "pancreas dysfunction" OR (exocrine AND pancreatic AND insufficien*)) OR EPI OR "chronic pancreatitis") - Word variations have been searched</p>	284

5.4 Seleção dos estudos e extração dos dados

Após a busca nas bases de dados, foi realizada a remoção das duplicatas utilizando-se o *software* Endnote® e o *web* aplicativo Rayyan®⁷⁹. Em seguida, foram conduzidas as etapas de triagem (leitura de título e resumo), e elegibilidade (leitura por texto completo) no *web* aplicativo Rayyan®, por três revisores de forma independente. A etapa de extração dos dados dos estudos e de seus respectivos materiais suplementares foi realizada por dois revisores independentes e conduzida no *software* Microsoft Office Excel®, sendo coletadas as seguintes informações:

- Características dos estudos: autor, ano, título, país, desenho do estudo, objetivo do estudo, critérios de elegibilidade.
- Características das intervenções: alternativas comparadas, posologia e tempo de seguimento.

- Características basais dos participantes: número de participantes por intervenção, idade média, sexo, condição clínica associada a IPE.
- Desfechos e resultados:
 - *Eficácia*: melhora da esteatorreia (em pacientes com esteatorreia), melhora da dor/distensão abdominal, melhora do estado nutricional, sobrevida (câncer de pâncreas), melhora da densitometria óssea, melhora do perfil lipídico e qualidade de vida relacionada à saúde.
 - *Segurança*: eventos adversos graves e eventos adversos gerais.

Na extração dos dados dos desfechos, coletou-se o tamanho amostral, as pontuações médias e os desvios-padrão para desfechos contínuos, e número de participantes com evento e número total para desfechos dicotômicos em planilha Microsoft Excel. Quando essas informações não foram disponibilizadas, os valores foram calculados ou imputados, usando métodos recomendados no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* ⁸⁰.

Todas as etapas foram realizadas por um único revisor, sendo consultado um segundo revisor, em caso de dúvidas, por meio de reuniões de consenso.

5.5 Avaliação da qualidade metodológica ou risco de viés dos estudos

Esta etapa foi conduzida por um único avaliador. A ferramenta utilizada variou de acordo com o delineamento do estudo, sendo utilizada a ferramenta AMSTAR-2 ⁸¹ para revisões sistemáticas com meta-análise e a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – RoB 2.0* ⁸² para ensaios clínicos randomizados. Para a avaliação do risco de viés dos ECR *crossover*, foi utilizada uma versão adaptada da ferramenta RoB 2.0⁸³.

Revisões sistemáticas sem meta-análise foram incluídas, porém não foram avaliadas quanto à sua qualidade metodológica, por terem sido extraídos os dados dos estudos primários contemplados nestes estudos.

5.6 Síntese dos dados

As características dos estudos, das intervenções e dos participantes foram apresentadas de forma descritiva por meio de frequência absoluta e relativa, média e desvio-padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil [IIQ].

Os resultados narrativos foram apresentados por desfecho. Os dados dos estudos *crossover* foram coletados da forma como foram apresentados pelos autores, sendo feita, na maioria dos casos, uma junção dos resultados obtidos nos dois períodos de uso das intervenções. Ainda, havendo a possibilidade de análises quantitativas, foram conduzidas meta-análises diretas com o auxílio do *software* Review Manager 5.1.4. Neste caso, as meta-análises foram construídas por modelos randômicos, tanto para dados contínuos quanto binários. Os dados contínuos foram sumarizados por

mensuração pós-intervenção por diferença de médias (DM), enquanto os dados binários foram sumarizados como risco relativo (RR).

A heterogeneidade entre os estudos agrupados foi avaliada pelo teste de inconsistência de Higgins (I^2), sendo considerada significativa quando $p < 0,05$ e alta quando $I^2 > 75\%$ ⁸⁴. Análises de sensibilidade foram conduzidas incluindo a remoção hipotética dos estudos de cada meta-análise, bem como a condução de meta-análises em subgrupos, a depender da condição de base apresentada pelo paciente.

Cabe destacar que, para a estimativa do coeficiente de absorção de gordura fecal (CAG), alguns dados foram estimados, considerando a seguinte fórmula⁵⁵:

$$\text{CAG (\%)} = \frac{([\text{gordura ingerida (g)}] - [\text{gordura excretada (g)}])}{[\text{gordura ingerida (g)}]} * 100$$

Conforme já citado, foram adotados os métodos recomendados no capítulo 6 do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention*⁸⁰ para a obtenção de alguns dados contínuos para a meta-análise, não descritos nos estudos primários, incluindo a obtenção do desvio padrão por meio de erros padrão, intervalos de confiança, estatísticas t e valores P para diferença nas médias.

5.7 Avaliação da certeza geral da evidência

A avaliação geral da qualidade ou confiança da evidência foi realizada de acordo com o sistema GRADE (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)⁸⁵, o qual permite graduar os desfechos avaliados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança. Para isso, foram considerados os seguintes critérios: risco de viés, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação.

6. Resultados

6.1. Estudos incluídos

Após a busca nas bases de dados, foram identificados 1.627 estudos, sendo incluídas 45 publicações após a etapa de triagem e elegibilidade e 3 após a busca manual^{51,52,54} (**Figura 1**). Dos 48 relatos incluídos para a síntese dos dados, 6 eram revisões sistemáticas com meta-análise (RSMA)¹²⁻¹⁷, 15 revisões sistemáticas qualitativas (RS)¹⁸⁻²⁸ e 27 ECR²⁹⁻⁵⁵. Os artigos excluídos na etapa de elegibilidade e as respectivas justificativas são apresentadas no **Item 8** deste PTC.

Considerando que as revisões sistemáticas qualitativas apresentaram somente a síntese dos dados dos estudos primários intervencionais também recuperados nas buscas e incluídos neste PTC, os pareceristas optaram por apresentar a síntese dos dados somente dos ECR.

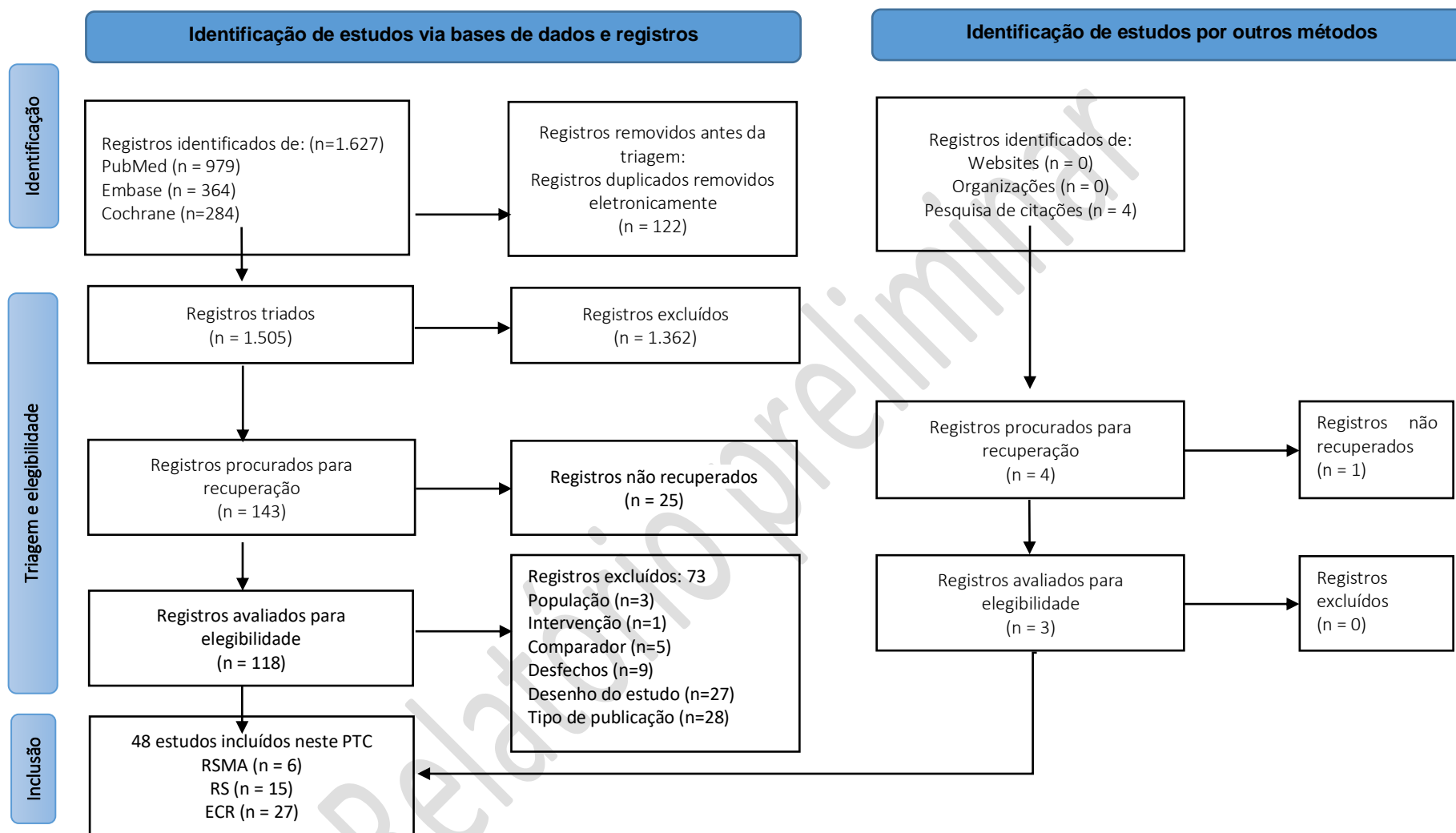


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. Doi: 10.1136/bmj.n71.

6.1.1 Caracterização dos estudos incluídos

6.1.1.1. Revisões sistemáticas com meta-análise

Foram identificadas seis revisões sistemáticas com meta-análises (RSMA)¹²⁻¹⁷, todas diretas (*pairwise*), publicadas entre 2009 e 2021. Em cinco revisões sistemáticas, os estudos primários incluídos foram exclusivamente ensaios clínicos randomizados, tendo sido incluídos também estudos observacionais em uma delas. Em três estudos, os pacientes apresentaram IPE secundária à pancreatite crônica, em dois estudos os pacientes apresentaram IPE decorrente de câncer pancreático, e em um estudo apenas foi declarado que os pacientes possuíam diagnóstico de IPE. Pancreatina foi comparada ao placebo em todas as revisões, sendo em duas delas também comparada pancreatina com ausência de tratamento. Ademais, em duas revisões, foram comparadas diferentes doses de pancreatina. No **Quadro 15**, são apresentadas as características gerais das revisões sistemáticas com meta-análise selecionadas para a análise conduzida neste PTC.

Quadro 15. Caracterização das revisões sistemáticas com meta-análise

Autor, ano	População	Comparação	N*
Ammar et al, 2021 ¹³	Pacientes com IPE decorrente de câncer pancreático localmente avançado ou com metástase	1) Pancreatina 25.000 UI (2 cápsulas nas refeições e 1 cápsula nos lanches) vs. placebo 2) Pancreatina 48.000 UI por refeição vs. ausência de tratamento	1) 3 ECR 2) 1 ECR
De La Iglesia-García et al, 2017 ¹⁴	Pacientes com IPE devido à pancreatite crônica	1) Pancreatina (8.000 UI a 80.000 UI por refeição) vs. placebo 2) Pancreatina (6.015 UI a 80.000 UI por refeição) vs. <i>baseline</i> 3) Pancreatina em alta dose vs. pancreatina em baixa dose (6.105 UI a 64.000 UI por refeição)	1) 7 ECR 2) 13 ECR 3) 5 ECR
De La Iglesia et al, 2020 ¹⁵	Pacientes com IPE decorrente de câncer pancreático localmente avançado ou com metástase	1) Pancreatina 25.000 UI (2 cápsulas nas refeições e 1 cápsula nos lanches) vs. placebo 2) Pancreatina 12.000 UI (4 cápsulas por refeição) vs. ausência de tratamento	1) 3 ECR 2) 1 ECR e 3 estudos de coorte
Gan et al, 2017 ¹⁶	Pacientes com IPE	Pancreatina (8.000 UI a 80.000 UI por refeição) vs. placebo	7 ECR
Shafiq et al, 2009 ¹⁷	Pacientes com pancreatite crônica com e sem esteatorreia	1) Pancreatina (8.000 UI a 52.000 UI por refeição) vs. placebo 2) Pancreatina em alta dose (25.000 UI – 1 cápsula por refeição) vs. pancreatina em baixa dose (8.000 UI – 3 cápsulas por refeição)	1) 7 ECR 2) 1 ECR
Yaghoobi et al, 2016 ¹²	Pacientes com pancreatite crônica	Pancreatina (8.000UI a 52.000 UI por refeição) vs. placebo	5 ECR na RS e 3 ECR na RSMA

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: *O N refere-se ao número total de estudos primários incluídos. ECR: ensaio clínico randomizado; IPE: insuficiência pancreática exócrina; RS: revisão sistemática; RSMA: revisão sistemática com meta-análise.

Os principais desfechos avaliados e de interesse deste PTC foram coeficiente de absorção de gordura, excreção de gordura nas fezes e sobrevida global. A melhora da dor, bem como da qualidade de vida, foi avaliada utilizando-se diferentes escalas. Mais detalhes dos desfechos serão apresentados a seguir no **item 6.2**.

6.1.1.2. Ensaios clínicos randomizados

Os 27 ECR ²⁹⁻⁵⁵ incluídos neste PTC foram publicados entre 1979 e 2020 e realizados, em sua maioria, em países europeus (n=13, 48,1%), sendo 7 (25,9%) estudos multicêntricos. Com relação ao financiamento, 16 ECR (59,2%) ^{29,32,34,36,37,40,41,43-47,49,50,52,55} foram financiados pela indústria farmacêutica, com destaque para a Solvay Pharmaceuticals, atual Abbott, a qual foi responsável pelo financiamento de 6 ECR. Dos 27 ECR, 11 (40,7%) foram *crossover*, tendo os pacientes sido expostos a ambos os tratamentos analisados. A população avaliada consistiu em pacientes com IPE secundária à pancreatite crônica na maior parte dos estudos (n=15; 55,6%), em pacientes com IPE decorrente de pós cirúrgico (gastrectomia, cirurgia pancreática, pancreatoduodenectomia) em 6 estudos (22,2%) e em pacientes com IPE decorrente de câncer pancreático em 4 estudos (14,8%). Ainda, em um estudo, foram avaliados pacientes com IPE e diabete melito e, em outro estudo, pacientes com IPE secundária à pancreatite aguda. Na maioria dos estudos (n=21; 77,8%), pancreatina foi comparada à placebo, e, em dois estudos (7,4%), pancreatina foi comparada à dieta normal (ausência de tratamento). Ainda, em 6 estudos (22,2%), foram comparadas distintas doses e apresentações de pancreatina. A idade média dos pacientes incluídos foi de 51,9 anos, variando de 23 a 81 anos, sendo 63% do sexo masculino. Os estudos tiveram tempo de seguimento de 6 a 365 dias. No **Quadro 16**, estão apresentadas as características gerais dos ECR elegíveis para a análise conduzida neste PTC.

Quadro 16. Caracterização dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Autor, ano	Desenho	Local	População	Intervenção	N*	Dados basais	Tempo de seguimento
Bruno et al, 1998 ³⁸	ECR, duplo-cego	Holanda	Pacientes com IPE decorrente de câncer não ressecável na cabeça do pâncreas	1) Panzytrat (25.000 UI de lipase, 1.250 UI de protease e 22.500 UI de amilase) - 2 cápsulas durante as principais refeições (3x/dia) e 1 cápsula entre os lanches (3x/dia) 2) Placebo	1) 11 pacientes 2) 10 pacientes	Idade: 1) 73 ± 11 e 2) 79 ± 9 Sexo masculino: 1) 36% e 2) 40%	8 semanas
Catarci et al, 2018 ³⁵	ECR, simples-cego	Itália	Pacientes com IPE decorrente de gastrectomia total ou distal subtotal devido a câncer de estômago	1) Creon (10.000 UI de pancreatina) - 1 cápsula no café da manhã, 2 cápsulas no almoço e 2 cápsulas no jantar, associado à dieta normal 2) Dieta normal (ausência de tratamento)	1) 22 pacientes 2) 21 pacientes	Idade: 66,1 ± 12,4 Sexo masculino: 1) 50% e 2) 38%	12 meses
Delchier et al, 1991 ⁵²	ECR duplo-cego	França	Pacientes com pancreatite crônica	1) Pancreatina (25.000 UI) 2) Pancreatina (25.000 UI) revestimento entérico 3) Placebo	1) 6 pacientes 2) 6 pacientes 3) 6 pacientes	Idade: 50 (29-61) Sexo masculino: 83%	7 dias
Dutta et al, 1983 ⁵³	ECR crossover	EUA	Pacientes com pancreatite alcoólica crônica	1) Pancreatina (10 comprimidos em cada refeição, 3x/dia) 2) Cotazyme (4 cápsulas em cada refeição, 3x/dia)	1) 6 pacientes 2) 6 pacientes	Idade: 50 (43-58) Sexo masculino: 100%	6 dias
Ewald et al, 2006 ³²	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Multicêntrico (14 centros)	Pacientes com DM, tratados com insulina e com CEF <100 ug/mL	1) Creon (10.000 UI de pancreatina) - 4 cápsulas/dia 2) Placebo	1) 39 pacientes 2) 41 pacientes	Idade: 1) 43,2 (23-63) e 2) 45,3 (29-62) Sexo masculino: 1) 64,1% e 2) 66,7%	16 semanas
Farkas et al, 1999 ³³	ECR, aberto	Hungria	Pacientes pós cirurgia pancreática (ressecção e drenagem)	1) Panzytrat (25.000 UI de lipase) - 3 cápsulas/dia 2) Placebo	1) 20 pacientes 2) 19 pacientes	Idade: 1) 42 ± 6 e 2) 42 ± 6 Sexo masculino: 1) 60% e 2) 68%	10 dias
Graham et al, 1979 ³⁰	ECR, crossover	EUA	Pacientes com pancreatite crônica	1) Cápsula microencapsulada com lipase 2.005 UI - 3x/dia junto com as refeições 2) Comprimido com lipase 3.600 UI - 1,2 ou 4 comprimidos 3x/dia junto com as refeições 3) Placebo	1) 6 pacientes 2) 6 pacientes 3) 6 pacientes	Idade: 44-59 Sexo masculino: 67%	6 dias
Halgreen; Pedersen; Worning,	ECR, crossover, duplo-cego	Dinamarca	Pacientes com pancreatite crônica	1) Pancrease (4.000 UI de lipase, 20.000 UI de amilase e 25.000 UI de protease) - 2 cápsulas nas refeições e 1 cápsula nos lanches.	1) 20 pacientes 2) 20 pacientes	Idade: 48,5 Sexo masculino: 60%	4 semanas

1986 ³⁴				2) Placebo			
Isaksson; Ihse, 1983 ³⁸	ECR, crossover, duplo-cego	Suécia	Pacientes com pancreatite crônica	1) Pankreon - 7,5 mL 5x/dia 2) Placebo	1) 19 pacientes 2) 19 pacientes	Idade: Sexo feminino = mediana de 39 anos, Sexo masculino = mediana de 46 anos Sexo masculino: 58%	14 dias
Jorgensen; Pedersen; Worning, 1991 ³⁷	ECR, crossover, aberto	Dinamarca	Pacientes com IPE grave decorrente de pancreatite crônica	1) Pancrease (12.400 UI de lipase, 7.200 UI de amilase e 660 UI de tripsina) - 2 cápsulas no início das 3 principais refeições e 1 cápsula nos lanches 2) Pankreon (16.00 UI de lipase, 18.000 UI de amilase e 900 UI de tripsina) - 2 cápsulas no início das 3 principais refeições e 1 cápsula nos lanches 3) Pankreatin (180.000 UI de lipase, 191.250 UI de amilase e 7.975 UI de tripsina) - 15 mL no início das 3 principais refeições e 7,5 mL nos lanches	1) 16 pacientes 2) 15 pacientes 3) 15 pacientes	Idade: 51 (34-73) Sexo masculino: 79%	14 dias
Kahl et al, 2014 ³⁹	ECR, duplo-cego	Alemanha	Pacientes com IPE decorrente de pancreatite aguda	1) Creon (25.000 UI) - 2 cápsulas em cada refeição principal (3 refeições/dia) e uma cápsula em cada lanche (1 a 3 lanches/dia) 2) Placebo	1) 26 pacientes 2) 29 pacientes	Idade: 1) 47 (34-75) e 2) 55 (23-81) Sexo masculino: 1) 61% e 2) 62%	30 dias
Kim et al, 2020 ³⁶	ECR, duplo-cego	Coréia do Sul	Pacientes com IPE após pancreatoduodenectomia	1) Pancreatina (40.000 UI) – 1 cápsula 3x/dia durante as refeições 2) Placebo	1) 118 pacientes 2) 119 pacientes	Idade: 1) 61,8 (8,8) e 2) 62,1 (8,7) Sexo masculino: 1) 60,2% e 2) 49,6%	3 meses
Malesci et al, 1995 ⁵⁴	ECR, crossover, duplo-cego	Itália	Pacientes com dor abdominal recorrente devido à pancreatite crônica	1) Pancrex-Duo@ (34.375 UI de protease, 13.000 UI de lipase e 43.570 UI de amilase) - 4 cápsulas 4x/dia 2) Placebo	1) 12 pacientes 2) 10 pacientes	Idade: 50,2 ± 11,5 Sexo masculino: 81%	8 meses
Mossner et al, 1992 ⁴⁰	ECR, crossover, duplo-cego, multicêntrico	Alemanha	Pacientes com dor crônica ou aguda decorrente de pancreatite crônica	1) Pancreatina (20.000 UI de lipase, 18.000 UI de amilase e 1.000 UI de protease) - 2 cápsulas 5x/dia (total de 10 cápsulas) junto com as refeições 2) Placebo	1) 21 pacientes 2) 22 pacientes	Idade: NR Sexo masculino: 87%	14 dias

Neoptolemos et al, 1999 ⁴¹	ECR, crossover, duplo-cego, multicêntrico	Multicêntrico (6 centros)	Pacientes com IPE após ressecção pancreática total ou parcial	1) Pancreatina em alta dose (25.000 UI de lipase, 18.000 UI de amilase, 1.000 UI de protease) - 1 cápsula em cada refeição ou lanche 2) Pancreatina em dose padrão (8.000 UI de lipase, 9.000 UI de amilase, 450 UI de protease) - 3 cápsulas em cada refeição ou lanche	1) 20 pacientes 2) 19 pacientes	Idade: 52 (26-79) Sexo masculino: 72%	42 dias
O'Keefe; Cariam; Levy, 2001 ⁵⁵	ECR	África do Sul	Pacientes com pancreatite crônica	1) Pancreatina (10.000 UI de lipase, 37.500 UI de protease e 33.200 UI de amilase) - 4 cápsulas com as refeições, 2 cápsulas com os lanches (aproximadamente 16 cápsulas/dia), associado à dieta padronizada 2) Placebo +dieta padronizada	1) 15 pacientes 2) 14 pacientes	Idade: 1) 49,1 ± 1,8 e 2) 57,8 ± 2,1 Sexo masculino: 97%	14 dias
Opekun; Sutton; Graham, 1997 ³¹	ECR, crossover, simples-cego	EUA	Pacientes com pancreatite crônica e com esteatorreia secundária à IPE	1) Pancrease MT4 (8.000 UI de lipase), Pancrease MT10 (20.000 UI de lipase), Pancrease MT16 (32.000 UI de lipase) - 2 cápsulas por refeição (3 refeições/dia) - todos os pacientes receberam todas as terapias com intervalos de <i>washout</i> 2) Placebo	1) 6 pacientes 2) 6 pacientes	Idade: 37±63 Sexo masculino: NR	10 semanas
Paris, 1993 ⁵¹	ECR, duplo-cego, multicêntrico	14 centros na França	Pacientes com pancreatite alcoólica crônica e esteatorreia ≥ 10 gramas em 24 horas	1) Panzytrat® 25.000 (25.000 UI de lipase, 22.500 UI de amilase, 1.250 UI de atividade proteolítica) - 2 cápsulas 3x/dia 2) Placebo	1) 24 pacientes 2) 17 pacientes	Idade: 46,5 Sexo masculino: 85,4%	7 dias
Safdi et al, 2006 ⁴⁷	ECR, duplo-cego, multicêntrico	EUA	Pacientes com pancreatite crônica	1) Creon 10 (10.000 UI de lipase, 37.500 UI de protease, 33.200 UI de amilase) - 4 cápsulas em cada refeição e 2 cápsulas nos lanches 2) Placebo	1) 13 pacientes 2) 14 pacientes	Idade: 1) 51,9 ± 2,7 e 2) 51,0 ± 3,0 Sexo masculino: 1) 23,1% e 2) 42,9%	14 dias
Saito et al, 2018 ⁴⁸	ECR, aberto	Japão	Pacientes com câncer pancreático irresssecável (ECOG de 0 a 2) em vigência de quimioterapia sistêmica de primeira linha	1) Pancrelipase 12.000 UI - 4 cápsulas por refeição totalizando 48.000 UI por refeição 2) Ausência de tratamento	1) 44 pacientes 2) 40 pacientes	Idade: 1) 67,5 (47-87) e 2) 69,5 (53-83) Sexo masculino: 1) 55% e 2) 52%	8 semanas
Seiler et al, 2013 ⁴⁹	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Multicêntrico – 17 centros (2 na Bulgária, 4 na Alemanha, 8	Pacientes com IPE após ressecção pancreática, com CAG<80%	1) Creon (75.000 UI de lipase por refeição principal e 50.000 UI de lipase por lanche) 2) Placebo	1) 32 pacientes 2) 36 pacientes	Idade: 1) 57,6±10,2 e 2) 59,3±8,7 Sexo masculino: 1) 56,3% e 2) 65,4%	7 dias

		na Hungria e 3 na Itália)					
Thorat et al, 2012 ⁵⁰	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Multicêntrico - 11 centros na Índia	Pacientes com pancreatite crônica	1) Creon 40.000 MMS (45.000 UI/cápsula) - 2 cápsulas em cada refeição principal (3 refeições/dia) e 1 cápsula nos lanches (2-3/dia) totalizando 6 a 9 cápsulas por dia 2) Placebo	1) 34 pacientes 2) 28 pacientes	Idade: 1) 42,6 ± 11,1 e 2) 43,2 ± 10,4 Sexo masculino: 1) 82,4% e 2) 67,9%	7 dias
Toskes et al, 2011 ⁴⁶	ECR, crossover, duplo-cego, multicêntrico	Multicêntrico - 19 centros (10 nos EUA, 5 na Ucrânia e 4 na Itália)	Pacientes com pancreatite crônica	1) Zenpep - Baixa dose – 5.000 UI 7 cápsulas/dia = 35.000 UI/dia 2) Zenpep - Alta dose – 20.000 UI 7 cápsulas/dia = 140.000 UI/dia 3) Placebo	82 pacientes	Idade: 1) 52,7±12,20, 2) 51,87±12,02 e 3) 51,91±12,08 Sexo masculino: 1) 75,68%, 2) 56,41% e 3) 64,63%	18-22 dias
Vecht et al, 2006 ⁴⁵	ECR, crossover, duplo-cego	Holanda	Pacientes com pancreatite crônica	1) Lipase 10.000 UI + omeprazol 2x/dia 2) Lipase 20.000 UI + omeprazol 2x/dia	1) 16 pacientes 2) 16 pacientes	Idade: 53 ± 3 Sexo masculino: 81%	15 dias
Whitcomb et al, 2010 ⁴³	ECR, duplo-cego, multicêntrico	Multicêntrico (46 centros na Bulgária, Polônia, Rússia, Sérvia, Ucrânia e EUA)	Pacientes com IPE e pancreatite crônica com total ou parcial pancreatectomia	1) Pancrelipase - 72.000 UI de lipase por refeição principal (seis cápsulas de 12.000 UI de lipase) e 36.000 UI de lipase por lanche (três cápsulas de 12.000 UI de lipase), para serem administradas durante as refeições. 2) Placebo	1) 25 pacientes 2) 29 pacientes	Idade: 1) 52,0±9,6 e 2) 50,5±7,7 Sexo masculino: 1) 76% e 2) 69%	7 dias
Woo et al, 2016 ⁴⁴	ECR de fase II, duplo-cego	Coreia do Sul	Pacientes com câncer de pâncreas irresssecável (ECOG de 0 a 3)	1) Pancreatina (25.000 UI de lipase, 22.500 UI de amilase, 1.250 UI de protease) – 2 cápsulas 3x/dia nas principais refeições e 1 cápsula 3x/dia entre os lanches - 6 a 9 cápsulas/dia 2) Placebo	1) 34 pacientes 2) 33 pacientes	Idade: 1) 63,7±9,7 e 2) 64,1±10,6 Sexo masculino: 1) 64,7% e 2) 63,6%	12 semanas
Zdenkowski, 2017 ⁴²	ECR, duplo-cego	Austrália	Pacientes com câncer pancreático localmente avançado ou metastático incurável (ECOG de 0 a 2), capazes de deglutir as cápsulas	1) Creon (25.000 UI de lipase, 18.000 UI de amilase e 1.000 UI de protease) - 2 cápsulas nas refeições e 1 cápsula nos lanches 2) Placebo	1) 9 pacientes 2) 9 pacientes	Idade: 1) 64,2±8,2 e 2) 66,3±10,8 Sexo masculino: 1) 56% e 2) 44%	44 semanas

Legenda: *O N refere-se ao número de indivíduos incluídos nas principais análises. CAG: coeficiente de absorção de gordura; DM: diabete melito; ECOG: Eastern Cooperative Oncologic Group; ECR: ensaio clínico randomizado; EUA: Estados Unidos da América; CEF: concentração de elastase fecal 1; IPE: insuficiência pancreática exócrina; UI: unidades internacionais. **Fonte:** Elaboração própria.

6.1.2 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés

6.1.2.1. Revisão sistemática com meta-análise

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas com meta-análises incluídas neste parecer foi avaliada por meio da ferramenta AMSTAR 2 checklist - *Quality Assessment for Systematic Reviews 2*⁸¹. Das seis RSMA incluídas¹²⁻¹⁷, cinco (83,3%) foram avaliadas como tendo qualidade metodológica criticamente baixa, e uma publicação (16,7%) com qualidade metodológica baixa (**Quadro 17**), não cumprindo minimamente com os padrões de condução e reporte de revisões sistemáticas. Apesar de todas as RSMA definirem a questão de pesquisa e critérios de elegibilidade com base no PICOS (item Q1), conduzirem o estudo em duplicata (com dois revisores independentes) (itens Q5-Q6), descreverem os estudos primários incluídos em detalhes (item Q8), utilizarem métodos apropriados para combinação estatística dos resultados, quando realizadas meta-análises (item Q11), e relatarem potenciais conflitos de interesses (item Q16), nenhum autor reportou as fontes de financiamento dos registros primários incluídos na revisão (item Q10) e apenas um estudo apresentou a lista dos estudos excluídos após elegibilidade com as respectivas justificativas de exclusão (item Q7). Apenas os estudos de Ammar et al. 2021¹³ e Shafiq et al. 2009¹⁷ declararam o desenvolvimento e registro de protocolo de pesquisa (item Q2). Metade das RSMA apresentaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura, tendo dois estudos^{14,16} restringido a busca por estudos publicados na língua inglesa, sem justificativas para esta restrição, e um estudo não apresentou palavras-chave e/ou estratégia de busca¹³. Quatro estudos (66,7%) consideraram o impacto do risco de viés dos estudos primários na interpretação e discussão dos resultados, tendo três (50,0%) realizado análises de sensibilidade com o agrupamento dos estudos conforme a sua qualidade metodológica (item Q13).

Quadro 17. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas – AMSTAR 2

Estudo	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16	Confiança [#]
Ammar et al, 2021 ¹³	S	S	S	N	S	S	N	S	N	N	S	N	N	N	S	S	Criticamente baixa
De La Iglesia-García et al, 2017 ¹⁴	S	N	N	N	S	S	N	S	PS	N	S	S	S	S	S	S	Criticamente baixa
De La Iglesia et al, 2020 ¹⁵	S	N	N	PS	S	S	N	S	PS	N	S	S	S	S	S	S	Criticamente baixa
Gan et al, 2017 ¹⁶	S	N	S	N	S	S	N	S	PS	N	S	S	S	S	N	S	Criticamente baixa
Shafiq et al, 2009 ¹⁷	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	N	N	S	S	S	Baixa
Yaghoobi et al, 2016 ¹²	S	N	S	PS	S	S	N	S	S	N	S	N	S	S	N	S	Criticamente baixa

Legenda: N: não; P/S: parcialmente sim; S: sim; NA: não aplicável; #Confiança nos resultados

Nota: As questões Q1-Q16 estão descritas no AMSTAR 2: *a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions*. Q1 = As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?; Q2 = O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou algum desvio significativo do protocolo?; Q3 = Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?; Q4 = Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?; Q5 = Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?; Q6 = Os autores

da revisão realizaram extração de dados em duplicata?; Q7 = Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?; Q8 = Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?; Q9 = Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão?; Q10 = Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?; Q11 = Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados?; Q12 = Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o potencial impacto do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?; Q13 = Os autores da revisão responderam pelo risco de viés em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?; Q14 = Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão?; Q15 = Se realizaram a síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?; Q16 = Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?

6.1.2.2. Ensaios clínicos randomizados

Para avaliar o risco de viés dos ECR incluídos na revisão sistemática, utilizou-se a ferramenta *Risk of Bias* versão 2 (Rob.2) da colaboração Cochrane, sendo adotada também a versão adaptada da ferramenta para avaliação da qualidade dos estudos *crossover*⁸³. Os seguintes desfechos foram avaliados: coeficiente de absorção de gordura, excreção de gordura fecal, coeficiente de absorção de nitrogênio, excreção de nitrogênio fecal, peso fecal, diferença de peso médio corporal, IMC, controle glicêmico, perfil lipídico, glicemia, melhora da dor/distensão abdominal, consumo de analgésicos, sobrevida global, qualidade de vida, eventos adversos gerais e eventos adversos graves.

Em geral, os desfechos controle glicêmico, melhora da dor/distensão abdominal, perfil lipídico, consumo de analgésicos, sobrevida global e qualidade de vida apresentaram predominantemente alto risco de viés, enquanto para os demais desfechos predominaram risco de viés com algumas preocupações. Os domínios mais frequentes com alto ou incerto risco de viés foram os domínios sobre o processo de randomização (D1) e seleção do reporte dos resultados (D5). Ainda, em apenas dois dos 11 estudos *crossover* foi relatada a existência de um período de *washout* entre os períodos avaliados, sendo a maioria dos estudos penalizada neste domínio suplementar (DS). Mais detalhes sobre o risco de viés de cada estudo podem ser observados nas **Figura 2 e 3** abaixo.

Figura 2. Avaliação do risco de viés (RoB 2) dos ensaios clínicos randomizados, segundo desfechos avaliados.

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Pancreatina vs Placebo									
Bruno, 1998a	Pancreatina	Placebo	Diferença de peso médio corporal	?	+	+	+	?	?
Bruno, 1998b	Pancreatina	Placebo	Coeficiente de absorção de gordura	?	+	+	+	?	?
Bruno, 1998c	Pancreatina	Placebo	Eventos adversos gerais	?	+	+	-	?	-
Catarci, 2017a	Pancreatina	Placebo	Índice de massa corporal	?	+	+	+	+	?
Catarci, 2017b	Pancreatina	Placebo	Qualidade de vida	?	+	+	?	?	?

Delchier, 1991	Pancreatina	Placebo	Excreção de gordura fecal						
Ewald, 2006a	Pancreatina	Placebo	Eventos adversos gerais						
Ewald, 2006b	Pancreatina	Placebo	Dor abdominal						
Farkas, 1999	Pancreatina	Placebo	Diferença de peso médio corporal						
Kahl, 2014a	Pancreatina	Placebo	Diferença de peso médio corporal						
Kahl, 2014b	Pancreatina	Placebo	Melhora da dor						
Kahl, 2014c	Pancreatina	Placebo	Qualidade de vida						
Kim, 2020a	Pancreatina	Placebo	Índice de massa corporal						
Kim, 2020b	Pancreatina	Placebo	Qualidade de vida						
Kim, 2020c	Pancreatina	Placebo	Diferença de peso médio corporal						
O'Keefe, 2001a	Pancreatina	Placebo	Coefficiente de absorção de gordura						
O'Keefe, 2001b	Pancreatina	Placebo	Excreção de nitrogênio nas fezes						
O'Keefe, 2001c	Pancreatina	Placebo	Excreção de gordura fecal						
O'Keefe, 2001d	Pancreatina	Placebo	Peso fecal (gramas)						
O'Keefe, 2001e	Pancreatina	Placebo	Dor abdominal						
O'Keefe, 2001f	Pancreatina	Placebo	Qualidade de vida						
Paris, 1993a	Pancreatina	Placebo	Coefficiente de absorção de gordura						
Paris, 1993b	Pancreatina	Placebo	Excreção de gordura fecal						
Paris, 1993c	Pancreatina	Placebo	Excreção de nitrogênio nas fezes						
Paris, 1993d	Pancreatina	Placebo	Peso fecal (gramas)						
Paris, 1993e	Pancreatina	Placebo	Eventos adversos gerais						
Safdi, 2006a	Pancreatina	Placebo	Coefficiente de absorção de gordura						
Safdi, 2006b	Pancreatina	Placebo	Excreção de gordura fecal						
Safdi, 2006c	Pancreatina	Placebo	Eventos adversos gerais						
Safdi, 2006d	Pancreatina	Placebo	Qualidade de vida						
Safdi, 2006e	Pancreatina	Placebo	Melhora da dor						
Saito, 2018a	Pancreatina	Placebo	Índice de massa corporal						
Saito, 2018b	Pancreatina	Placebo	Sobrevida global						

Saito, 2018c	Pancreatina	Placebo	Perfil lipídico	?	-	+	+	+	-
Saito, 2018d	Pancreatina	Placebo	Controle glicêmico (Alteração da hemoglobina glicada)	?	-	+	+	+	-
Seiler, 2013a	Pancreatina	Placebo	Coefficiente de absorção de gordura	+	+	+	+	+	+
Seiler, 2013b	Pancreatina	Placebo	Coefficiente de absorção de nitrogênio	+	+	+	+	+	+
Seiler, 2013c	Pancreatina	Placebo	Excreção de gordura fecal	+	+	+	+	?	?
Seiler, 2013d	Pancreatina	Placebo	Excreção de nitrogênio nas fezes	+	+	+	+	?	?
Seiler, 2013e	Pancreatina	Placebo	Peso fecal (gramas)	+	+	+	+	?	?
Seiler, 2013f	Pancreatina	Placebo	Dor abdominal	+	+	+	?	+	?
Seiler, 2013g	Pancreatina	Placebo	Eventos adversos gerais	+	+	+	?	+	?
Seiler, 2013h	Pancreatina	Placebo	Eventos adversos graves	+	+	+	?	+	?
Thorat, 2012a	Pancreatina	Placebo	Coefficiente de absorção de gordura	+	+	+	+	+	+
Thorat, 2012b	Pancreatina	Placebo	Excreção de gordura fecal	+	+	+	+	+	+
Thorat, 2012c	Pancreatina	Placebo	Peso fecal (gramas)	+	+	+	+	+	+
Thorat, 2012d	Pancreatina	Placebo	Excreção de nitrogênio nas fezes	+	+	+	+	+	+
Thorat, 2012e	Pancreatina	Placebo	Coefficiente de absorção de nitrogênio	+	+	+	+	+	+
Thorat, 2012f	Pancreatina	Placebo	Índice de massa corporal	+	+	+	+	+	+
Thorat, 2012g	Pancreatina	Placebo	Diferença de peso médio corporal	+	+	+	+	+	+
Thorat, 2012h	Pancreatina	Placebo	Melhora da dor/distensão abdominal	+	+	+	+	+	+
Thorat, 2012i	Pancreatina	Placebo	Eventos adversos gerais	+	+	+	+	+	+
Whitcomb, 2010a	Pancreatina	Placebo	Coefficiente de absorção de gordura	+	+	+	+	+	+
Whitcomb, 2010b	Pancreatina	Placebo	Excreção de gordura fecal	+	+	+	+	+	+
Whitcomb, 2010c	Pancreatina	Placebo	Excreção de nitrogênio nas fezes	+	+	+	+	+	+
Whitcomb, 2010d	Pancreatina	Placebo	Coefficiente de absorção de nitrogênio	+	+	+	+	+	+
Whitcomb, 2010e	Pancreatina	Placebo	Glicemia	+	+	+	?	+	?
Whitcomb, 2010f	Pancreatina	Placebo	Melhora da dor/distensão abdominal	+	+	+	+	+	+
Whitcomb, 2010g	Pancreatina	Placebo	Eventos adversos gerais	+	+	+	+	+	+
Woo, 2016a	Pancreatina	Placebo	Diferença de peso médio corporal	+	+	+	+	+	+
Woo, 2016b	Pancreatina	Placebo	Melhora da dor	+	+	+	-	?	-

Woo, 2016c	Pancreatina	Placebo	Sobrevida global							
Woo, 2016d	Pancreatina	Placebo	Qualidade de vida							
Zdenkowski, 2017a	Pancreatina	Placebo	Diferença de peso médio corporal							
Zdenkowski, 2017b	Pancreatina	Placebo	Sobrevida global							
Zdenkowski, 2017c	Pancreatina	Placebo	Qualidade de vida							

LEGENDA: AD: alta dose; BD: baixa dose; D1: domínio relativo a vieses do processo de randomização; D2: domínio relativo a vieses de desvios da intervenção; D3: domínio relativo a vieses de dados incompletos; D4: domínio relativo a vieses de mensuração do desfecho; D5: domínio relativo a vieses de reporte de resultado.

Fonte: Elaboração própria.


, baixo risco; Algumas preocupações (*some concerns*); alto risco

Figura 3. Avaliação do risco de viés (RoB 2) dos ensaios clínicos randomizados *crossover*, segundo desfechos avaliados.

Study ID	Experimenta	Comparator	Outcome	D1	DS	D2	D3	D4	D5	Overall
Pancreatina vs Placebo										
Graham, 1979a	Pancreatina	Placebo	Excreção de gordura fecal							
Graham, 1979b	Pancreatina	Placebo	Excreção de nitrogênio nas fezes							
Graham, 1979c	Pancreatina	Placebo	Peso fecal (gramas)							
Halgreen, 1986a	Pancreatina	Placebo	Excreção de gordura fecal							
Halgreen, 1986b	Pancreatina	Placebo	Coefficiente de absorção de gordura							
Halgreen, 1986c	Pancreatina	Placebo	Peso fecal (gramas)							
Halgreen, 1986d	Pancreatina	Placebo	Melhora da dor							
Halgreen, 1986e	Pancreatina	Placebo	Consumo de analgésicos							
Isaksson, Ihse, 1983a	Pancreatina	Placebo	Melhora da dor							
Isaksson, Ihse, 1983b	Pancreatina	Placebo	Consumo de analgésicos							
Isaksson, Ihse, 1983c	Pancreatina	Placebo	Eventos adversos gerais							
Malesci, 1995a	Pancreatina	Placebo	Dor abdominal							
Malesci, 1995b	Pancreatina	Placebo	Consumo de analgésicos							
Mossner, 1992a	Pancreatina	Placebo	Melhora da dor							
Mossner, 1992b	Pancreatina	Placebo	Excreção de gordura fecal							
Mossner, 1992c	Pancreatina	Placebo	Consumo de analgésicos							
Opekum, 1997a	Pancreatina	Placebo	Peso fecal (gramas)							

Opekum, 1997b	Pancreatina	Placebo	Excreção de gordura fecal	?	+	+	+	+	?	?
Opekum, 1997c	Pancreatina	Placebo	Coeficiente de absorção de gordura	?	+	+	+	+	?	?
Opekum, 1997d	Pancreatina	Placebo	Dor abdominal	?	+	+	+	-	-	-
Opekum, 1997e	Pancreatina	Placebo	Eventos adversos graves	?	+	+	+	-	-	-
Toskes, 2011a	Pancreatina	Placebo	Coeficiente de absorção de gordura	?	-	+	+	?	+	-
Toskes, 2011b	Pancreatina	Placebo	Coeficiente de absorção de nitrogênio	?	-	+	+	?	+	-
Toskes, 2011c	Pancreatina	Placebo	Melhora da dor/distensão abdominal	?	-	?	+	?	+	-
Toskes, 2011d	Pancreatina	Placebo	Melhora da dor	?	-	?	+	?	+	-
Toskes, 2011e	Pancreatina	Placebo	Eventos adversos gerais	?	-	?	+	?	+	-
Toskes, 2011f	Pancreatina	Placebo	Eventos adversos graves	?	-	?	+	?	+	-
PAN-AD vs PAN-BD										
Dutta, 1983	PAN-AD	PAN-BD	Excreção de gordura fecal	?	-	+	+	+	?	-
Jorgensen, 1991	PAN-AD	PAN-BD	Excreção de gordura fecal	-	-	+	+	+	-	-
Neoptolemos, 1999a	PAN-AD	PAN-BD	Excreção de gordura fecal	+	-	+	+	+	+	-
Neoptolemos, 1999b	PAN-AD	PAN-BD	Dor abdominal	+	-	+	+	?	+	-
Neoptolemos, 1999c	PAN-AD	PAN-BD	Índice de massa corporal	+	-	+	+	-	?	-
Opekum, 1997f	PAN-AD	PAN-BD	Excreção de gordura fecal	?	+	+	+	+	?	?
Toskes, 2011g	PAN-AD	PAN-BD	Excreção de gordura fecal	?	-	+	+	?	+	-
Toskes, 2011h	PAN-AD	PAN-BD	Melhora da dor/distensão abdominal	?	-	?	+	?	+	-
Toskes, 2011i	PAN-AD	PAN-BD	Melhora da dor	?	-	?	+	?	+	-
Toskes, 2011j	PAN-AD	PAN-BD	Eventos adversos gerais	?	-	?	+	?	+	-
Toskes, 2011k	PAN-AD	PAN-BD	Eventos adversos graves	?	-	?	+	?	+	-
Vecht, 2006a	PAN-AD	PAN-BD	Excreção de gordura fecal	?	-	?	+	+	+	-
Vecht, 2006b	PAN-AD	PAN-BD	Peso fecal (gramas)	?	-	?	+	+	?	-
Vecht, 2006c	PAN-AD	PAN-BD	Dor abdominal	?	-	?	+	-	+	-

LEGENDA: AD: alta dose; BD: baixa dose; D1: domínio relativo a vieses do processo de randomização; DS: domínio relativo a vieses de efeitos potenciais de transferência (*carryover effect*); D2: domínio relativo a vieses de desvios da intervenção; D3: domínio relativo a vieses de dados incompletos; D4: domínio relativo a vieses de mensuração do desfecho; D5: domínio relativo a vieses de reporte de resultado. PAN: pancreatina. Fonte: Elaboração própria.

 , baixo risco;  Algumas preocupações (*some concerns*);  alto risco

6.2 Síntese dos desfechos avaliados

6.2.1 Resultados de desfechos desejáveis

6.2.1.1 Melhora da esteatorreia

6.2.1.1.1. Pancreatina versus placebo (PICOS 1)

Para a avaliação da melhora da esteatorreia, diferentes parâmetros foram avaliados, sendo estes: melhora da absorção de gordura nas fezes, coeficiente de absorção de nitrogênio, nitrogênio nas fezes e peso fecal em 24 horas. As doses avaliadas de pancreatina variaram de 6.015 UI a 80.000 UI por refeição, ultrapassando a dose atualmente recomendada pelo PCDT vigente ⁷⁹. Na **Tabela 6**, são apresentados os resultados obtidos para estes desfechos nas revisões sistemáticas da literatura incluídas.

Tabela 6. Síntese dos desfechos relacionados à melhora da esteatorreia nas revisões sistemáticas incluídas

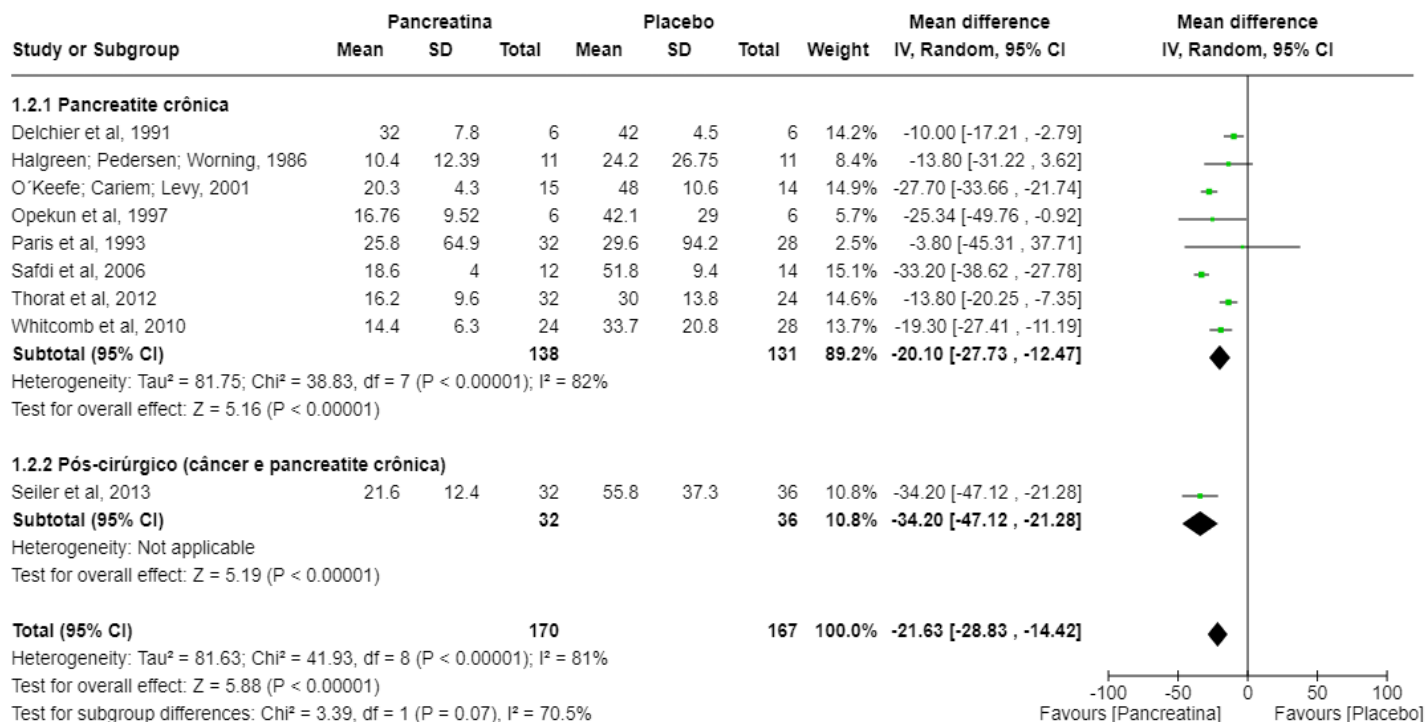
Estudo	Comparação	n	Medida de efeito (IC 95%), p	Direção do efeito
Coefficiente de absorção de gordura				
De La Iglesia-García et al, 2017 ¹⁴	PAN (8.000 UI a 80.000 UI por refeição) vs. placebo	7 ECR (124 vs. 114 pacientes)	DMP 1,67 [IC 95% 0,81 a 2,53]; p = 0,0001 ; I ² = 86%	A favor de PAN
	PAN (6.015 UI a 80.000 UI por refeição) vs. <i>baseline</i>	11 ECR (228 vs. 229 pacientes)	DMP 2,28 [IC 95% 1,50 a 3,06]; p < 0,00001 ; I ² = 89%	A favor de PAN
Gan et al, 2017 ¹⁶	PAN (8.000 UI a 80.000 UI por refeição) vs. placebo	7 ECR	DMPo 17,97 [IC 95% 12,61 a 23,34]; p<0,001 ; I ² =76,7%	A favor de PAN
Excreção de gordura fecal				
De La Iglesia-García et al, 2017 ¹⁴	PAN (8.000 UI a 80.000 UI por refeição) vs. placebo	7 ECR (124 vs. 114 pacientes)	DMP -1,58 [IC 95% -2,39 a -0,76]; p = 0,0001 ; I ² = 85	A favor de PAN
	PAN (6.015 UI a 80.000 UI por refeição) vs. <i>baseline</i>	13 ECR (278 vs. 281 pacientes)	DMP -1,66 [IC 95% -12,19 a -1,13]; p < 0,00001 ; I ² = 84%	A favor de PAN
Gan et al, 2017 ¹⁶	PAN (8.000 UI a 80.000 UI por refeição) vs. placebo	7 ECR	DMPo -20,91 [IC 95% -29,30 a -12,52]; I ² =86,5%	A favor de PAN
Shafiq et al, 2009 ¹⁷	PAN vs. Placebo	2 ECR (27 vs. 28 pacientes)	DMP -1,03 [IC 95% -1,60 a -0,46]; I ² = 0%.	A favor de PAN
Coefficiente de absorção de nitrogênio				
Gan et al, 2017 ¹⁶	PAN (72.000 UI a 80.000 UI por refeição) vs. placebo	3 ECR	DMPo 31,69 [IC 95% -1,69 a 65,08]; I ² =92,0%	Sem diferença significativa
Excreção fecal de nitrogênio				
Gan et al, 2017 ¹⁶	PAN (50.000 UI a 80.000 UI por refeição) vs. placebo	4 ECR	DMPo -1,68 [IC 95% -3,69 a 0,33]; I ² =89,1%	Sem diferença significativa
Peso das fezes em 24 horas (gramas)				
Gan et al, 2017 ¹⁶	PAN (8.000 UI a 80.000 UI por refeição) vs. placebo	5 ECR	DMPo -110,19 [IC 95% -175,47 a -44,90]; I ² =69,7%	A favor de PAN

Legenda: DM: diferença média; DMP: diferença média padronizada; DMPo; diferença média ponderada; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; PAN: pancreatina.

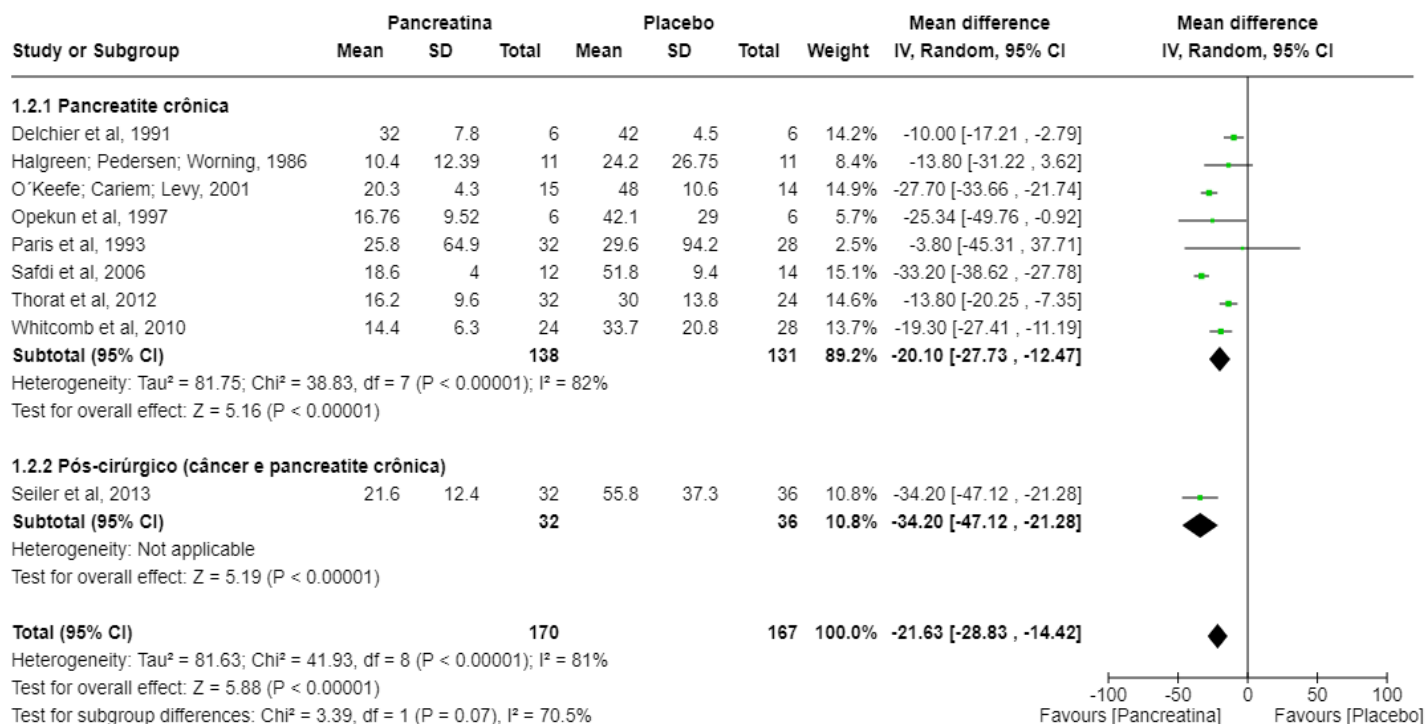
Nota: Em verde tem-se destacado os resultados que apresentaram diferença significativa estatisticamente.

Fonte: Elaboração própria.

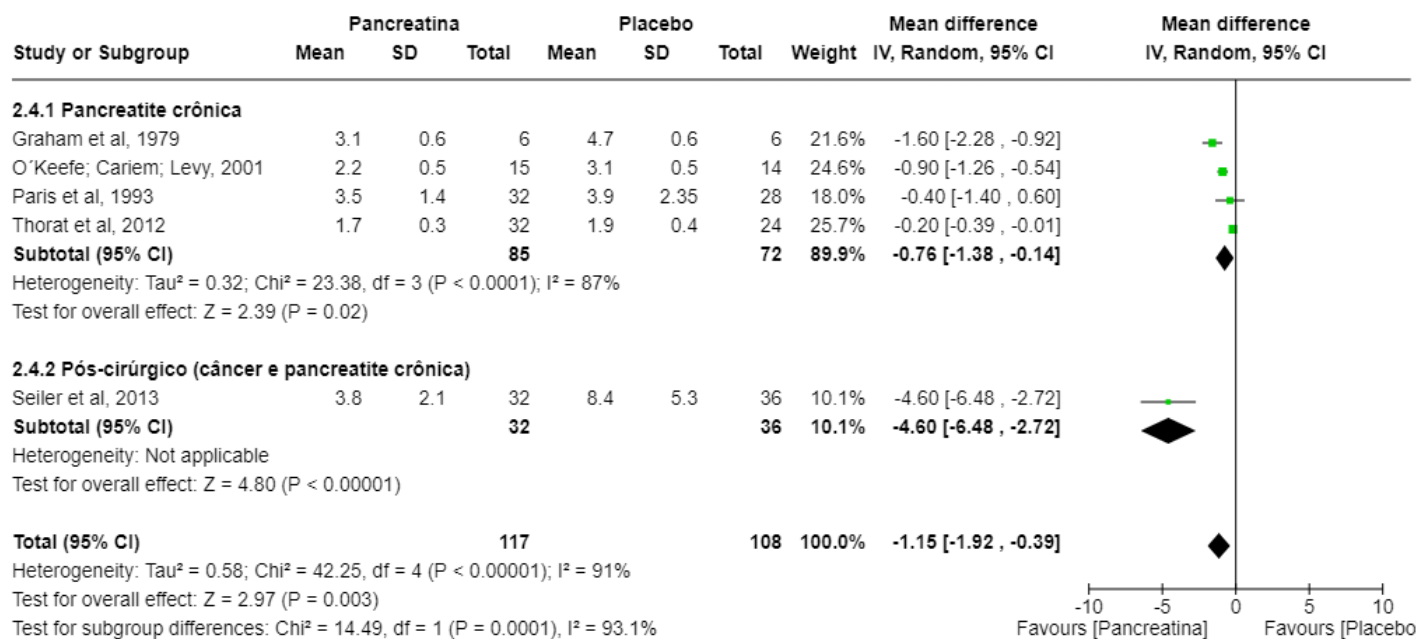
Para alguns desfechos, foram realizadas atualizações das meta-análises da literatura, incluindo alguns ECR, conforme apresentado nas figuras a seguir. Estando de acordo com dados prévios da literatura, pancreatina apresentou resultados estatisticamente superiores ao placebo para os seguintes desfechos: coeficiente de absorção de gordura (DM 18,34 [IC 95% 13,24 a 23,45], $p < 0,00001$,



), redução da excreção de gordura nas fezes (DM -21,63 [IC 95% -28,83 a -14,42], $p < 0,00001$



), peso (gramas) fecal em 24 horas (DM -176,31 [IC 95% -243,75 a -108,26], $p < 0,0001$, **Erro! Fonte de referência não encontrada.**) e nitrogênio nas fezes (DM -1,15 [IC 95% -1,92 a -0,39], $p = 0,003$,



), Somente para o desfecho coeficiente de absorção de nitrogênio (DM 24,47 [IC 95% -0,48 a 49,41], $p = 0,05$, **Figura 8**), não houve diferença entre as tecnologias avaliadas. Mesmo com a retirada hipotética dos estudos das meta-análises que apresentaram índices de I^2 superiores a 75% (**Figuras 4, 5, 7 e 8**), não houve redução da heterogeneidade.

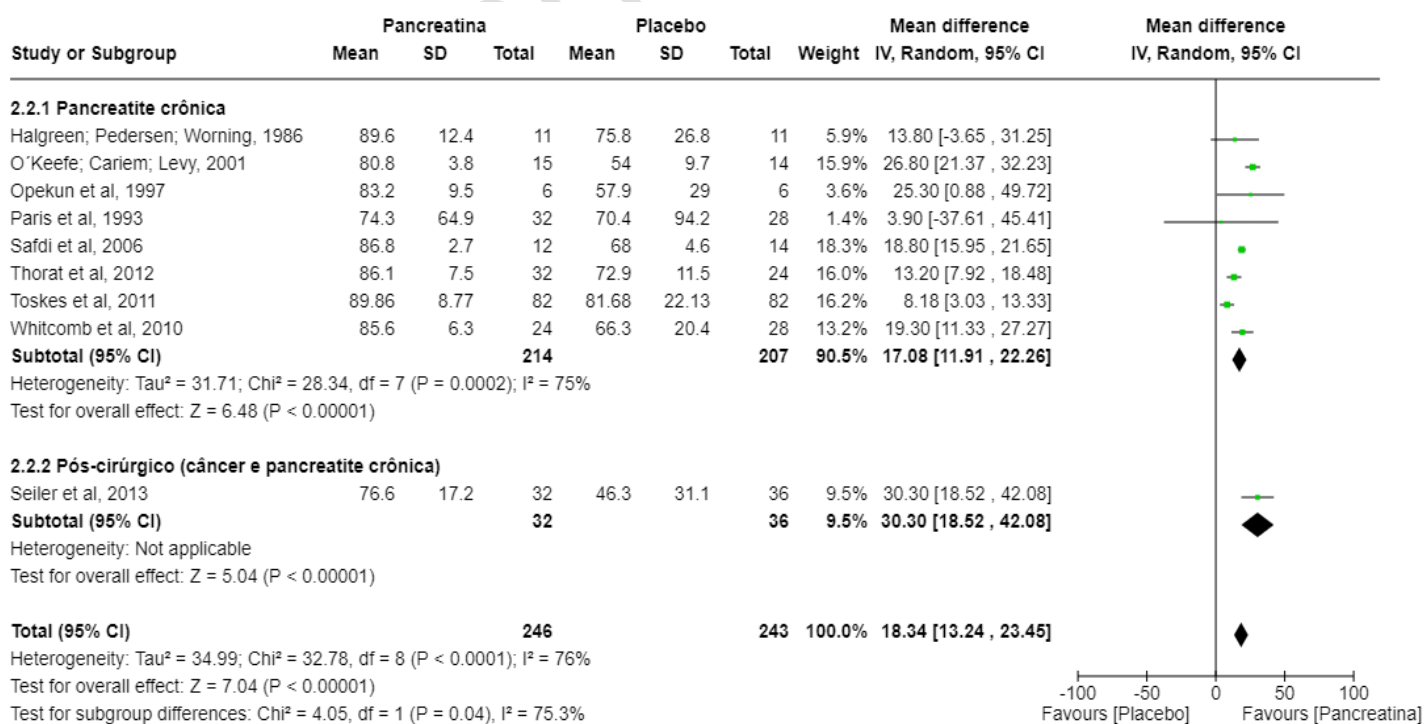


Figura 4 .Meta-análise para o desfecho de coeficiente de absorção de gordura comparando pancreatina com placebo

Fonte: Elaboração própria.

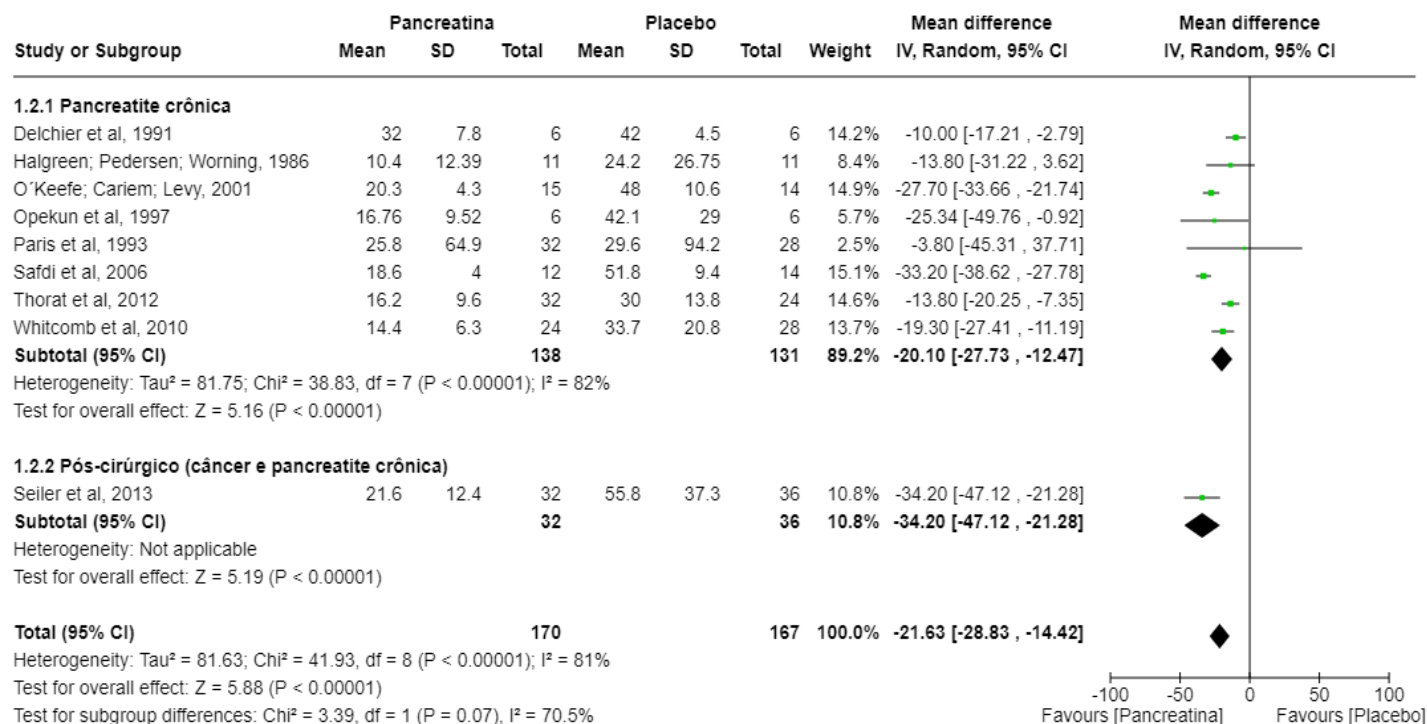


Figura 5 .Meta-análise para o desfecho de excreção de gordura fecal comparando pancreatina com placebo

Fonte: Elaboração própria

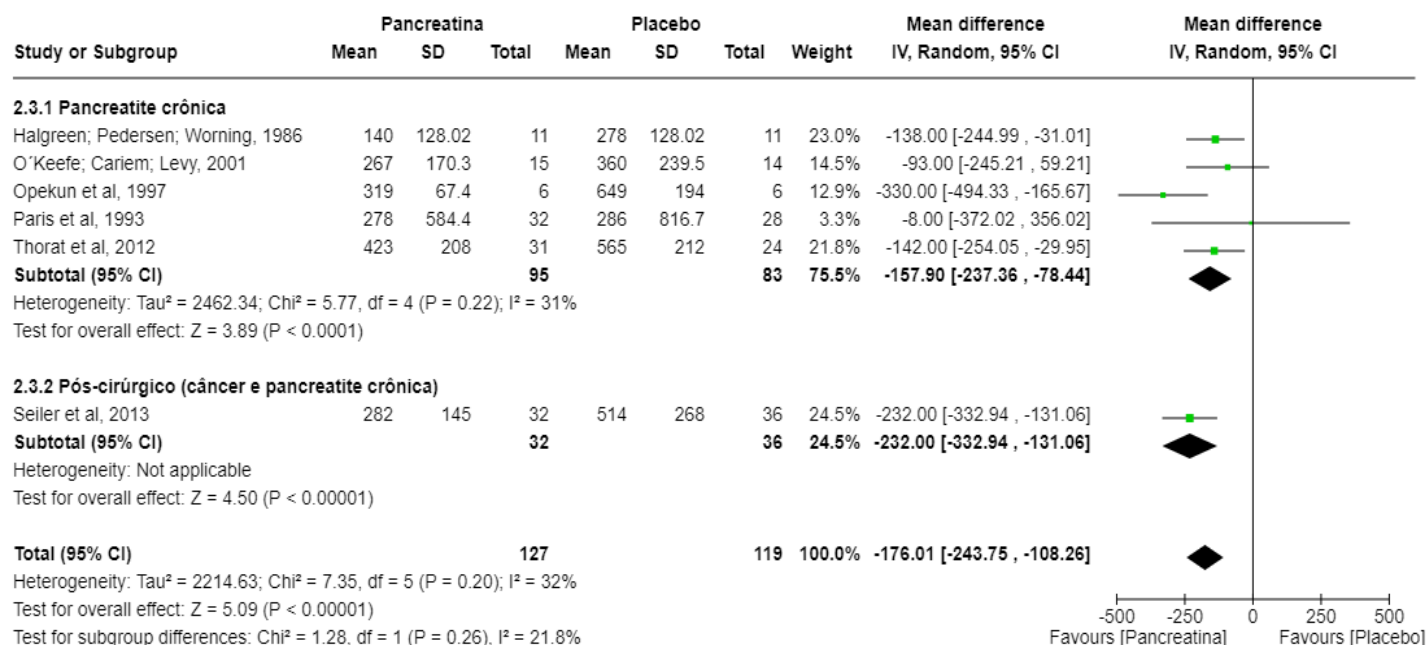


Figura 6 .Meta-análise para o desfecho de peso fecal (gramas) em 24 horas comparando pancreatina com placebo

Fonte: Elaboração própria

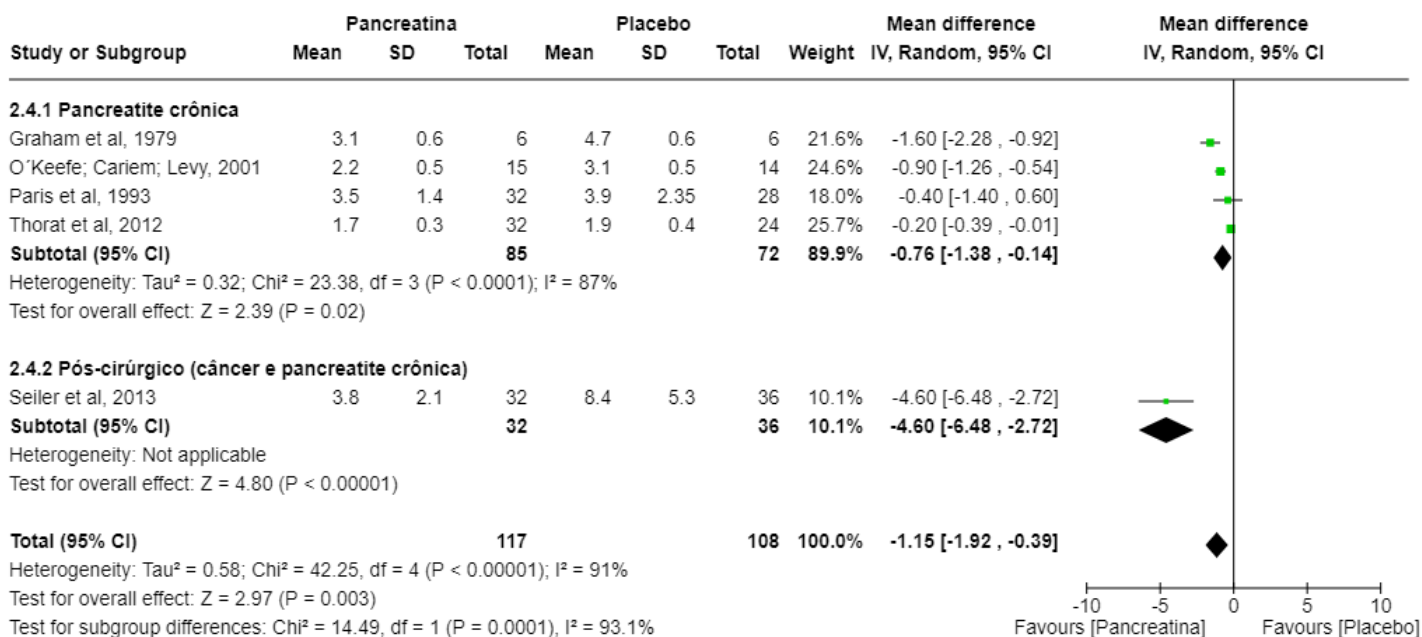


Figura 7. Meta-análise para o desfecho de nitrogênio nas fezes comparando pancreatina com placebo

Fonte: Elaboração própria

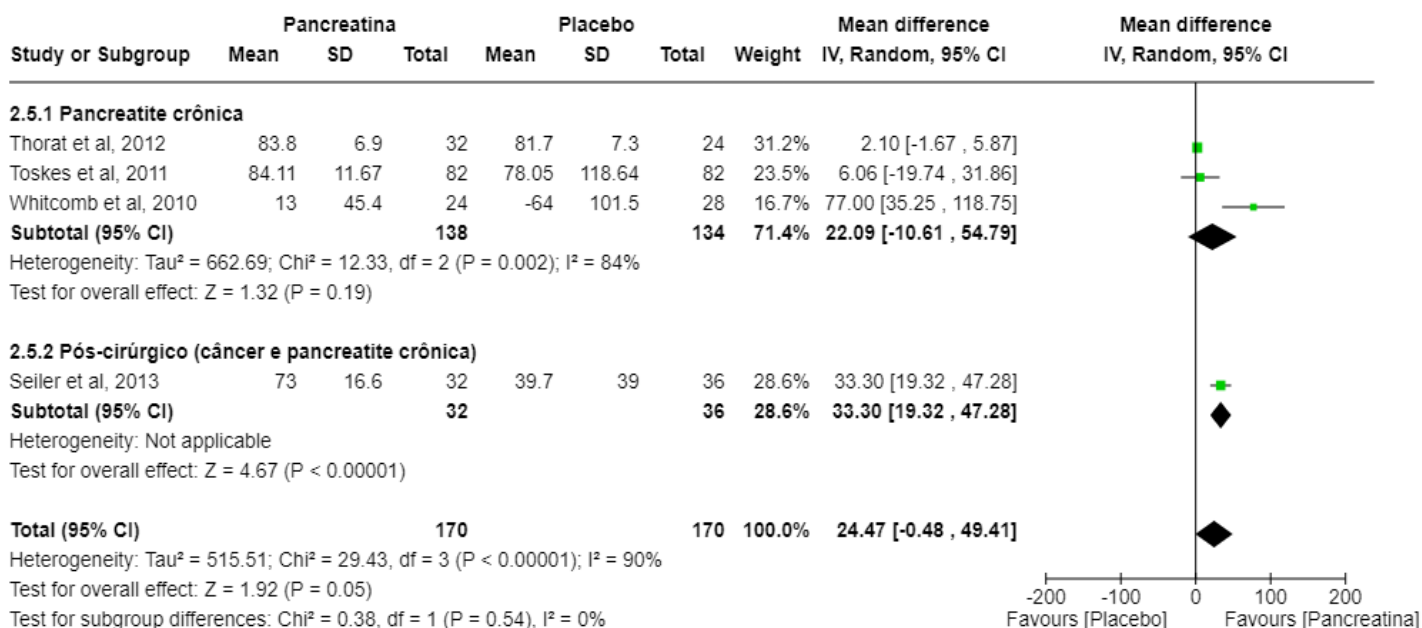


Figura 8. Meta-análise para o desfecho coeficiente de absorção de nitrogênio comparando pancreatina com placebo

Fonte: Elaboração própria

Ainda, alguns estudos apresentaram estes desfechos em diferentes formatos de dados, não sendo possível a inclusão destes dados nas meta-análises. Mais detalhes são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Síntese dos desfechos relacionados à melhora da esteatorreia nos ensaios clínicos randomizados não incluídos nas meta-análises

Estudo	Comparação	N	Tempo de seguimento	Medida de efeito (IC 95%), p
Coefficiente de absorção de gordura				
Bruno et al, 1998 ²⁹	1) Panzytrat (25.000 UI de lipase, 1.250 UI de protease e 22.500 UI de amilase) - 2 cápsulas durante as principais refeições (3x/dia) e 1 cápsula entre os lanches (3x/dia) 2) Placebo	1) 11 pacientes 2) 10 pacientes	8 semanas	Diferença média ±DP: +12±25 vs. -8±25 Diferença média = 20% [IC 95% -6 a +45]; p = 0,13
Excreção de gordura fecal				
Graham et al, 1979 ³⁰	1) Cápsula microencapsulada com lipase 2.005 UI – 3x/dia junto com as refeições 2) Comprimido com lipase 3.600 UI – 1,2 ou 4 comprimidos 3x/dia junto com as refeições 3) Placebo	1) 6 pacientes 2) 6 pacientes 3) 3 pacientes	6 dias	3 comprimidos: <20g =2, <15 g=0, <10 g=0 6 comprimidos: <20g =2, <15 g=1, <10 g=0 12 comprimidos: <20g =2, <15 g=3, <10 g=2 Microesferas: <20g =3, <15 g=3, <10 g=2 A administração de ambas as formas farmacêuticas de pancreatina resultou em resultado estatisticamente superior à administração de placebo (p<0,01)
Halgreen; Pedersen; Worning, 1986 ³⁴	1) Pancrease (4.000 UI de lipase, 20.000 UI de amilase e 25.000 UI de protease) - 2 cápsulas nas refeições e 1 cápsula nos lanches. 2) Placebo	1) 20 pacientes 2) 20 pacientes	4 semanas	Pacientes com esteatorreia: Média 10,4 vs. 24,2; p < 0,001 Pacientes sem esteatorreia: Média 3,3 vs. 2,3; p NS
Mossner et al, 1992 ⁴⁰	1) Pancreatina (20.000 UI de lipase, 18.000 UI de amilase e 1.000 UI de protease) - 2 cápsulas 5x/dia (total de 10 cápsulas) junto com as refeições 2) Placebo	1) 21 pacientes 2) 22 pacientes	14 dias	Não houve influência significativa na excreção de gordura fecal para ambos os tratamentos
Nitrogênio nas fezes (g/dia)				
Graham et al, 1979 ³⁰	1) Cápsula microencapsulada com lipase 2.005 UI – 3x/dia junto com as refeições 2) Comprimido com lipase 3.600 UI – 1,2 ou 4 comprimidos 3x/dia junto com as refeições 3) Placebo	1) 6 pacientes 2) 6 pacientes 3) 3 pacientes	6 dias	3 comprimidos: 3,1 ± 0,6 6 comprimidos: 2,7 ± 0,8 12 comprimidos: 2,0 ± 0,3 Microesferas: 2,4 ± 0,5 Placebo: 4,7 ± 0,6
Whitcomb et al, 2010 ⁴³	1) Pancrelipase - 72.000 UI de lipase por refeição principal (seis cápsulas de 12.000 UI de lipase) e 36.000 UI de lipase por lanche (três cápsulas de 12.000 UI de lipase), para serem administradas durante as refeições. 2) Placebo	1) 25 pacientes 2) 29 pacientes	7 dias	Média dos mínimos quadrados ± EP: -54,5 ± 7,9 vs -8,0 ± 7,1 Diferença entre os tratamentos: -46,6; p<0,0001
Peso fecal (gramas)				
Graham et al, 1979 ³⁰	1) Cápsula microencapsulada com lipase 2.005 UI – 3x/dia junto com as refeições 2) Comprimido com lipase 3.600 UI – 1,2 ou 4 comprimidos 3x/dia junto com as refeições 3) Placebo	1) 6 pacientes 2) 6 pacientes 3) 3 pacientes	6 dias	3 comprimidos: 923 ± 262 6 comprimidos: 742 ± 152 12 comprimidos: 591 ± 64 Microesferas: 760 ± 275 Placebo: 1299 ± 283

Halgreen; Pedersen; Worning, 1986 ³⁴	1) Pancrease (4.000 UI de lipase, 20.000 UI de amilase e 25.000 UI de protease) - 2 cápsulas nas refeições e 1 cápsula nos lanches. 2) Placebo	1) 20 pacientes 2) 20 pacientes	4 semanas	Pacientes com esteatorreia: Média 140 vs. 278; p < 0,001 Pacientes sem esteatorreia: Média 63 vs. 58; p NS
-------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------	-----------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Legenda: DP: desvio padrão; EP: erro padrão; g: gramas; NS: não significativo; UI: unidades internacionais; vs: versus.

Fonte: Elaboração própria.

Com relação aos pacientes exclusivamente sem esteatorreia, o estudo de Halgreen, Pederson e Worning (1986)³⁴ comparou a pancreatina com placebo para os desfechos de excreção de gordura fecal e peso fecal (gramas), porém para ambos não houve diferença estatística (**Tabela 7**). Já nos estudos realizados por Zdenkowski et al (2017)⁴² e Saito et al (2018)⁴⁸, em que foram elegíveis somente pacientes sem esteatorreia, não foram avaliados estes desfechos.

6.2.1.1.2. Pancreatina alta dose vs baixa dose (PICOS 2)

Com relação à melhora da esteatorreia comparando alta dose com baixa dose de pancreatina, nota-se que as revisões sistemáticas com meta-análise incluídas evidenciaram não haver diferença estatística entre as tecnologias avaliadas (**Tabela 8**). Além disso, na **Figura 9**, demonstra-se que, mesmo na atualização da meta-análise do desfecho de excreção de gordura fecal, há similaridade entre as diferentes doses avaliadas (DM -3,53 [IC 95% -9,21 a 2,15], p=0,22; I² = 86%). Ademais, por meio da análise de sensibilidade de retirada hipotética dos estudos da meta-análise, não se evidenciou redução da heterogeneidade.

Tabela 8. Síntese dos desfechos relacionados à melhora de esteatorreia nas revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Comparação	N	Medida de efeito (IC 95%), p
Coefficiente de absorção de gordura			
De La Iglesia-García et al, 2017 ¹⁴	PAN em alta dose vs. PAN em baixa dose (6.105 UI a 64.000 UI por refeição)	4 ECR (88 vs. 90 pacientes)	DMP 0,70 [IC 95% -0,27 a 1,67]; p = 0,16; I ² = 69%
Excreção de gordura fecal			
De La Iglesia-García et al, 2017 ¹⁴	PAN em alta dose vs. PAN em baixa dose (6.105 UI a 64.000 UI por refeição)	5 ECR (103 vs 106 pacientes)	DMP -0,43 [IC 95% -1,05 a 0,19]; p = 0,18; I ² = 59%
Redução na excreção de gordura fecal (g/dia)			
Shafiq et al, 2009 ¹⁷	PAN em alta dose (25.000 UI – 1 cápsula por refeição) vs. PAN em baixa dose (8.000 UI – 3 cápsulas por refeição)	1 ECR (25 vs. 25 pacientes)	DMP 0,13 [IC 95% -0,42 a 0,69]; p = sem diferença significativa.

Legenda: DM: diferença média; DMP: diferença média padronizada; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; PAN: pancreatina.

Fonte: Elaboração própria.

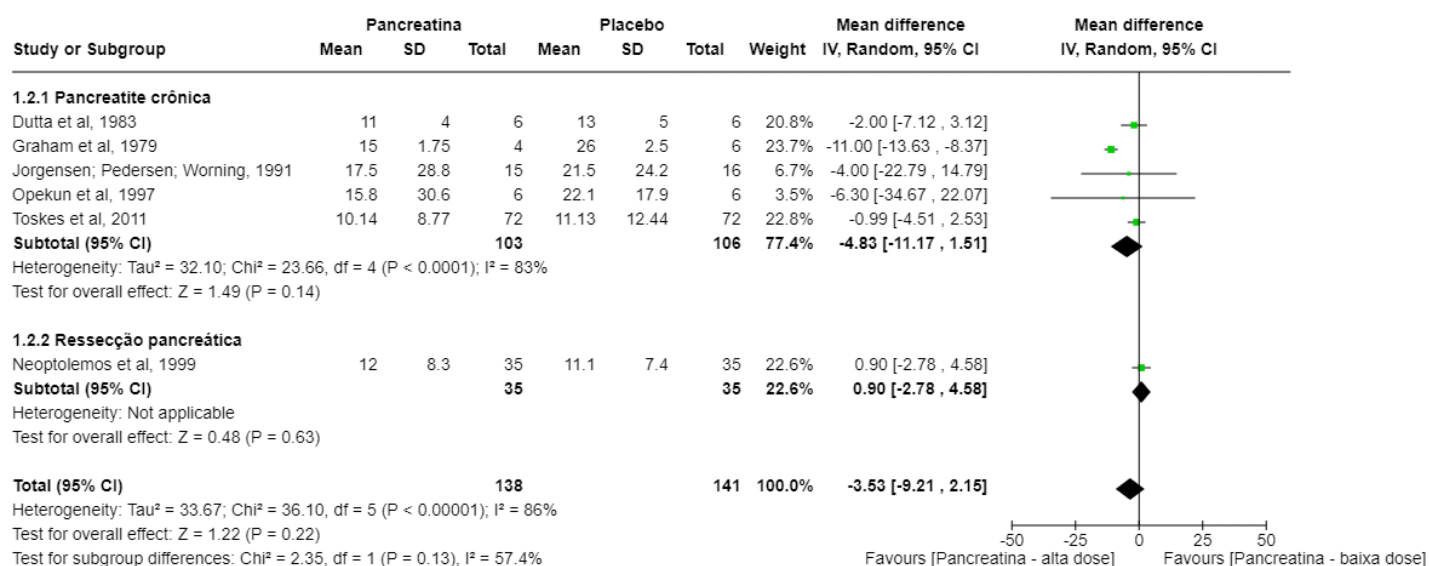


Figura 9. Meta-análise para o desfecho de excreção de gordura fecal comparando pancreatina de alta dose com baixa dose

Fonte: Elaboração própria

6.2.1.2 Melhora do estado nutricional

6.2.1.2.1. Pancreatina versus placebo (PICOS 1)

Para a avaliação da melhora do estado nutricional, os seguintes desfechos foram relatados na literatura: mudança no peso corporal, índice de massa corporal (IMC), dosagem de vitaminas e glicemia. Na **Tabela 9**, são apresentados os resultados para estes desfechos obtidos nas revisões sistemáticas elegíveis e nos ECR que não foram incluídos nas meta-análises, por apresentarem os dados de forma heterogênea. Em geral, os estudos demonstraram ausência de significância estatística nos resultados entre pacientes tratados com pancreatina comparada a placebo.

Tabela 9. Resultados para desfechos relativos à melhora do estado nutricional comparando pancreatina versus placebo

Estudo	Comparação	N	Tempo de seguimento	Medida de efeito (IC 95%), p
Mudança no peso corporal				
Revisão sistemática				
Ammar et al, 2021 ¹³	Pancreatina 25.000 UI (2 cápsulas nas refeições e 1 cápsula nos lanches) vs. placebo	3 ECR (54 vs. 52 pacientes)	-----	DMP 0,53 [IC 95% -0,72 a 1,77]; p = 0,15; I ² = 46%
De La Iglesia et al, 2020 ¹⁵	Pancreatina 25.000 UI (2 cápsulas nas refeições e 1 cápsula nos lanches) vs. placebo	2 ECR (45 vs. 44 pacientes)	-----	DM 1,6 [IC 95% -0,66 a 3,98]; p NS; I ² = 60%
Ensaio clínico randomizado				
Kim et al, 2020 ³⁶	1) Pancreatina (40.000 UI) – 1 cápsula 3x/dia durante as refeições 2) Placebo	1) 118 pacientes 2) 119 pacientes	3 meses	-0,68 kg vs -1,19 kg; p = 0,302
IMC				
Ensaio clínico randomizado				

Catarci et al, 2018 ³⁵	1) Creon (10.000 UI de pancreatina) - 1 cápsula no café da manhã, 2 cápsulas no almoço e 2 cápsulas no jantar, associado à dieta normal 2) Dieta normal (ausência de tratamento)	1) 22 pacientes 2) 21 pacientes	12 meses	Não houve diferença estatisticamente significativa (p=0,34)
Kim et al, 2020 ³⁶	1) Pancreatina (40.000 UI) - 1 cápsula 3x/dia durante as refeições 2) Placebo	1) 118 pacientes 2) 119 pacientes	3 meses	23,6±11,4 vs 21,5±2,6; p = 0,048 Redução: - 0,3 vs - 0,4 kg/m ² ; p = 0,448
Saito et al, 2018 ⁴⁸	1) Pancrelipase 12.000 UI - 4 cápsulas por refeição totalizando 48.000 UI por refeição 2) Placebo	1) 44 pacientes 2) 40 pacientes	8 semanas	IMC (kg/m²): 20,4 (15,3 a 30,4) vs 19,9 (14,8 a 26,9); p = 0,085 Alteração do IMC: 0,98 (0,83 a 1,12) vs 0,98 (0,77 a 1,21); p = 0,780
Thorat et al, 2012 ⁵⁰	1) Creon 40.000 MMS (45.000 UI/cápsula) - 2 cápsulas em cada refeição principal (3 refeições/dia) e 1 cápsula nos lanches (2-3/dia) totalizando 6 a 9 cápsulas por dia 2) Placebo	1) 34 pacientes 2) 28 pacientes	7 dias	Diferença: 0,1 ± 0,6 vs 0,0 ± 0,4; p>0,05

Vitaminas

Ensaio clínico randomizado

Ewald et al, 2006 ³²	1) Creon (10.000 UI de pancreatina) - 4 cápsulas/dia 2) Placebo	1) 39 pacientes 2) 41 pacientes	16 semanas	Semanas 0 - 4 - 10 - 16 Vitamina A (umol/L): 2,05±0,49, 2,12±0,74, 2,01±0,61, 2,02±0,66 vs 2,07±0,67, 2,17±0,61, 2,10±0,64, 2,05±0,54 Vitamina D (nmol/L): 54,10±19,44, 52,03±20,14, 56,63±18,35, 59,42±24,35 vs 60,20±24,09, 55,63±22,84, 61,78±26,13, 62,70±26,25 Vitamina E (umol/L): 25,69±5,64, 25,69±6,88, 25,81±7,34, 27,45±7,70 vs 25,29±8,88, 26,10±7,82, 25,85±7,36, 26,81±6,14
---------------------------------	--------------------------------------------------------------------	------------------------------------	------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Glicemia

Ensaio clínico randomizado

O'Keefe; Cariam; Levy, 2001 ⁵⁵	1) Pancreatina (10.000 UI de lipase, 37.500 UI de protease e 33.200 UI de amilase) - 4 cápsulas com as refeições, 2 cápsulas com os lanches (aproximadamente 16 cápsulas/dia), associado à dieta padronizada 2) Placebo	1) 15 pacientes 2) 14 pacientes	14 dias	Controle glicêmico (mg/dL) 284 ± 100 vs 261 ± 178; p NS
Saito et al, 2018 ⁴⁸	1) Pancrelipase 12.000 UI - 4 cápsulas por refeição totalizando 48.000 UI por refeição 2) Placebo	1) 44 pacientes 2) 40 pacientes	8 semanas	Alteração de HbA1c 1,01 (0,83 a 1,27) vs 0,98 (0,76 a 1,18); p = 0,141
Whitcomb et al, 2010 ⁴³	1) Pancrelipase - 72.000 UI de lipase por refeição principal (seis cápsulas de 12.000 UI de lipase) e 36.000 UI de lipase por lanche (três cápsulas de 12.000 UI de lipase),	1) 25 pacientes 2) 29 pacientes	7 dias	Controle de diabetes melito: 1 vs 0 Hiperglicemia: 1 vs 2 Hipoglicemia: 1 vs 1

para serem administradas durante as refeições.
2) Placebo

Legenda: DM: diferença média; DMP: diferença média padronizada; ECR: ensaio clínico randomizado; HbA1c: hemoglobina glicada; IC: intervalo de confiança; NS: não significativo; UI: unidades internacionais.

Nota: Em verde os resultados que apresentaram diferença significativa estatisticamente.

Fonte: Elaboração própria.

Para o desfecho de mudança do peso corporal, foi conduzida atualização da meta-análise da literatura, demonstrando que pancreatina é estatisticamente superior a placebo (DM 1,31 [IC 95% 0,23 a 2,39], $p=0,02$, **Figura 10**).

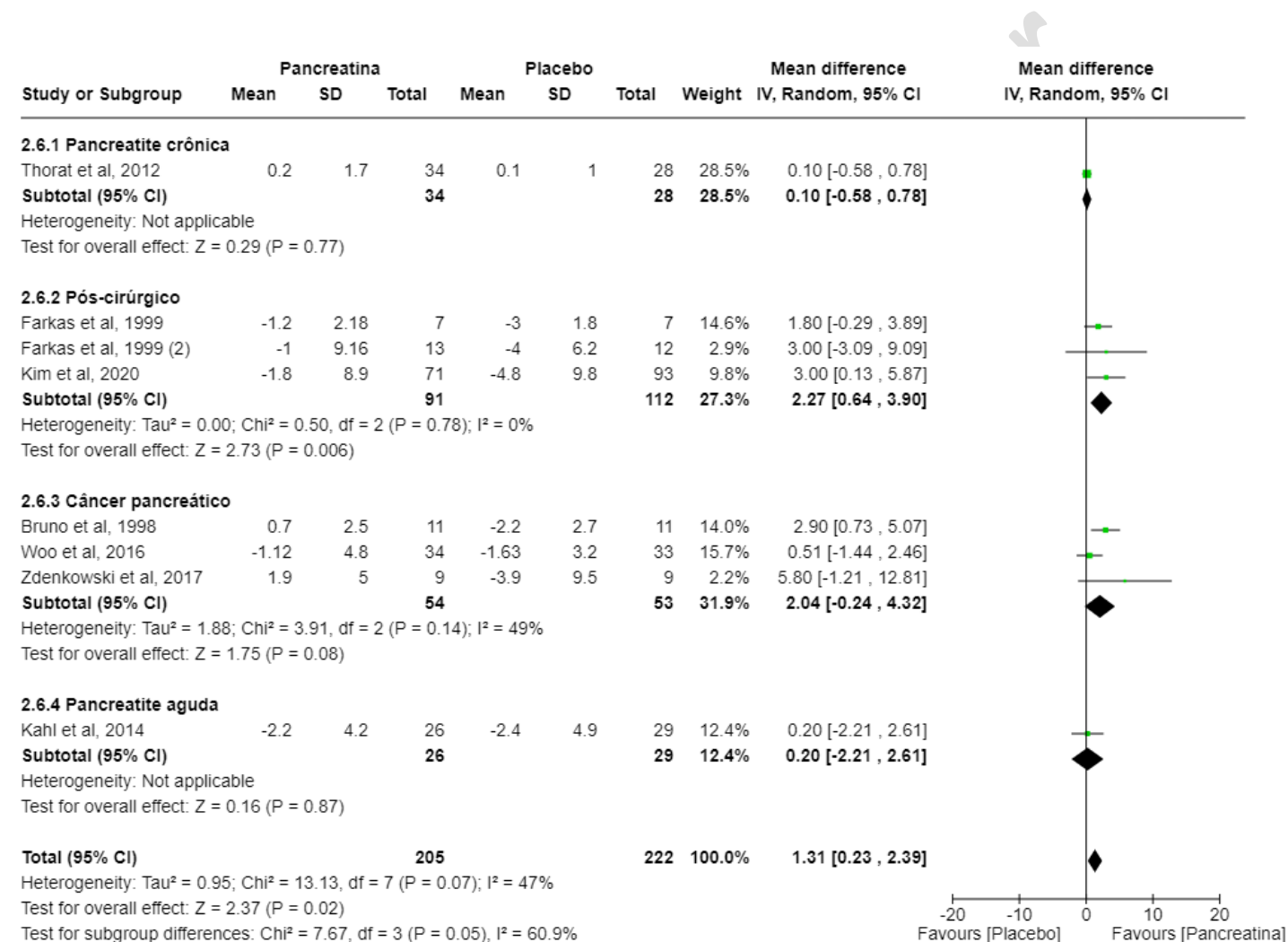


Figura 10. Meta-análise para o desfecho de diferença do peso médio corporal comparando pancreatina com placebo

Fonte: Elaboração própria.

Sobre os pacientes exclusivamente sem esteatorreia, o estudo de Saito et al (2018)⁴⁸ demonstrou não haver diferença entre pancreatina e placebo para a alteração do IMC (0,98, [IC 95% 0,83-1,12] vs 0,98 [IC 95% 0,77-1,21], $p=0,780$), enquanto o estudo de Halgreen, Pederson e Worning (1986)³⁴ e Zdenkowski et al (2017)⁴² não avaliaram estes desfechos.

6.2.1.2.2. Pancreatina alta dose vs baixa dose (PICOS 2)

A comparação de baixa dose versus alta dose de pancreatina só foi realizada no estudo de Neoptolemos et al (1999) ⁴¹, sendo comparado o IMC entre os grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos, conforme apresentado na **Tabela 10**.

Tabela 10. Resultados para desfechos relativos à melhora do estado nutricional comparando pancreatina de baixa dose com alta dose

Autor, ano	Grupos	N	Tempo de seguimento	Medida de efeito (IC 95%), p
Ensaio clínico randomizado				
Neoptolemos et al, 1999 ⁴¹	1) Pancreatina em alta dose (25.000 UI de lipase, 18.000 UI de amilase, 1.000 UI de protease) - 1 cápsula em cada refeição ou lanche 2) Pancreatina em dose padrão (8.000 UI de lipase, 9.000 UI de amilase, 450 UI de protease) - 3 cápsulas em cada refeição ou lanche	1) 20 pacientes 2) 19 pacientes	42 dias	Para aqueles pacientes que completaram ambos os períodos de tratamento, o IMC no final foi uma mediana de 23,2 (variação 17,2-34,5), sendo que 3% dos pacientes tiveram IMC < 19 e 31% tiveram IMC > 25. Não houve diferença significativa entre os dois grupos.

Legenda: IMC: índice de massa corporal; UI: unidades internacionais.

Fonte: Elaboração própria.

6.2.1.3 Melhora da dor

6.2.1.3.1. Pancreatina versus placebo (PICOS 1)

Na **Tabela 11**, estão apresentados os principais resultados obtidos nas RSMA incluídas para o desfecho de melhora da dor. Somente no estudo de De La Iglesia-Garcia et al (2017) ¹⁴, ocorreu superioridade de pancreatina comparado a placebo para melhora da dor/distensão abdominal.

Tabela 11. Resultados para desfechos relativos à dor em revisões sistemáticas com meta-análise

Estudo	Comparação	n	Medida de efeito (IC 95%), p
Melhora da dor/distensão abdominal			
De La Iglesia-García et al, 2017 ¹⁴	PAN (72.000UI a 80.000 UI por refeição) vs. placebo	2 ECR (58 vs. 55 pacientes)	OR 0,37 [IC 95% 0,17 a 0,80]; p = 0,01 ; I ² = 0%
	PAN (72.000UI a 80.000 UI por refeição) vs. <i>baseline</i>	2 ECR (58 vs. 58 pacientes)	OR 0,53 [IC 95% 0,25 a 1,12]; p = 0,10; I ² = 0%
Melhora da dor			
Yaghoobi et al, 2016 ¹²	PAN (8.000UI a 52.000 UI por refeição) vs. Placebo	3 ECR	DM -0,09 [IC 95% -0,90 a 0,72]; p = 0,82; I ² =71%
Consumo de analgésicos			
Yaghoobi et al, 2016 ¹²	PAN (8.000UI por refeição) vs. Placebo	2 ECR	DM - 0,30 [IC 95% -2,37 a 1,77]; p = 0,77; I ² =91%

Legenda: DM: diferença média; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*; PAN: pancreatina.

Nota: Em verde os resultados que apresentaram diferença significativa estatisticamente.

Fonte: Elaboração própria.

Para o desfecho de melhora da dor ou distensão abdominal, foi realizada uma nova meta-análise, considerando pacientes que não apresentaram dor ou distensão abdominal no final do acompanhamento, contudo, não houve diferença entre pancreatina e placebo (RR 1,05 [IC 95% 0,84-1,30], $p = 0,67$) (**Figura 11**). Ainda, na **Tabela 12**, são apresentados os resultados de outros ECR que avaliaram este desfecho, porém com reporte dos dados de forma heterogênea, não sendo, portanto, incluídos na meta-análise, novamente não sendo identificada diferença entre pancreatina e placebo.

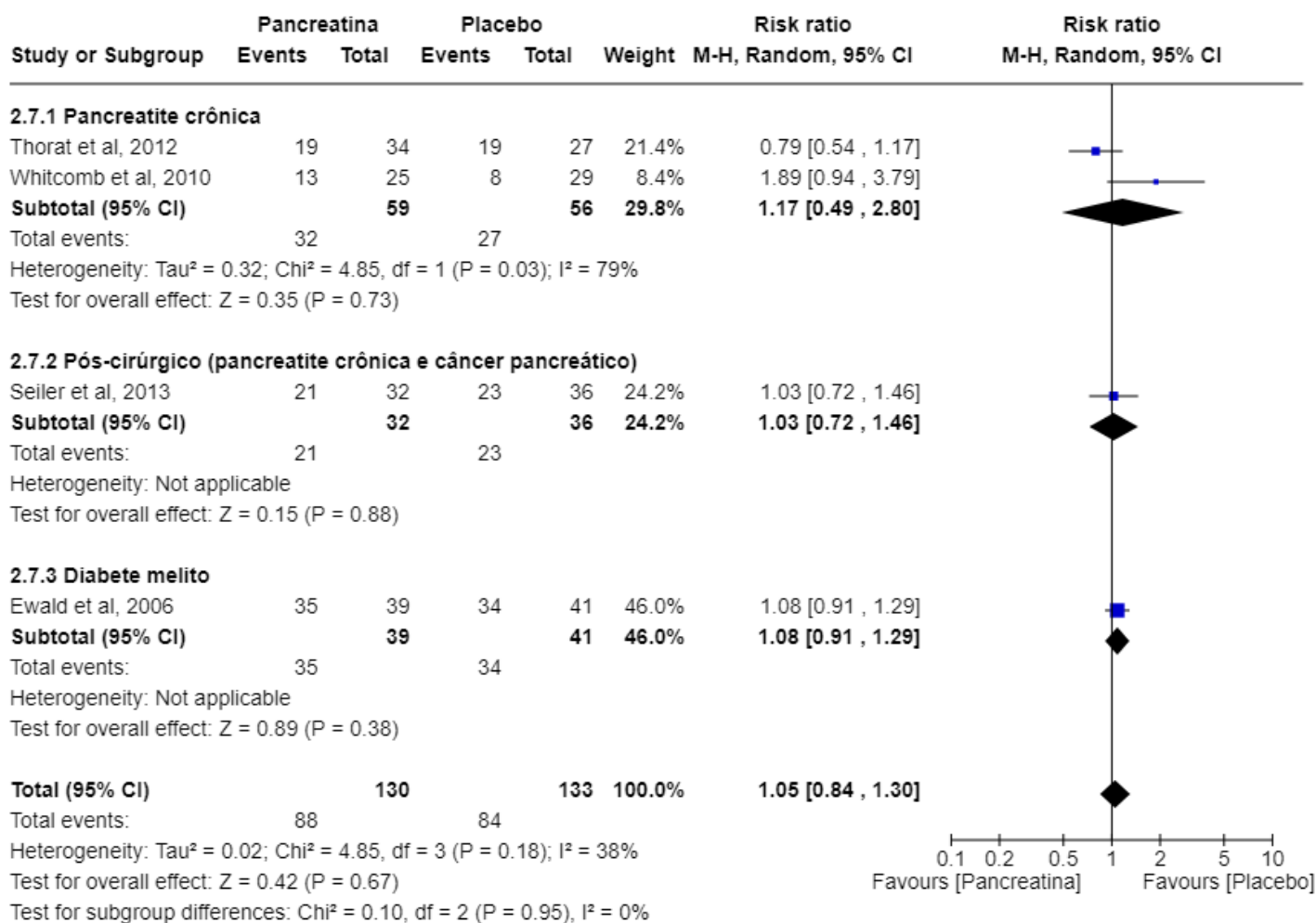


Figura 11. Meta-análise para o desfecho de dor/distensão abdominal comparando pancreatina com placebo

Fonte: Elaboração própria.

Sobre os pacientes exclusivamente sem esteatorreia, o estudo de Halgreen, Pederson e Worning (1986)³⁴ demonstrou não haver diferença entre pancreatina e placebo para os seguintes desfechos: escore de dor entre as refeições, número de crises de dor, escore de dor subjetivo, bem-estar geral e consumo de analgésicos (**Tabela 12**). Já os estudos de Saito et al (2018)⁴⁸ e Zdenkowski et al (2017)⁴² não avaliaram estes desfechos.

Tabela 12. Resultados para desfechos relativos à dor nos estudos primários comparando pancreatina versus placebo

Autor, ano	Grupos	N	Tempo de seguimento	Medida de efeito (IC 95%), p
Melhora da dor/distensão abdominal				
O'Keefe; Cariem; Levy, 2001 ⁵⁵	1) Pancreatina (10.000 UI de lipase, 37.500 UI de protease e 33.200 UI de amilase) - 4 cápsulas com as refeições, 2 cápsulas com os lanches (aproximadamente 16 cápsulas/dia), associado à dieta padronizada 2) Placebo	1) 15 pacientes 2) 14 pacientes	14 dias	Pancreatina não teve nenhum efeito significativo na gravidade da dor abdominal, distensão e flatulência
Opekun; Sutton; Graham, 1997 ³¹	1) Pancrease MT4 (8.000 UI de lipase), Pancrease MT10 (20.000 UI de lipase), Pancrease MT16 (32.000 UI de lipase) - 2 cápsulas por refeição (3 refeições/dia) - todos os pacientes receberam todas as terapias com intervalos de <i>washout</i> 2) Placebo	1) 6 pacientes 2) 6 pacientes	10 semanas	Pontuação subjetiva dos sintomas (náuseas, cólicas abdominais, dor abdominal, distensão abdominal/flatulência e diarreia): Lipase 8000 UI = Média 1,3 Lipase 20.000 UI = Média 1,8 Lipase 32.000 UI = Média 1,2 Placebo = Média 3,2 Não houve diferença significativa entre nenhuma apresentação de pancreatina e placebo.
Toskes et al, 2011 ⁴⁶	1) Zenpep - Baixa dose – 5.000 UI 7 cápsulas/dia = 35.000 UI 2) Zenpep - Alta dose – 20.000 UI 7 cápsulas/dia = 140.000 UI 3) Placebo	1) 37 pacientes 2) 39 pacientes 3) 82 pacientes	18-22 dias	Porcentagem de dias com dor abdominal: 28,06 (38,12) vs 28,97 (36,97) vs 39,81 (38,70)
Melhora da dor				
Halgreen; Pedersen; Worning, 1986 ³⁴	1) Pancrease (4.000 UI de lipase, 20.000 UI de amilase e 25.000 UI de protease) - 2 cápsulas nas refeições e 1 cápsula nos lanches. 2) Placebo	1) 20 pacientes 2) 20 pacientes	4 semanas	Escore de dor entre as refeições: <u>Com esteatorreia:</u> Média 6,1 vs. 7,4; p NS; <u>Sem esteatorreia:</u> Média 6,0 vs. 5,3; p NS Número de crises de dor: <u>com esteatorreia:</u> Média 17 vs. 20; p NS; <u>sem esteatorreia:</u> Média 19 vs. 16; p NS Escore de dor subjetivo: <u>com esteatorreia:</u> Média 2,6 vs. 3,5; p NS; <u>Sem esteatorreia:</u> Média 2,0 vs 1,5; p NS Bem-estar geral: <u>com esteatorreia:</u> Média 1,7 vs. 2,3; p NS; <u>Sem esteatorreia:</u> Média 2,0 vs 1,7; p NS
Isaksson; Ihse, 1983 ³⁸	1) Pankreon - 7,5 mL - 5x/dia 2) Placebo	1) 19 pacientes 2) 19 pacientes	14 dias	Alívio da dor (escore de 1 a 4 pontos): 2,22 ± 0,19 vs 2,78 ± 0,21 (p < 0,05)
Kahl et al, 2014 ³⁹	1) Creon (25.000 UI) - 2 cápsulas em cada refeição principal (3 refeições/dia) e uma cápsula em cada lanche (1 a 3 lanches/dia) 2) Placebo	1) 26 pacientes 2) 29 pacientes	30 dias	Dor (escala de 0 a 10): 0,8 ± 1,3 vs 0,5 ± 1,0; p NS
Malesci et al, 1995 ⁵⁴	1) Pancrex-Duo@ (34.375 UI de protease, 13.000 UI de lipase e 43.570 UI de amilase) - 4 cápsulas 4x/dia 2) Placebo	1) 12 pacientes 2) 10 pacientes	8 meses	Escore cumulativo de dor em 4 meses: 113 (0-1005) vs 97,5 (0-972); sem diferença estatística Número de dias com dor: 11 (0-126) vs 10(0-132); sem diferença estatística

				Horas com dor: 69 (0-680) vs 71,5 (0-602); sem diferença estatística Número de ataques prolongados (>12h) de dor: 3(0-12) vs 1 (0-7). No total 11 pacientes tiveram ataques prolongados de dor com placebo vs 14 com pancreatina.
Safdi et al, 2006 ⁴⁷	1) Creon 10 - 4 cápsulas em cada refeição e 2 cápsulas nos lanches 2) Placebo	1) 13 pacientes 2) 14 pacientes	14 dias	CGIDS: 1,5 ± 0,3 vs 2,0 ± 0,2, Diferença: - 0,5 ± 0,4
Toskes et al, 2011 ⁴⁶	1) Zenpep - Baixa dose – 5.000 UI 7 cápsulas/dia = 35.000 UI 2) Zenpep - Alta dose – 20.000 UI 7 cápsulas/dia = 140.000 UI 3) Placebo	1) 37 pacientes 2) 39 pacientes 3) 82 pacientes	18 a 22 dias	Dias com sintomas: 53,94±39,38 vs 52,99 ± 37,76±s 67,62±34,95
Consumo de analgésicos				
Halgreen; Pedersen; Worning, 1986 ³⁴	1) Pancrease (4.000 UI de lipase, 20.000 UI de amilase e 25.000 UI de protease) - 2 cápsulas nas refeições e 1 cápsula nos lanches. 2) Placebo	1) 20 pacientes 2) 20 pacientes	4 semanas	<u>Pacientes com esteatorreia:</u> Média 49 vs. 58; p NS <u>Pacientes sem esteatorreia:</u> Média 57 vs. 48; p NS
Isaksson; Ihse, 1983 ³⁸	1) Pankreon - 7,5 mL 5 x/dia 2) Placebo	1) 19 pacientes 2) 19 pacientes	14 dias	Durante a semana de tratamento com pancreatina, o número de comprimidos analgésicos (Pentazocina) consumidos foi de 7,8, em comparação com 8,9 durante a semana de tratamento com placebo (p NS)
Malesci et al, 1995 ⁵⁴	1) Pancrex-Duo@ (34.375 UI de protease, 13.000 UI de lipase e 43.570 UI de amilase) - 4 cápsulas 4x/dia 2) Placebo	1) 12 pacientes 2) 10 pacientes	8 meses	Score de consumo de analgésicos = 12 (0-34) vs 0 (0-44). 5 pacientes fizeram uso de analgésicos durante o tratamento com placebo e 10 durante o tratamento com pancreatina. Independente do tratamento em uso, houve melhora no segundo período avaliado, em comparação ao primeiro período, para a maioria dos desfechos.
Mossner et al, 1992 ⁴⁰	1) Pancreatina (20.000 UI de lipase, 18.000 UI de amilase e 1.000 UI de protease) - 2 cápsulas 5x/dia (total de 10 cápsulas) junto com as refeições 2) Placebo	1) 21 pacientes 2) 22 pacientes	14 dias	O uso de analgésicos reduziu em ambos os grupos durante o período de tratamento, porém não houve diferença entre os grupos.

Legenda: CGIDS: Clinical Global Impression of Disease Symptoms; DM: diferença média; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; NS: não significativo; OR: *odds ratio*; UI: Unidades internacionais.

Fonte: Elaboração própria.

6.2.1.3.2. Pancreatina alta dose versus baixa dose (PICOS 2)

Na **Tabela 13**, estão apresentados os principais resultados obtidos nos estudos primários comparando pancreatina alta dose versus baixa dose. Em geral, os estudos evidenciaram não haver diferenças entre as diferentes doses.

Tabela 13. Resultados para desfechos relativos à dor nos estudos primários comparando pancreatina alta dose versus baixa dose

Autor, ano	Grupos	N	Tempo de seguimento	Medida de efeito (IC 95%), p
Melhora da dor/distensão abdominal				
Opekun; Sutton; Graham, 1997 ³¹	1) Pancrease MT4 (8.000 UI de lipase), Pancrease MT10 (20.000 UI de lipase), Pancrease MT16 (32.000 UI de lipase) - 2 cápsulas por refeição (3 refeições/dia) - todos os pacientes receberam todas as terapias com intervalos de <i>washout</i> 2) Placebo	1) 6 pacientes 2) 6 pacientes	10 semanas	Pontuação subjetiva dos sintomas (náuseas, cólicas abdominais, dor abdominal, distensão abdominal/flatos e diarreia): Lipase 8000 UI = Média 1,3 Lipase 20.000 UI = Média 1,8 Lipase 32.000 UI = Média 1,2 Não houve diferença significativa entre nenhuma apresentação de pancreatina.
Toskes et al, 2011 ⁴⁶	1) Zenpep - Baixa dose – 5.000 UI 7 cápsulas/dia = 35.000 UI 2) Zenpep - Alta dose – 20.000 UI 7 cápsulas/dia = 140.000 UI 3) Placebo	1) 37 pacientes 2) 39 pacientes 3) 82 pacientes	18-22 dias	Porcentagem de dias com dor abdominal: 28,06 (38,12) vs 28,97 (36,97) vs 39,81 (38,70)
Vecht et al, 2006 ⁴⁵	1) Lipase 10.000 UI + omeprazol 2x/dia 1) Lipase 20.000 UI + omeprazol 2x/dia	1) 16 pacientes 2) 16 pacientes	15 dias	Sintomas abdominais (0-10): Valor basal: 3,2 ± 0,5 vs Valor final: 1,3 ± 0,3 vs 1,2 ± 0,3
Melhora da dor				
Neoptolemos et al, 1999 ⁴¹	1) Pancreatina em alta dose (25.000 UI de lipase, 18.000 UI de amilase, 1.000 UI de protease) - 1 cápsula em cada refeição ou lanche 2) Pancreatina em dose padrão (8.000 UI de lipase, 9.000 UI de amilase, 450 UI de protease) - 3 cápsulas em cada refeição ou lanche	1) 20 pacientes 2) 19 pacientes	42 dias	CGIDS (variando de nenhum sintoma a sintomas incapacitantes): Nenhum = 15 (42%) vs 18 (50%), Incapacitante = 1 (3%) vs 1(3%)
Toskes et al, 2011 ⁴⁶	1) Zenpep - Baixa dose – 5.000 UI 7 cápsulas/dia = 35.000 UI 2) Zenpep - Alta dose – 20.000 UI 7 cápsulas/dia = 140.000 UI 3) Placebo	1) 37 pacientes 2) 39 pacientes 3) 82 pacientes	18-22 dias	Dias com sintomas: 53,94±39,38 vs 52,99 ± 37,76±s 67,62±34,95
Vecht et al, 2006 ⁴⁵	1) Lipase 10.000 UI + omeprazol 2x/dia 1) Lipase 20.000 UI + omeprazol 2x/dia	1) 16 pacientes 2) 16 pacientes	15 dias	Bem-estar geral: Valor basal: 4,9 ± 0,2; Valor final: 6,1 ± 0,2 vs 6,2 ± 0,2

Legenda: CGIDS, Clinical Global Impression of Disease Symptoms; UI, Unidades internacionais.

Fonte: Elaboração própria.

6.2.1.4 Sobrevida global

6.2.1.4.1. Pancreatina versus placebo (PICOS 1)

Este desfecho foi apresentado em duas revisões sistemáticas, conforme apresentado na Tabela 14. O estudo de Ammar et al¹³ incluiu somente três ECR que abordaram este desfecho, demonstrando não haver diferença entre as tecnologias avaliadas, enquanto De la Iglesia et al¹⁵ incluiu tanto ECR quanto estudos observacionais, demonstrando

diferença entre as tecnologias avaliadas (pancreatina mostrou superioridade em relação ao grupo não exposto à intervenção).

Tabela 14. Resultados para o desfecho de sobrevida global

Estudo	Comparação	n	Tempo de seguimento	Medida de efeito (IC 95%), p
Sobrevida global				
Revisões sistemáticas				
Ammar et al, 2021 ¹³	PAN 25.000 UI (2 cápsulas nas refeições e 1 cápsula nos lanches) vs placebo/PAN 48.000 UI por refeição vs ausência de tratamento	3 ECR (87 vs. 86 pacientes)	---	DMP 0,12 [IC 95% -0,46 a 0,70]; p = 0,46; I ² = 0%
	PAN 25.000 UI (2 cápsulas nas refeições e 1 cápsula nos lanches) vs placebo	2 ECR (46 vs. 42 pacientes)	---	DMP 0,10 [IC 95% -3,48 a 3,67]; p = 0,25; I ² = 25%
De La Iglesia et al, 2020 ¹⁵	PAN 25.000 UI (2 cápsulas nas refeições e 1 cápsula nos lanches) vs. placebo	6 ECR (269 vs 279 pacientes)	---	DM 3,78 [IC 95% 1,37 a 6,19]; p = 0,04; I ² = 58%

Legenda: DM: diferença média; DMP: diferença média padronizada; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; PAN: pancreatina.

Fonte: Elaboração própria.

6.2.1.4.2. Pancreatina alta dose versus baixa dose (PICOS 2)

Este desfecho não foi relatado, comparando diferentes doses.

6.2.1.5 Qualidade de vida

6.2.1.5.1. Pancreatina versus placebo (PICOS 1)

Em geral, os estudos foram bastante divergentes quanto à avaliação deste desfecho, especialmente com relação aos instrumentos utilizados e ao momento da avaliação. Adicionalmente, destaca-se a ausência do reporte de alguns resultados, especialmente de medidas de efeito, dificultando a interpretação dos achados. Contudo, percebe-se que, na maioria dos casos, não houve diferença na qualidade de vida entre pacientes expostos a pancreatina alta dose e baixa dose e comparado com placebo, com exceção do estudo de Catarci et al, 2018³⁵, o qual identificou melhora significativa entre o primeiro e o terceiro mês em pacientes que receberam pancreatina comparado àqueles não tratados. Detalhes podem ser consultados na **Tabela 15** a seguir.

Tabela 15. Resultados para o desfecho de qualidade de vida

Estudo	Comparação	n	Tempo de seguimento	Medida de efeito (IC 95%), p
Revisão sistemática				
Ammar et al, 2021 ¹³	PAN 25.000 UI (2 cápsulas nas refeições e 1 cápsula nos lanches) vs. placebo/PAN 48.000 UI por refeição vs. ausência de tratamento	PAN vs. Placebo (n = 3 ECR), PAN vs ausência de tratamento (n = 1 ECR)	Não se aplica	Não houve diferenças significativas no questionário EORTC QLQ-C30 entre os grupos comparados, ou nas pontuações de avaliação global subjetiva
Shafiq et al, 2009 ¹⁷	PAN (40.000 UI por refeição) vs placebo	1 ECR (13 vs. 14 pacientes)	Não se aplica	Clinical Global Impression of Disease Symptom Scale: DMP - 0,63 [IC 95% -1,41 a 0,14]
Ensaio clínico randomizado				
Catarci et al, 2018 ³⁵	1) Creon (10.000 UI de pancreatina) - 1 cápsula no café da manhã, 2 cápsulas no almoço e 2 cápsulas no jantar, associado à dieta normal 2) Dieta normal (ausência de tratamento)	1) 22 pacientes 2) 21 pacientes	12 meses	GIQLI: Wald = 5,05; p = 0,28. Entre o primeiro e o terceiro mês, a pontuação média do GIQLI começou a melhorar significativamente nos pacientes que receberam pancreatina (p < 0,05)
Kahl et al, 2014 ³⁹	1) Creon (25.000 UI) - 2 cápsulas em cada refeição principal (3 refeições/dia) e uma cápsula em cada lanche (1 a 3 lanches/dia) 2) Placebo	1) 26 pacientes 2) 29 pacientes	30 dias	Functional Assessment of Cancer Therapy – FACT: 18,6 ± 22,1 vs. 18,0 ± 16,9; p = 0,574 Escore de bem-estar emocional e subgrupo de pacientes que tinham níveis basais de elastase menores que 200 µg/g fezes: 4,9 ± 4,8 vs. 1,6 ± 4,1; p = 0,040
Kim et al, 2020 ³⁶	1) Pancreatina (40.000 UI) – 1 cápsula 3x/dia durante as refeições 2) Placebo	1) 118 pacientes 2) 119 pacientes	3 meses	Não houve diferença significativa nos escores de qualidade de vida entre os grupos. Nenhum efeito da pancreatina nas subcategorias da escala foi identificado.
Zdenkowski, 2017 ⁴²	1) Creon (25.000 UI de lipase, 18.000 UI de amilase e 1.000 UI de protease) 2) Placebo	1) 9 pacientes 2) 9 pacientes	44 semanas	QLQ-C30 global: 45,4 ± 18,2 vs 45,4 ± 17,7; p=1
Woo et al, 2016 ⁴⁴	1) Pancreatina (25.000 UI de lipase, 22.500 UI de amilase, 1.250 UI de protease) – 2 cápsulas 3x/dia nas principais refeições e 1 cápsula 3x/dia entre os lanches - 6 a 9 cápsulas/dia 2) Placebo	1) 34 pacientes 2) 33 pacientes	12 semanas	Alteração no PG-SGA: -2,48 ± 6,92 vs 0,25 ± 5,57; p=0,16

Legenda: GIQLI: Gastrointestinal Quality of Life Index; PG-SGA: Patient-Generated Subjective Global Assessment; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PAN = pancreatina; UI: unidades internacionais.

Nota: Em verde os resultados que apresentaram diferença significativa estatisticamente.

Fonte: Elaboração própria.

6.2.1.5.2. Pancreatina alta dose versus baixa dose (PICOS 2)

Nenhum estudo comparou este desfecho considerando diferentes doses.

6.2.1.6 Melhora do perfil lipídico

6.2.1.6.1. Pancreatina versus placebo (PICOS 1)

A alteração do perfil lipídico foi relatada somente no estudo de Saito et al ⁴⁸, porém não houve diferença entre pancreatina e placebo tanto para a alteração do colesterol total quanto para a alteração dos triglicerídeos, conforme demonstrado na **Tabela 16**.

Tabela 16. Resultados para o desfecho de perfil lipídico

Estudo	Comparação	N	Tempo de seguimento	Medida de efeito (IC 95%), p
Pancreatina vs placebo				
Ensaio clínico randomizado				
Saito et al, 2018 ⁴⁸	1) Pancrelipase 12.000 UI - 4 cápsulas por refeição totalizando 48.000 UI por refeição 2) Placebo	1) 44 pacientes 2) 40 pacientes	8 semanas	Alteração do colesterol total 0,96 (0,73 a 1,45) vs 1,01 (0,61 a 1,53); p = 0,934 Alteração dos triglicerídeos 1,25 (0,59 a 3,92) vs 1,29 (0,47 a 2,88); p = 0,662

Legenda: UI: unidades internacionais; vs: versus.

Fonte: Elaboração própria.

6.2.1.6.2. Pancreatina alta dose versus baixa dose (PICOS 2)

Nenhum estudo comparou este desfecho considerando diferentes doses.

6.2.2 Melhora da densitometria óssea

Este desfecho não foi relatado nos estudos incluídos.

6.2.3 Resultados de desfechos indesejáveis

Os resultados foram reportados de acordo com os desfechos avaliados, a saber: eventos adversos gerais e graves.

6.2.2.1 Evento adverso grave

6.2.2.1.1. Pancreatina versus placebo (PICOS 1)

Este desfecho foi relatado somente em três estudos primários, os quais são apresentados na **Figura 12**. Em geral, foram relatados poucos eventos adversos graves nos estudos incluídos, como flatulência e diarreia, não havendo diferença entre pancreatina e placebo (RR 1,39 [IC 95% 0,31-6,19], p = 0,67).

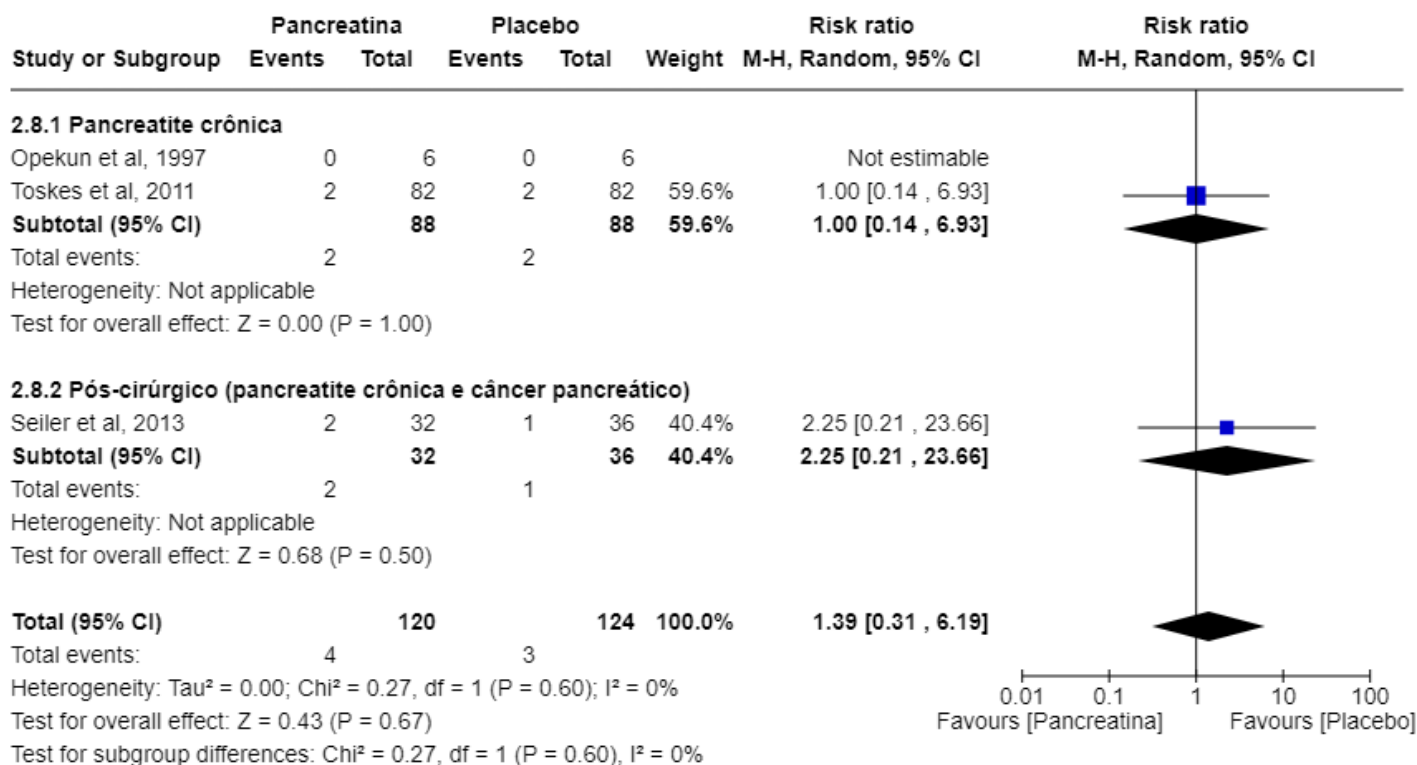


Figura 12. Meta-análise para o desfecho de eventos adversos graves comparando pancreatina com placebo

Fonte: Elaboração própria

6.2.2.1.2. Pancreatina alta dose versus baixa dose (PICOS 2)

Este desfecho foi relatado somente no estudo de Toskes e colaboradores ⁴⁶, que apresentou que somente dois pacientes em cada um dos grupos de tratamento sofreram EAs graves.

6.2.2.2 Eventos adversos gerais

6.2.2.2.1. Pancreatina versus placebo (PICOS 1)

Foi conduzida uma meta-análise com os ECR para comparar pancreatina com placebo, incluindo estudos primários que não haviam sido contemplados nas revisões sistemáticas elegíveis (**Figura 13**). Nota-se que não houve diferença significativa, demonstrando que pancreatina é similar para eventos adversos gerais comparado a placebo (RR 1,00 [IC 95% 0,86-1,16], p = 0,99). Estes resultados estão de acordo com os achados em revisões sistemáticas da literatura, conforme demonstrado na **Tabela 17**.

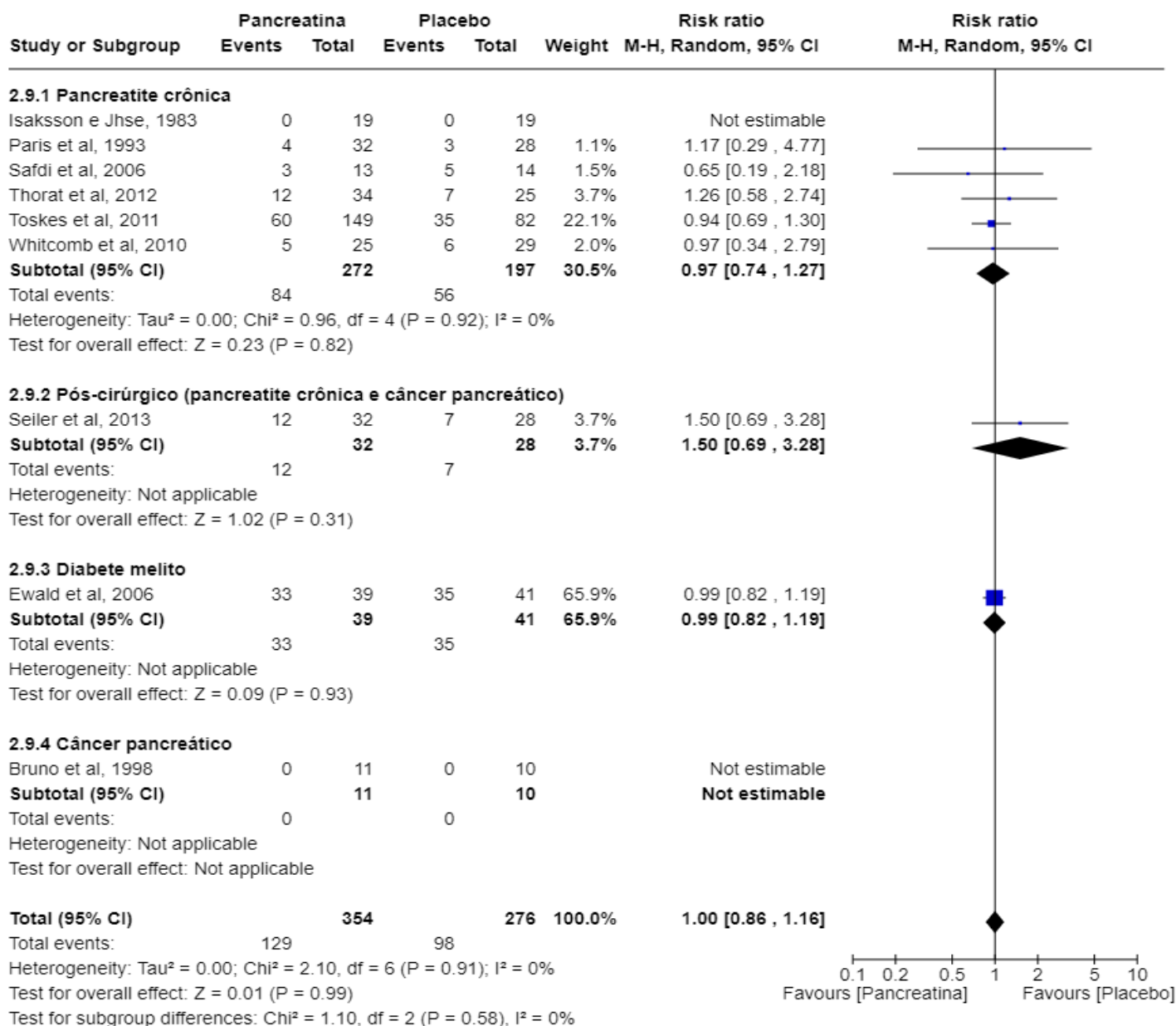


Figura 13. Meta-análise para o desfecho de eventos adversos gerais comparando pancreatina com placebo
Fonte: Elaboração própria.

Tabela 17. Resultados para o desfecho de eventos adversos gerais

Estudo	Comparação	N	Medida de efeito (IC 95%), p
Revisão sistemática			
Ammar et al, 2021 ¹³	1) PAN 25.000 UI (2 cápsulas nas refeições e 1 cápsula nos lanches) vs placebo 2) PAN 48.000 UI por refeição vs ausência de tratamento	1) n = 3 ECRC 2) n = 1 ECRC	Não foram registrados eventos adversos relacionados à pancreatina
De La Iglesia-García et al, 2017 ¹⁴	PAN (40.000 UI a 80.000 UI por refeição) vs placebo	4 ECRC	OR 1,05 [IC 95% 0,53 a 2,07]; p = 0,9; I ² = 0%
Gan et al, 2017 ¹⁶	PAN (40.000 UI a 80.000 UI por refeição) vs placebo	5 ECRC	RR 1,17 [IC 95% 0,76 a 1,81]; I ² = 0%

Legenda: ECRC: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*; PAN = pancreatina; RR: risco relativo; vs: versus.
Fonte: Elaboração própria.

6.2.2.2.2. Pancreatina alta dose versus baixa dose (PICOS 2)

Ainda, somente o ECR conduzido por Toskes et al ⁴⁶ comparou baixa dose com alta dose de pancreatina, sendo observada similaridade no número de eventos em ambos os grupos (**Tabela 18**).

Tabela 18. Resultados para o desfecho de eventos adversos gerais

Estudo	Comparação	n	Tempo de seguimento	Medida de efeito (IC 95%), p
Ensaio clínico randomizado				
Toskes et al, 2011 ⁴⁶	1) Zenpep - Baixa dose – 5.000 UI 7 cápsulas/dia = 35.000 UI 2) Zenpep - Alta dose – 20.000 UI 7 cápsulas/dia = 140.000 UI 3) Placebo	1) 82 pacientes 2) 82 pacientes	18-22 dias	29 (39,19%) vs 31 (41,33%)

Legenda: UI: unidades internacionais; vs: versus.

Fonte: Elaboração própria.

6.3 Certeza das evidências

A certeza geral do conjunto das evidências foi avaliada utilizando a abordagem GRADE ⁸⁵, sendo conduzida para os seguintes desfechos comparando pancreatina com placebo (pergunta PICOS 1): coeficiente de absorção de gordura, excreção de gordura fecal, nitrogênio nas fezes, coeficiente de absorção de nitrogênio, peso fecal (gramas), diferença de peso médio, sobrevida global, melhora da dor/distensão abdominal, qualidade de vida e eventos adversos graves e gerais (**Quadro 18**).

Ao comparar pancreatina com placebo, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa para a maioria dos desfechos, incluindo coeficiente de absorção de gordura, excreção de gordura fecal, nitrogênio nas fezes, coeficiente de absorção de nitrogênio, melhora da dor/distensão abdominal, qualidade de vida e eventos adversos graves e gerais. Ainda, a confiança foi classificada como baixa para peso fecal (gramas), diferença de peso médio e sobrevida global. As principais causas de rebaixamento da certeza da evidência foram decorrentes do alto risco de viés, evidência indireta e inconsistência. Para todos os desfechos, exceto para sobrevida global e diferença de peso médio corporal, foi identificado alto risco de viés em no mínimo um estudo avaliado. Risco de viés alto ou moderado foi atribuído principalmente aos domínios de randomização, mensuração e reporte de resultado, e domínio suplementar sobre tempo de *washout* para estudos crossover. Em alguns desfechos, a certeza da evidência foi rebaixada por inconsistência, uma vez que as meta-análises apresentaram alta heterogeneidade, mesmo após a realização de análises de sensibilidade. Ainda, em todas as meta-análises, a certeza da evidência foi rebaixada por não estar diretamente relacionada à pergunta PICOS norteadora, dado que a maioria dos estudos não fizeram distinção entre pacientes com e sem esteatorreia.

Ao comparar diferentes doses de pancreatina (pergunta PICOS 2), a certeza da evidência foi classificada como moderada para IMC e eventos adversos graves, e como muito baixa para excreção de gordura fecal (**Quadro 19**). Em todas

as meta-análises, a certeza da evidência foi rebaixada devido à presença de alto risco de viés, principalmente nos domínios de randomização e reporte de resultados. A certeza da evidência gerada para o desfecho de excreção de gordura fecal também foi rebaixada devido à inconsistência e imprecisão.

Relatório preliminar

Quadro 18. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre pancreatina *versus* placebo para pacientes com IPE sem esteatorreia (**PICOS 1**)

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância do desfecho
Nº de estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pancreatina	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Coefficiente de absorção de gordura												
9	ECR	grave ^a	grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	246	243	-	DM 18.34 mais alto (13.24 mais alto para 23.45 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Excreção de gordura fecal												
9	ECR	grave ^a	grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	170	167	-	DM 21.63 menor (28.83 menor para 14.42 menor)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Nitrogênio nas fezes												
5	ECR	grave ^d	grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	117	108	-	DM 1.15 menor (1.92 menor para 0.39 menor)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Coefficiente de absorção de nitrogênio												
4	ECR	grave ^a	grave ^b	grave ^c	grave ^e	nenhum	170	170	-	DM 24.47 mais alto (0.48 menor para 49.41 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Peso fecal (gramas) em 24 horas												
6	ECR	grave ^d	não grave	grave ^c	não grave	nenhum	116	108	-	DM 176.31 gramas menor (243.75 menor para 108.26 menor)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Diferença de peso médio (Kg)												
8	ECR	grave ^a	não grave	grave ^c	não grave	nenhum	205	222	-	DM 1.31 Kg mais alto (0.23 mais alto para 2.39 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

ECR: ensaios clínicos randomizados; DM: Diferença média; IC: intervalo de confiança.

Explicação: a. Risco de viés moderado a alto atribuído principalmente ao domínio D1 (vieses do processo de randomização), D2 (cegamento dos participantes e provedores das intervenções) e D5 (reporte de resultado). b. Inconsistência alta mesmo após análises de sensibilidade. c. Evidência identificada não está diretamente relacionada à pergunta norteadora. d. Risco de viés moderado a alto atribuído principalmente ao domínio D1 (vieses do processo de randomização) e D2 (cegamento dos participantes e provedores das intervenções). e. Risco de viés

moderado a alto atribuído principalmente ao domínio D1 (vieses do processo de randomização) e D5 (relatório de resultado). f. Limites de IC cruzam o limite de nulidade e amplo. g. Risco de vies moderado a alto atribuído principalmente ao domínio D4 (mensuração do desfecho) e D5 (relatório de resultado). h. Risco de vies moderado a alto atribuído principalmente ao domínio D1 (vieses do processo de randomização, D4 (mensuração do desfecho) e D5 (relatório de resultado)).

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância do desfecho
Nº de estudos	Delimitação do estudo	Risco de vies	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pancreatina	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		

Melhora dor/distensão abdominal

4	ECR	grave ^f	grave ^b	grave ^c	grave ^e	nenhum	99/150 (66.0%)	96/152 (63.2%)	RR 1.03 (0.86 para 1.23)	19 mais por 1.000 (de 88 menos para 145 mais)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
---	-----	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------	----------------	----------------	------------------------------------	---------------------------------------------------------	---------------------	------------

Sobrevida global

3	ECR	não grave	não grave	grave ^c	grave ^e	nenhum	87	86	-	DMP 0.12 mais alto (0.46 menor para 0.7 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
---	-----	-----------	-----------	--------------------	--------------------	--------	----	----	---	--------------------------------------------------------------	---------------	---------

Qualidade de vida

5	ECR	grave ^f	grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	Não houve diferenças significativas entre os grupos comparados nos questionários aplicados			⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	-----	--------------------	--------------------	--------------------	-----------	--------	--------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	---------------------	---------

Evento adverso grave

3	ECR	grave ^g	não grave	grave ^c	grave ^e	nenhum	4/120 (3.3%)	3/124 (2.4%)	RR 1.39 (0.31 para 6.19)	9 mais por 1.000 (de 17 menos para 126 mais)	⊕○○○ Muito baixa	POUCO IMPORTANTE
---	-----	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	--------------	--------------	------------------------------------	--------------------------------------------------------	---------------------	------------------

Evento adverso geral

9	ECR	grave ^g	não grave	grave ^c	grave ^e	nenhum	129/354 (36.4%)	98/276 (35.5%)	RR 1.00 (0.86 para 1.16)	0 menos por 1.000 (de 50 menos para 57 mais)	⊕○○○ Muito baixa	POUCO IMPORTANTE
---	-----	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	-----------------	----------------	------------------------------------	--------------------------------------------------------	---------------------	------------------

ECR: ensaios clínicos randomizados; DM: Diferença média; IC: intervalo de confiança.

Explicação: a. Risco de vies moderado a alto atribuído principalmente ao domínio D1 (vieses do processo de randomização), D2 (cegação dos participantes e provedores das intervenções) e D5 (relatório de resultado). b. Inconsistência alta mesmo após análises de sensibilidade. c. Evidência identificada não está diretamente relacionada à pergunta norteadora. d. Risco de vies moderado a alto atribuído principalmente ao domínio D1 (vieses do processo de randomização) e D2 (cegação dos participantes e provedores das intervenções). e. Limites de IC cruzam o limite de nulidade e amplo. f. Risco de vies moderado a alto atribuído principalmente ao domínio D4 (mensuração do desfecho) e D5 (relatório de resultado). g. Risco de vies moderado a alto atribuído principalmente ao domínio D1 (vieses do processo de randomização, D4 (mensuração do desfecho) e D5 (relatório de resultado)).

Quadro 19. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre pancreatina alta dose *versus* baixa dose para pacientes com IPE (PICOS 2)

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância do desfecho
Nº de estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pancreatina alta dose	Pancreatina baixa dose	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Excreção de gordura fecal												
6	ECR	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	138	141	-	DM 3.53 menor (9.21 menor para 2.15 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
IMC												
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	-	-	-	Não houve diferença significativa entre os dois grupos.	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Eventos adversos graves												
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	2/82 (2.4%)	2/82 (2.4%)	não estimável		⊕⊕⊕○ Moderada	POUCO IMPORTANTE

ECR: ensaios clínicos randomizados; DM: Diferença média; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal.

Explicação: a. Risco de viés alto atribuído principalmente ao domínio D1 (vieses do processo de randomização), e D5 (reporte de resultado); b. Inconsistência alta mesmo após análises de sensibilidade. c. Limites de IC cruza o limite de nulidade

6.4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram elegíveis para este PTC, seis revisões sistemáticas com meta-análise (RSMA), 15 revisões sistemáticas qualitativas (RS) e 27 ensaios clínicos randomizados (ECR).

Para responder à PICOS 1, que objetivou avaliar se o tratamento com pancreatina é seguro e eficaz para indivíduos com IPE sem esteatorreia, foram considerados estudos em que a pancreatina em qualquer dose foi comparada ao placebo ou ausência de tratamento. Desta forma, foram incluídas 6 RSMA e 23 ECR. De forma similar ao encontrado nas RSMA, pancreatina apresentou resultados estatisticamente superiores ao placebo para os desfechos de coeficiente de absorção de gordura (diferença média, DM 18,34 [IC 95% 13,24 a 23,45], $p < 0,00001$, GRADE: muito baixa), redução da excreção de gordura nas fezes (DM -21,63 [IC 95% -28,83 a -14,42], $p < 0,00001$, GRADE: muito baixa), peso fecal em 24 horas (DM -186,31 [IC 95% -271,54 a -101,08], $p < 0,0001$, GRADE: baixa) e nitrogênio nas fezes (DM -1,15 [IC 95% -1,92 a -0,39], $p = 0,003$, GRADE: muito baixa). Somente para o desfecho coeficiente de absorção de nitrogênio (DM 24,47 [IC 95% -0,48 a 49,41], $p = 0,05$, GRADE: muito baixa), não houve diferença entre as tecnologias avaliadas. Em relação à melhora do estado nutricional, pancreatina foi estatisticamente superior ao placebo para o desfecho de mudança do peso corporal (DM 1,31 [IC 95% 0,23 a 2,39], $p = 0,02$, GRADE: baixa), não sendo evidenciada, porém, diferença entre as tecnologias quando considerados os desfechos de IMC, dosagem de vitaminas e glicemia. Para o desfecho de melhora da dor/distensão abdominal, somente em uma RSMA houve superioridade de pancreatina comparada ao placebo (GRADE: muito baixa). Da mesma forma, somente em uma RSMA que incluiu tanto ECR quanto estudos observacionais, foi demonstrada superioridade de pancreatina comparada ao placebo para o desfecho de sobrevida global, e, em apenas um ECR, pacientes expostos à pancreatina apresentaram resultados superiores àqueles não tratados para o desfecho de qualidade de vida. Não houve diferença entre pancreatina e placebo no único ECR que avaliou o desfecho de alteração do perfil lipídico. Quanto à segurança da terapia, não foi identificada diferença entre pancreatina e placebo para o desfecho de eventos adversos graves (RR 1,39 [IC 95% 0,31-6,19], $p = 0,67$, GRADE: muito baixa), bem como para o desfecho de eventos adversos gerais (RR 1,00 [IC 95% 0,86-1,16], $p = 0,99$, GRADE: muito baixa).

Nos estudos que avaliaram somente pacientes sem esteatorreia, não foi identificada diferença estatística entre pancreatina e placebo para os desfechos de excreção de gordura fecal, peso fecal, alteração do IMC, escore de dor entre as refeições, número de crises de dor, escore de dor subjetivo, bem-estar geral e consumo de analgésicos. Cabe destacar, entretanto, que as evidências que incluíram pacientes com IPE exclusivamente sem esteatorreia foram muito escassas, demonstrando haver grande fragilidade em considerar-se apenas os achados nesta população. Desta forma, optou-se por considerar estudos que avaliaram pacientes com IPE de forma geral, ponderando-se as evidências indiretas obtidas, devido às potenciais diferenças entre os pacientes com e sem esteatorreia.

Para responder à PICOS 2, que objetivou avaliar se o tratamento com pancreatina na dose de até 80.000 unidades por refeição é seguro e eficaz para indivíduos com IPE, quando comparado à pancreatina na dose de até 50.000 unidades por refeição, foram considerados os resultados de duas RSMA e seis ECR. Não foi identificada diferença de eficácia entre

as doses de pancreatina para os desfechos de melhora da esteatorreia, mudança no IMC e melhora da dor/distensão abdominal. Da mesma forma, não foi encontrada diferença entre as doses quando considerados os desfechos de evento adverso geral e grave. Entretanto, os estudos incluídos nesta análise foram bastante heterogêneos, incluindo pacientes com distintas características, bem como comparando diferentes doses de pancreatina, o que pode justificar os resultados encontrados. Desta forma, cabe ressaltar que altas doses de pancreatina podem ser benéficas para alguns pacientes.

7. ESTUDOS EXCLUÍDOS NA ELEGIBILIDADE COM JUSTIFICATIVAS

Quadro 20. ESTUDOS EXCLUÍDOS NA ELEGIBILIDADE COM JUSTIFICATIVAS

N	Primeiro autor e ano	Título	Motivo de exclusão
1	Ambrecht, 1986	Enzyme substitution in chronic pancreatitis: effects on clinical and functional parameters and on the hydrogen (H ₂) breath test. Doi: 10.3109/00365528609091894	Desenho de estudo
2	Barkin, 2022	Impact of Pancrelipase on Stool Frequency and Consistency in Patients with Exocrine Pancreatic Insufficiency Due to Chronic Pancreatitis or Pancreatic Surgery: Analysis of Randomized Trial Patient- Reported Daily Symptoms. Doi: 10.14309/01.ajg.0000856688.85110.1c	Tipo de publicação
3	Bodhani, 2012	Retrospective subgroup analysis to assess the efficacy and safety of pancrelipase/pancreatin (creon [®]) in patients with exocrine pancreatic insufficiency (EPI) and a medical history of diabetes mellitus. Doi: 10.1038/ajg.2012.269	Tipo de publicação
4	Bosch, 2023	Pancreatic Enzyme Replacement Therapy After Pancreatoduodenectomy; Are Patients Treated Adequately? Doi: 10.1016/j.clnesp.2022.09.544	Tipo de publicação
5	Brown, 1997	Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis.	Tipo de publicação
6	De la Iglesia-Garcia, 2021	Open label, randomized, crossover clinical trial to assess the efficacy of increasing doses of pancreatic enzymes, with or without inhibition of gastric acid secretion, in patients with pancreatic exocrine insufficiency secondary to chronic pancreatitis. Doi: 10.1002/ueg2.12144	Tipo de publicação
7	Ewald, 2013	Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) - Are we neglecting an important disease? Doi: 10.1016/j.ejim.2012.12.017	Desfecho
8	Gubergrits, 2011	A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. Doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04631.x	Comparador
9	Hall, 2023a	Pancreatic Exocrine Insufficiency after Oesophagogastric Resection: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. Doi: 10.1093/bjs/znad348.214	Tipo de publicação
10	Hall, 2023b	Pancreatic Exocrine Insufficiency after Bariatric Metabolic Surgery: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. Doi: 10.1093/bjs/znad348.007	Tipo de publicação
11	Halm, 1999	A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency. Doi: 10.1046/j.1365-2036.1999.00566.	Comparador
12	Huang, 2019	Exocrine Pancreatic Insufficiency Following Acute Pancreatitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Doi: 10.1007/s10620-019-05568-9	Desfecho
13	Huang, 2016	Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: Systematic review and meta-analysis. Doi: 10.1097/MPA.000000000000071	Tipo de publicação
14	Huddy, 2013	Exocrine pancreatic insufficiency following esophagectomy. Doi: 10.1111/dote.12004	Desenho de estudo
15	Jansen, 1989	Effect of pancreatic enzyme supplementation on postprandial plasma cholecystokinin secretion in patients with pancreatic insufficiency. Doi: 10.1016/0167-0115(89)90181-x	Desenho de estudo

16	Keehn, 2019	Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in the treatment of pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic surgery, a systematic review. Doi: 10.1007/s00464-019-06704-2	Tipo de publicação
17	Khaw, 2022	Incidence, Diagnosis and Management of Malabsorption Following Oesophagectomy: a Systematic Review. Doi: 10.1007/s11605-022-05323-y	População
18	Kim, 2019	THE EFFECTS OF HIGH DOSE PANCREATIC ENZYME REPLACEMENT THERAPY ON BODY WEIGHT, NUTRITIONAL ASSESSMENT AND QUALITY OF LIFE AFTER PANCREATODUODENECTOMY. Doi: 10.1016/S0016-5085(19)40593-3	Tipo de publicação
19	Kim, 2019	Effects of High-Dose Pancreatic Enzyme Replacement Therapy on Body Weight, Nutritional Status, and Quality of Life after Pancreaticoduodenectomy. Doi: 10.1016/j.hpb.2019.10.1631	Tipo de publicação
20	Klassen, 2024	Dose optimization of pancreatic enzyme replacement therapy is essential to mitigate muscle loss in patients with advanced pancreatic cancer and exocrine pancreatic insufficiency. Doi: 10.1016/j.clnu.2024.06.037	Desenho de estudo
21	Kovacheva-Slavova, 2018	Nutritional deficiencies distribution in asymptomatic patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis.	Tipo de publicação
22	Lamers, 1987	[Pancreatic enzyme preparations].	Desenho de estudo
23	Lankisch, 1984	[Therapy of exocrine pancreatic insufficiency]. Doi: 10.1055/s-2008-1069262	Desenho de estudo
24	Lewis, 2024	Glycemic Variability Assessment in Newly Treated Exocrine Pancreatic Insufficiency with Type 1 Diabetes. Doi: 10.1177/19322968221108414	Desenho de estudo
25	Madro, 2020	Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Causes, Assessment Methods, and Therapeutic Management. Doi: 10.1155/2020/8875487	Desfecho
26	Malesci, 1994	New enteric-coated high-lipase pancreatic extract in the treatment of pancreatic steatorrhea. Doi: 10.1097/00004836-199401000-00009	Desenho de estudo
27	Marotta, 1989	Pancreatic enzyme replacement therapy. Importance of gastric acid secretion, H2-antagonists, and enteric coating. Doi: 10.1007/bf01536271	Desenho de estudo
28	Marra-López, 2013	Pancreatic enzyme replacement therapy in exocrine pancreatic insufficiency: Evaluation of dosage and adjust dosage effect.	Desenho de estudo
29	Mizushima, 2004	Pancreatic enzyme supplement improves dysmotility in chronic pancreatitis patients. Doi: 10.1111/j.1440-1746.2004.03429.x	Desenho de estudo
30	Mohan, 1998	Oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis. Doi: 10.1007/bf02787526	Desenho de estudo
31	Moore, 2021	Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatectomy for Malignancy: Systematic Review and Optimal Management Recommendations. Doi: 10.1007/s11605-020-04883-1	Desfecho
32	Morawski, 2012	Cost-effectiveness analysis of pancreatin minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. Doi: 10.3111/13696998.2012.737882	Desfecho
33	Mössner, 1993	Is there a place for pancreatic enzymes in the treatment of pain in chronic pancreatitis? Doi: 10.1159/000201101	Desenho de estudo
34	Mössner, 1999	Palliation of pain in chronic pancreatitis. Use of enzymes. Doi: 10.1016/s0039-6109(05)70048-7	Desenho de estudo
35	Mössner, 2010	Pancreatic enzyme therapy. Doi: 10.3238/arztebl.2011.0578	Desenho de estudo
36	MJ McMahon, 1991	Enteric coated microspheres of pancreatin (creon) in the treatment of pain associated with chronic pancreatitis: a double blind randomised placebo controlled crossover study.	Tipo de publicação
37	Pap, 1990	[Requirements for successful pancreatic enzyme replacement therapy (comparative study of Kreon and Panpur)].	Desfecho
38	Pap, 1997	[Treatment of pancreatic insufficiency with a preparation containing high lipase activity].	Comparador
39	Pollack, 2011	No effect of drugs that reduce gastric acid production on the efficacy of creon® in randomized trials of patients with exocrine pancreatic insufficiency. Doi: 10.1097/MPA.0b013e318232ea83	Tipo de publicação
40	Pollack, 2011	No effect of drugs reducing gastric acid production on the efficacy of pancrelipase delayed-release capsules (CREON®) in randomized trials of patients with exocrine pancreatic insufficiency. Doi: 10.1038/ajg.2011.336_3	Tipo de publicação

41	Ramesh, 2011	Pancreatin (Creon) for pancreatic exocrine insufficiency (PEI) due to chronic pancreatitis (CP): A 7-day, double-blind (DB), multicentre trial in India with a 51-week, open-label extension (OLE). Doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06898.x	Tipo de publicação
42	Ramesh, 2013	A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. DOI: 10.1016/j.pan.2013.01.009	Comparador
43	Rizwan, 2011	Use of a mutilumen catheter to assess the bioavailability of an enteric-coated high-buffered pancrelipase formulation in patients with exocrine pancreatic insufficiency.	Desfecho
44	Roberts, 2017	Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periampullary malignancy. Doi: 10.1016/j.hpb.2017.05.009	Desenho de estudo
45	Sadiq, 2020	Clinical review of acute, recurrent, and chronic pancreatitis: Recent updates of 2013-2019 literature. Doi: 10.4103/jpbs.JPBS_313_19	Desfecho
46	Saito, 2017	A multicenter, open-label, randomized controlled trial of pancreatic enzyme replacement therapy in unresectable pancreatic cancer.	Tipo de publicação
47	Seiler, 2012	A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pancreatin 25,000 minimicrospheres for pancreatic exocrine insufficiency after major pancreatic resection.	Tipo de publicação
48	Takács, 1996	[Studying the effect of enzyme replacement in chronic pancreatitis].	Comparador
49	Talukdar, 2017	Pancreatic Exocrine Insufficiency in Type 1 and 2 Diabetes: Therapeutic Implications.	Desenho de estudo
50	Terioshyn, 2014	Treatment of chronic pancreatitis (CP) on the background of non-alcoholic steatohepatitis (NASH).	Tipo de publicação
51	Thogari, 2019	Assessment of Exocrine Function of Pancreas Following Pancreaticoduodenectomy. Doi: 10.1007/s13193-019-00901-0	Desenho de estudo
52	Toskes, 2010	A randomized, double-blind, dose-response control, crossover study of 2 doses of EUR-1008 (ZENPEP) in chronic pancreatitis (CP) patients with exocrine pancreatic insufficiency (EPI). Doi: 10.1097/MPA.0b013e3181f73ec0	Tipo de publicação
53	Toskes, 2010	Safety and efficacy of immediate-release pancrelipase, viokase®16, with proton pump inhibitor therapy for correction of steatorrhea in patients with chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency.	Tipo de publicação
54	Toskes, 2010	A randomized, double-blind, dose-response control, crossover study of two doses of eur-1008 (Zenpep) in Chronic Pancreatitis (CP) patients with Exocrine Pancreatic Insufficiency (EPI).	Tipo de publicação
55	Trifan, 2001	Pancreatic enzymes replacement therapy in chronic pancreatitis: an update.	Desenho de estudo
56	Van Hoozen, 1997	Efficacy of enzyme supplementation after surgery for chronic pancreatitis. Doi: 10.1097/00006676-199703000-00010	Desenho de estudo
57	Whitcomb, 2010	Effect of underlying disease type on efficacy and safety of pancrelipase delayed-release capsules (creon®) in a randomized trial of patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. Doi: 10.1038/ajg.2010.320-3	Desenho de estudo
58	Whitcomb, 2011	Pancrelipase delayed-release capsules for the treatment of pancreatic insufficiency.	Desenho de estudo
59	Whitcomb, 2016	Efficacy and Safety of Pancrelipase/Pancreatin in Patients with Exocrine Pancreatic Insufficiency and a Medical History of Diabetes Mellitus Doi: 10.1097/mpa.0000000000000514	Desenho de estudo
60	Whitcomb, 2011	Erratum: Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial (Am J Gastroenterol (2010) 105 (2276-2286) DOI:10.1038/ajg.2010.201). Doi: 10.1038/ajg.2011.151	Tipo de publicação
61	Whitcomb, 2010	Effect of underlying disease type on efficacy of creon® in a randomized trial of patients with exocrine pancreatic insufficiency (EPI) due to chronic pancreatitis (CP) or pancreatic surgery (PS). Doi: 10.1097/MPA.0b013e3181f73ec0	Tipo de publicação
62	Whitcomb, 2009	Pancrelipase delayed-release capsules (creon®) for pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis (CP) or pancreatic surgery (PS). Doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bc48fa	Tipo de publicação
63	Whitcomb, 2010	Significant weight gain after long-term treatment with creon® in patients with exocrine pancreatic insufficiency (EPI) due to chronic pancreatitis (CP) or pancreatic surgery (PS), despite previous oral enzyme therapy. Doi: 10.1097/MPA.0b013e3181f73ec0	Tipo de publicação

64	Whitcomb, 2010	Significant weight gain after long-term treatment with CREON in Chronic Pancreatitis (CP) or Pancreatic Surgery (PS) Patients with Exocrine Pancreatic Insufficiency (EPI), despite previous oral enzyme therapy. Doi: 10.1159/000314328	Tipo de publicação
65	Widodo, 2018	Pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) in children with persistent diarrhea: avoidance of elemental diet need, accessibility and costs. Doi: 10.6133/apjcn.082017.05	População
66	Wier, 2011	Pancreatic enzyme supplementation. Doi: 10.1097/MOP.0b013e32834a1b33	Desenho de estudo
67	Windsor, 2017	Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: A long way to go. Doi: 10.1136/gutjnl-2016-313455	Desenho de estudo
68	Winstead, 2009	Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis--a review. Doi: 10.1159/000212086	Desenho de estudo
69	Worning, 1980	The effect of enzyme substitution in patients with pancreatic insufficiency. Doi: 10.3109/00365528009182212	Desenho de estudo
70	Worning, 1986	Exocrine pancreatic substitution: facts and controversies. Doi: 10.3109/00365528609091893	Intervenção
71	Xia, 2017	Pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic heart failure and its possible association with appetite loss. Doi: 10.1371/journal.pone.0187804	Desfecho
72	Yoosuf, 2023	Pancreatic enzyme supplementation versus placebo for improvement of gastrointestinal symptoms in non-responsive celiac disease: A cross-over randomized controlled trial. Doi: 10.3389/fmed.2022.1001879	População
73	Zdenkowski, 2016	Treatment of pancreatic insufficiency using creon in patients with advanced pancreatic cancer: A pilot study. Doi: 10.1007/s00520-016-3209-z	Tipo de publicação

8. REFERÊNCIAS

1. Kadaj-Lipka Roland and Rydzewska G. Exocrine pancreatic insufficiency and causes of abdominal symptoms in diabetes patients. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny* [Internet]. 2020;15(4):289–93. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5114/pg.2020.101556>
2. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;129–39.
3. Karpińska M, Czauderna M. Pancreas—its functions, disorders, and physiological impact on the mammals' organism. *Front Physiol*. 2022;317.
4. Hart PA, Conwell DL. Chronic pancreatitis: managing a difficult disease. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(1):49.
5. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175–84.
6. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, Roberts KJ, McGeeney L, Duggan SN, et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8(1):e000643.
7. Roeyen G, Berrevoet F, Borbath I, Geboes K, Peeters M, Topal B, et al. Expert opinion on management of pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer. *ESMO Open*. 2022;7(1):100386.
8. Abbott. CREON® (pancreatina) . Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. 2018;

9. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [citado 8 de dezembro de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
11. Ministério da Saúde. BRASIL. PORTARIA Nº 112, DE 4 DE FEVEREIRO DE 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Pancreática Exócrina. Brasil; 2016 p. 13.
12. Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R, Cotton PB. Pancreatic Enzyme Supplements Are Not Effective for Relieving Abdominal Pain in Patients with Chronic Pancreatitis: Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. 2016;2016:8541839.
13. Ammar K, Leeds JS, Ratnayake CB, Sen G, French JJ, Nayar M, et al. Impact of pancreatic enzyme replacement therapy on short- and long-term outcomes in advanced pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. 2021;15(8):941–8.
14. de la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, Baston-Rey I, Gonzalez-Lopez J, Prada-Ramallal G, et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. 2017;66(8):1354–5.
15. Iglesia D, Avci B, Kiriukova M, Panic N, Bozhychko M, ru V, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. 2020;8(9):1115–25.
16. Gan C, Chen YH, Liu L, Gao JH, Tong H, Tang CW, et al. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta-analysis. 2017;8(55):94920–31.
17. Shafiq N, Rana S, Bhasin D, hi P, Srivastava P, Sehmy SS, et al. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. 2009;(4):Cd006302.
18. Blonk L, Wierdsma NJ, Jansma EP, Kazemier G, van der Peet DL, Straatman J. Exocrine pancreatic insufficiency after esophagectomy: a systematic review of literature. 2021;34(12).
19. Kocher HM, Kadaba R. Chronic pancreatitis. 2011;2011.
20. Kocher HM, Froeling FE. Chronic pancreatitis. 2008;2008.
21. ers A, Donaldson F, Brown H, McKenzie C, Pendharkar S. The Impact of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy on Patients With Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: A Systematic Review and Narrative Synthesis. 2022;51(5):405–14.

22. Layer P, Kashirskaya N, Gubergits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. 2019;25(20):2430–41.
23. Lewis DM. A Systematic Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency Prevalence and Treatment in Type 1 and Type 2 Diabetes. 2023;
24. Paisley P, Kinsella J. Pharmacological management of pain in chronic pancreatitis. 2014;59(1):71–9.
25. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Quintana Diez PM. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. 2017;23(39):7059–76.
26. Straatman J, Wiegel J, van der Wielen N, Jansma EP, Cuesta MA, van der Peet DL. Systematic Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency after Gastrectomy for Cancer. 2017;34(5):364–70.
27. Taylor JR, Gardner TB, Waljee AK, Dimagno MJ, Schoenfeld PS. Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency. 2010;31(1):57–72.
28. Waljee AK, Dimagno MJ, Wu BU, Schoenfeld PS, Conwell DL. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis. 2009;29(3):235–46.
29. Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, Tytgat GN, van Leeuwen DJ. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. 1998;42(1):92–6.
30. Graham DY. An enteric-coated pancreatic enzyme preparation that works. 1979;24(12):906–9.
31. Opekun Jr. AR, Sutton Jr. FM, Graham DY. Lack of dose-response with Pancrease MT for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in adults. 1997;11(5):981–6.
32. Ewald N, Bretzel RG, Fantus IG, Hollenhorst M, Kloer HU, Hardt PD. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial. 2007;23(5):386–91.
33. Farkas G, Takács T, Baradnay G, Szász Z. [Effect of pancreatin replacement on pancreatic function in the postoperative period after pancreatic surgery]. 1999;140(49):2751–4.
34. Halgreen H, Pedersen NT, Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. 1986;21(1):104–8.
35. Catarci M, Berl, a M, Grassi GB, Masedu F, Guadagni S. Pancreatic enzyme supplementation after gastrectomy for gastric cancer: a randomized controlled trial. 2018;21(3):542–51.

36. Kim H, Yoon YS, Han Y, Kwon W, Kim SW, Han HS, et al. Effects of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy on Body Weight and Nutritional Assessments After Pancreatoduodenectomy in a Randomized Trial. 2020;18(4):926-934.e4.
37. Jørgensen BB, Pedersen NT, Worning H. Monitoring the effect of substitution therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency. 1991;26(3):321–6.
38. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. 1983;28(2):97–102.
39. Kahl S, Schütte K, Glasbrenner B, Mayerle J, Simon P, Henniges F, et al. The effect of oral pancreatic enzyme supplementation on the course and outcome of acute pancreatitis: a randomized, double-blind parallel-group study. 2014;15(2):165–74.
40. Mössner J, Secknus R, Meyer J, Niederau C, Adler G. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial. 1992;53(1):54–66.
41. Neoptolemos JP, Ghaneh P, Andrén-S, berg A, Bramhall S, Patankar R, et al. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of high vs standard dose pancreatin. 1999;25(3):171–80.
42. Zdenkowski N, Radvan G, Pugliese L, Charlton J, Oldmeadow C, Fraser A, et al. Treatment of pancreatic insufficiency using pancreatic extract in patients with advanced pancreatic cancer: a pilot study (PICNIC). 2017;25(6):1963–71.
43. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malecka-Panas E, Gubergrits N, Shen Y, et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. 2010;105(10):2276–86.
44. Woo SM, Joo J, Kim SY, Park SJ, Han SS, Kim TH, et al. Efficacy of pancreatic exocrine replacement therapy for patients with unresectable pancreatic cancer in a randomized trial. 2016;16(6):1099–105.
45. Vecht J, Symersky T, Lamers CB, Masclee AA. Efficacy of lower than standard doses of pancreatic enzyme supplementation therapy during acid inhibition in patients with pancreatic exocrine insufficiency. 2006;40(8):721–5.
46. Toskes PP, Secci A, Thieroff-Ekerdt R. Efficacy of a novel pancreatic enzyme product, EUR-1008 (Zenpep), in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. 2011;40(3):376–82.
47. Safdi M, Bekal PK, Martin S, Saeed ZA, Burton F, Toskes PP. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. 2006;33(2):156–62.

48. Saito T, Nakai Y, Isayama H, Hirano K, Ishigaki K, Hakuta R, et al. A Multicenter Open-Label Randomized Controlled Trial of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Unresectable Pancreatic Cancer. 2018;47(7):800–6.
49. Seiler CM, Izbicki J, Varga-Szabó L, Czako L, Fiók J, Sperti C, et al. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension. 2013;37(7):691–702.
50. Thorat V, Reddy N, Bhatia S, Bapaye A, Rajkumar JS, Kini DD, et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis--a double-blind, placebo-controlled study. 2012;36(5):426–36.
51. Paris JC. A multicentre double-blind placebo-controlled study of the effect of a pancreatic enzyme formulation (Panzytrat® 25 000) on impaired lipid digestion in adults with chronic pancreatitis. *Drug Investig.* 1993;5:229–37.
52. DELCHIER J, Vidon N, GIRARDIN MS, SOULE J, Moulin C, Huchet B, et al. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency: comparison of two pancreatic enzyme preparations. *Aliment Pharmacol Ther.* 1991;5(4):365–78.
53. Dutta SK, Rubin J, Harvey J. Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of a pH-sensitive enteric coated pancreatic enzyme preparation with conventional pancreatic enzyme therapy in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterology.* 1983;84(3).
54. Malesci A, Mariani A, Mezzi G, Bocchia P, Basilico M. New enteric-coated high-lipase pancreatic extract in the treatment of pancreatic steatorrhea. *J Clin Gastroenterol.* 1994;18(1).
55. O’Keefe SJ, Cariem AK, Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. 2001;32(4):319–23.
56. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 1ª edição. Brasília - DF; 2014. 1–74 p.
57. Morawski JH, Prüfert A, Van Engen A, Foerster D, Sander-Struckmeier S, Małecka-Panas E, et al. Cost-effectiveness analysis of pancreatin minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *J Med Econ [Internet].* novembro de 2012 [citado 4 de fevereiro de 2024];15(SUPPL. 1):15–25. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3111/13696998.2012.737882>
58. MS. Relatório uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde. 2022;

59. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
60. Projeções da população brasileira. IBGE. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>.
61. IHME. Global Burden of Disease (GBD) Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>. 2020.
62. Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA, Chari ST. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. 2011;106(12):2192–9.
63. Galvão-Alves J. II Diretriz Brasileira em Pancreatite Crônica e Artigos Comentados. GED gastroenterol endosc dig. 2017;1–66.
64. Anvisa. 1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 06 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=C50&fasesEstudo=3,4&situacoesEstudo=2,4,3>. 2024.
65. 2. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 06 de fevereiro de 2024. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?cond=HER2-positive%20Breast%20Cancer&aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int&studyComp=2019-01-01_.
66. 4. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em 02 de janeiro de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
67. ANMAT. ANMAT - Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disponível em: <https://www.argentina.gob.ar/anmat>.
68. CADTH. CADTH (Canadian Agency for drugs and technologies in health). Disponível em: <https://www.cadth.ca/>.
69. NICE. Nivolumab for adjuvant treatment of resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta746>. 2021.
70. NICE. Pancreatitis. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng104/resources/pancreatitis-pdf-66141537952453>. 2018.
71. NICE. Pancreatic cancer. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs177/resources/pancreatic-cancer-pdf-75545665946053>. 2018.

72. PBAC. Creon. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/13470Y-8021E-9227P>. 2023.
73. SMC. Creon. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/creon-micro-creon-abbreviatedsubmission-14104/>. 2004.
74. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes Metodológicas elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Ministério da Saúde; 2012;
75. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2014;
76. Higgins J Chandler J Cumpston M Li T Page M et al TJ. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Handbook. 2021.
77. McInnes MDF, Moher D, Thoms BD, McGrath TA, Bossuyt PM, Clifford T, et al. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies The PRISMA-DTA Statement. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2018;319(4).
78. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, The BMJ. 2021.
79. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Pancreática Exócrina. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2016/pcdt_insuficienciapancreaticaexocrina-fev2016.pdf. 2016.
80. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration. 2011;
81. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.
82. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. 28 de agosto de 2019;366:l4898. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898.abstract>
83. Julian PT Higgins, Tianjing Li, Jonathan Sterne. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) Additional considerations for crossover trials. 2021;
84. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2019.

85. MS. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. 2014;
86. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014 [citado 22 de julho de 2024];2ª edição. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
87. Em 2022, expectativa de vida era de 75,5 anos | Agência de Notícias [Internet]. [citado 31 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/38455-em-2022-expectativa-de-vida-era-de-75-5-anos>
88. Olesen SS, Mortensen LH, Zinck E, Becker U, Drewes AM, Nøjgaard C, et al. Time trends in incidence and prevalence of chronic pancreatitis: A 25-year population-based nationwide study. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(1).
89. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. Em: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 2019.
90. Chinn S. A simple method for converting an odds ratio to effect size for use in meta-analysis. *Stat Med.* 2000;19(22).
91. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade. 2022.
92. Morawski JH, Prüfert A, van Engen A, Foerster D, Sander-Struckmeier S, Małecká-Panas E, et al. Cost-effectiveness analysis of pancreatin minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *J Med Econ* [Internet]. 1º de novembro de 2012;15(sup1):15–25. Disponível em: <https://doi.org/10.3111/13696998.2012.737882>
93. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 1º de dezembro de 2021 [citado 23 de junho de 2023];19(1):1–7. Disponível em: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-021-01671-6>
94. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas [Internet]. 2023 [citado 4 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas.pdf
95. Poulouse BK, Speroff T, Holzman MD. Optimizing Choledocholithiasis Management: A Cost-effectiveness Analysis. *Archives of Surgery* [Internet]. 1º de janeiro de 2007 [citado 4 de fevereiro de 2024];142(1):43–8. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/399595>
96. Bell CM, Chapman RH, Stone PW, Sandberg EA, Neumann PJ. An Off-the-Shelf Help List. <http://dx.doi.org/10.1177/0272989X0102100404> [Internet]. 1º de agosto de 2001 [citado 4 de fevereiro de 2024];21(4):288–94. Disponível em:

https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X0102100404?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed

97. BRASIL. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz [Internet]. Brasília; 2018 [citado 16 de novembro de 2022]. Disponível em:
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
98. MS. Diretrizes metodológicas - Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf. 2012.
99. Kunovský L, Dítě P, Jabandžiev P, Eid M, Poredská K, Vaculová J, et al. Causes of exocrine pancreatic insufficiency other than chronic pancreatitis. Vol. 10, Journal of Clinical Medicine. 2021.

MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade

Ampliação de uso da pancreatina para o tratamento de pacientes com insuficiência pancreática exócrina

Relatório Preliminar

Brasília - DF

2023

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da ampliação de uso da pancreatina para o tratamento de reposição enzimática de pacientes com insuficiência pancreática exócrina (IPE), no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de IPE. A avaliação econômica foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) da Universidade Federal do Paraná (UFPR) juntamente com a Secretaria- Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores deste documento declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação econômica (AE) para estimar a relação de custo-efetividade incremental do uso de terapia de reposição enzimática (TRE) (pancreatina nas doses de 10.000 a 50.000 UI por refeição) em pacientes com insuficiência pancreática exócrina (IPE) sem esteatorreia em comparação com placebo, considerando haver diferença de eficácia entre as tecnologias avaliadas, conforme relatado no material suplementar 1.

Uma segunda AE foi conduzida por meio de análise de custo-minimização para comparar pancreatina em alta dose (até 80.000 UI) com dose padrão (entre 10.000 e 50.000 UI por refeição) no tratamento de pacientes com IPE a serem contemplados no PCDT, considerando-se que não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos de eficácia entre as diferentes doses, como relatado no material suplementar 1).

Para as análises, foi elaborado um modelo econômico (análise de custo-efetividade [ACE], análise de custo-utilidade [ACU] e análise de custo-minimização [ACM]) no *software* Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS) ⁸⁶. Adicionalmente, visando garantir a transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022* (2). Os principais aspectos da análise estão sumarizados no **Quadro 21**.

Quadro 21. Características do modelo da avaliação econômica

Análise	Análise 1	Análise 2
População-alvo	Indivíduos com IPE sem esteatorreia	Indivíduos com IPE (com e sem esteatorreia)
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Tratamento de reposição enzimática (pancreatina nas doses de 10.000 a 50.000 UI)	Dose elevada: Tratamento de reposição enzimática (pancreatina nas doses de >50.000 a 80.000 UI)
Comparador	Placebo (ausência de tratamento)	Dose padrão: Tratamento de reposição enzimática (pancreatina nas doses de 10.000 a 50.000 UI)
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (20 anos)	<i>Lifetime</i> (20 anos)
Medidas de efetividade	- IPE controlada - Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos médicos diretos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)	Real (R\$)
Taxa de desconto	5%	5%
Modelo escolhido	Modelo de Markov	Não se aplica
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis – PSA</i>).	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis – PSA</i>).

Fonte: elaboração própria

Legenda: IPE: insuficiência pancreática exócrina.

4. MÉTODOS

4.1. Plano da avaliação econômica em saúde

O modelo aqui apresentado não teve um protocolo disponibilizado a priori.

4.2. População de estudo

Para a análise 1, a população considerada para os cálculos dos custos e desfechos desta avaliação econômica foram pacientes com IPE sem esteatorreia, enquanto, para a análise 2, foram pacientes com IPE (com e sem esteatorreia).

4.3. Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.4. Intervenção

A intervenção avaliada na análise 1 foi tratamento de reposição enzimática (pancreatina nas doses de 10.000 a 50.000 UI). Cabe destacar que esta tecnologia já é disponibilizada no âmbito do SUS para o tratamento de pacientes com IPE com esteatorreia ¹¹. Adicionalmente, para a análise 2, considerou-se como intervenção pancreatina em altas doses (de >50.000 até 80.000 UI por refeição).

4.5. Comparador

O comparador da análise 1 foi placebo (ausência de tratamento), uma vez que atualmente não há outro tratamento ativo para pacientes com IPE sem esteatorreia incorporado ao SUS e indicado no PCDT vigente ⁷⁹, enquanto, para a análise 2, o comparador foi pancreatina nas doses atualmente disponíveis no SUS (até 50.000 UI por refeição).

4.6. Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

O horizonte temporal adotado para o modelo foi da vida toda (*lifetime*) (20 anos). A escolha baseou-se na expectativa de vida da população brasileira divulgada em 2022 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), que era de 75,5 anos ⁸⁷ e com base no fato da pancreatite crônica (principal causa de IPE) ser comumente diagnosticada próximo aos 55 anos ⁸⁸. Por se tratar de um período longo, foi aplicada uma taxa de desconto para custos e desfechos de 5%, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de AE do MS ⁸⁶. O modelo teve ciclos semestrais, excetuando-

se o primeiro ciclo, que teve duração de duas semanas, correspondente à probabilidade de controle da doença após início do tratamento com pancreatina ou cuidados usuais.

4.7 Racional e descrição do modelo

Para a Análise 1, foi elaborado um modelo de Markov. Assim, o paciente diagnosticado com IPE sem esteatorreia receberá o tratamento com pancreatina e entrará no modelo no estado de saúde de “IPE não controlada”, podendo migrar para o estado de saúde de “IPE controlada”, ou “morte”. Ainda, o paciente com IPE controlada pode evoluir a óbito, de acordo com a expectativa de vida. Além disso, o paciente com IPE controlada não retorna ao estado de IPE não controlada (**Figura 14**).

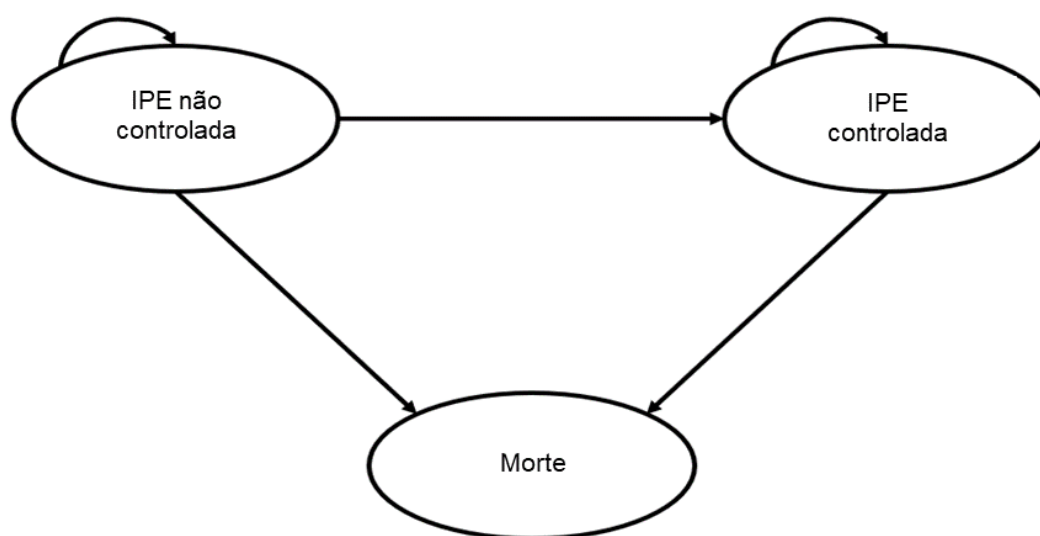


Figura 14. Modelo conceitual dos estados transicionais de Markov.

Fonte: elaboração própria

Legenda: IPE: insuficiência pancreática exócrina.

A seguir, são apresentadas as probabilidades de transição utilizadas no modelo (**Quadro 22** Erro! Fonte de referência não encontrada.) calculadas pelos autores de uma avaliação econômica da pancreatina em pacientes com IPE devido à pancreatite crônica⁵⁷. É importante salientar que foram utilizados os dados deste modelo devido à escassez e/ou heterogeneidade de dados disponíveis na literatura. Os dados para a melhora da esteatorreia foram derivados da meta-análise conduzida pelo NATS para o desfecho coeficiente de absorção de gordura (diferença média 18,34 [IC 95% 13,24 a 23,45], $p < 0,00001$). O dado da meta-análise foi convertido em diferença média padronizada, e em seguida em *odds ratio* 89,90.

Quadro 22. Características do modelo da avaliação econômica

Parâmetros	Valor utilizado	Distribuição	Referência
Probabilidade do paciente com IPE não controlada migrar para IPE controlada – sem tratamento (PRIMEIRO CICLO)	0,18*	Beta	Meta-análise
Probabilidade do paciente com IPE não controlada migrar para IPE controlada – pancreatina - (A PARTIR DO SEGUNDO CICLO)	0,0000	Beta	Morawski <i>et al</i> , 2012 ⁵⁷
Probabilidade do paciente com IPE não controlada migrar para IPE controlada – com tratamento	0,69	Beta	Morawski <i>et al</i> , 2012 ⁵⁷
Probabilidade do paciente com IPE não controlada migrar para IPE controlada – pancreatina - (A PARTIR DO SEGUNDO CICLO)	0,35	Beta	Morawski <i>et al</i> , 2012 ⁵⁷
Probabilidade do paciente com IPE controlada permanecer neste estado	1,0000	Beta	Morawski <i>et al</i> , 2012 ⁵⁷
Probabilidade de óbito para pacientes com IPE não controlada	0,0060	Beta	Morawski <i>et al</i> , 2012 ⁵⁷
Probabilidade de mortalidade de paciente com IPE não controlada em 5 anos	0,0161	Beta	Morawski <i>et al</i> , 2012 ⁵⁷
Probabilidade de mortalidade de paciente com IPE não controlada em 10 anos	0,0351	Beta	Morawski <i>et al</i> , 2012 ⁵⁷
Probabilidade de mortalidade de paciente com IPE não controlada em 15 anos	0,0580	Beta	Morawski <i>et al</i> , 2012 ⁵⁷
Probabilidade de mortalidade de paciente com IPE não controlada em 20 anos	0,0765	Beta	Morawski <i>et al</i> , 2012 ⁵⁷

Fonte: elaboração própria

Legenda: IPE: insuficiência pancreática exócrina; TRE: terapia de reposição enzimática.

Nota: * valor estimado com base na conversão da diferença média padronizada da meta-análise realizada neste relatório em *odds ratio* e com base no valor do grupo TRE.

Para o grupo de indivíduos com a doença controlada, na probabilidade de óbito por ciclo, foi considerado o risco de morte por outras causas, com base nos dados da Tábua de mortalidade do IBGE ⁹¹.

4.8 Desfechos em saúde

Na análise 1, os desfechos considerados para avaliação da efetividade das tecnologias foram: ano de vida ajustado pela qualidade (QALY), estimado a partir da qualidade de vida (utilidade); e IPE controlada, estabelecida como tendo coeficiente absorção de gordura acima de 80%, enquanto IPE não controlada representa valor inferior a 80%, conforme relatado por Morawski (2012) ⁹². Para esta análise, o resultado é apresentado como a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) e a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), respectivamente, sendo ambos estimados pela diferença entre os custos e desfechos das intervenções.

As utilidades para cada estado foram extraídas de estudos da literatura, conforme apresentado no **Quadro 23** a seguir. Assumiu-se que as utilidades do estado de saúde eram independentes de tempo e estas foram aplicadas aos pacientes em cada ciclo e em cada estado de saúde ao longo do horizonte temporal do modelo. Posteriormente, os valores de utilidade foram ajustados para a realidade brasileira, considerando a utilidade média da população brasileira de 50-59 anos de idade (assumiu-se essa faixa com base na idade média dos pacientes incluídos nos estudos elegíveis da revisão

sistemática conduzida), de 0,762⁹³, utilizando o ajuste de parâmetros de utilidade recomendado pelas Diretrizes Metodológicas: Qualidade de vida em Análises Econômicas da Rede Brasileira de ATS (RebrATS)⁹⁴.

Quadro 23. Parâmetros de utilidade utilizados no modelo.

Parâmetros	Reportada	Ajustada	Distribuição	Referência
IPE controlada	0,950	0,724	Beta	Morawski <i>et al</i> , 2012 ⁵⁷ ; Poulouse <i>et al</i> , 2007 ⁹⁵ ; Bell <i>et al</i> , 2001 ⁹⁶
IPE não controlada	0,710	0,541	Beta	Morawski <i>et al</i> , 2012 ⁵⁷ ; Poulouse <i>et al</i> , 2007 ⁹⁵ ; Bell <i>et al</i> , 2001 ⁹⁶
Óbito	0,000	0,000	Beta	Morawski <i>et al</i> , 2012 ⁵⁷ ; Poulouse <i>et al</i> , 2007 ⁹⁵ ; Bell <i>et al</i> , 2001 ⁹⁶

Fonte: elaboração própria.

Legenda: IPE: insuficiência pancreática exócrina.

Na análise 2, foi conduzida uma análise de custo-minimização, uma vez que os resultados extraídos da literatura e apresentados neste relatório demonstraram não haver diferença significativa ao comparar pancreatina em alta dose com pancreatina em dose padrão. Assim, foi realizada somente a comparação dos custos entre as tecnologias avaliadas.

4.9. Mensuração e valoração de custos

O modelo incluiu apenas custos médicos diretos. Os custos foram compostos por custos hospitalares e ambulatoriais, relacionados a procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes com IPE, seguindo as recomendações do PCDT de IPE¹¹.

Na análise 1, os pacientes com a doença poderiam ser tratados com pancreatina ou cuidado-usual. Para estimar o custo do tratamento com pancreatina (dose padrão), considerou-se a seguinte posologia: 50.000 UI em 3 refeições principais (isto é, 2 cápsulas de 25.000 UI/refeição) e 20.000 UI em duas refeições adicionais, (isto é, 2 cápsulas de 10.000 UI/refeição), conforme PCDT vigente^{79,15}.

Já na análise 2, foi realizada a comparação do custo de dose padrão (até 50.000 UI por refeição) versus alta dose (>50.000 a 80.000 por refeição). Para estimar o custo de alta dose da pancreatina, assumiu-se a seguinte posologia: 75.000 UI em 3 refeições principais (isto é, 3 cápsulas de 25.000 UI/refeição) e 20.000 UI em duas refeições adicionais (isto é, 2 cápsulas de 10.000 UI/refeição), conforme PCDT vigente⁷⁹.

Os custos incluídos no modelo estão dispostos de forma detalhada na **Tabela 19**. Destaca-se que o custo da pancreatina foi extraído do SIGTAP, porém na análise de sensibilidade foi incluído o valor obtido para a tecnologia no BPS/SIASG (Pancreatina 10.000 UI: R\$ 1,10 e Pancreatina 25.000 UI: R\$ 1,98) (busca realizada no dia 02 de agosto de 2024, referente ao período entre 02 de fevereiro de 2023 e 02 de agosto de 2024).

Tabela 19. Custos utilizados no modelo

Recurso	Custo unitário	Custo total	Fonte
Custos relacionados a pancreatina -dose padrão = R\$ 2.828,75 por semestre– Análise 1^a			
Pancreatina 10.000 UI	R\$ 0,98	R\$ 3,92/dia ^a	SIGTAP - 06.04.58.001-0
Pancreatina 25.000 UI	R\$ 1,93	RS 11,58/dia ^a	SIGTAP - 06.04.58.002-9
Custos relacionados a pancreatina -alta dose = R\$ 3.885,43 por semestre – Análise 2^a			
Pancreatina 10.000 UI	R\$ 0,98	R\$ 3,92/dia ^b	SIGTAP - 06.04.58.001-0
Pancreatina 25.000 UI	R\$ 1,93	RS 17,37/dia ^b	SIGTAP - 06.04.58.002-9
Custos monitorização			
Visita médica	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP - 03.01.01.007-2

Fonte: elaboração própria.

Legenda: SIGTAP=Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

Nota: ^a Considerou-se a dose de 50.000 UI nas três principais refeições e 20.000 UI em duas refeições adicionais, conforme preconizado no PCDT vigente ⁷⁹. ^b considerou-se a dose de 75.000 UI nas três principais refeições e 20.000 UI em duas refeições adicionais.

4.10. Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), sendo que as consultas foram realizadas em agosto de 2024.

4.11. Pressupostos do modelo

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise.

- Os dados de utilidade para os estados de transição do modelo foram obtidos de estudo internacionais, sendo feito o ajuste para a estimativa da utilidade no âmbito nacional;
- Devido à complexidade e natureza da condição clínica em avaliação, nos estados de saúde relacionados com a doença, apenas se considerou os custos relacionados com o tratamento com a pancreatina ou acompanhamento clínico;
- Por falta de evidência, não foram considerados outros custos, sejam estes relacionados a eventos adversos/complicações desses tratamentos, ou outros procedimentos (hospitalizações, monitoramento etc.).
- A IPE pode estar relacionada a outras condições clínicas além da pancreatite crônica, contudo utilizou-se, no modelo, dados de utilidade de pacientes com pancreatite crônica, devido à escassez de dados da literatura.

4.12. Análises de sensibilidade

As análises de sensibilidade determinísticas univariadas foram apresentadas em diagrama de tornado. A magnitude de variação de cada parâmetro foi estabelecida conforme a variação identificada nos estudos ou, quando a variação não estava disponível, uma variação de $\pm 25\%$ foi assumida. Ainda, o fator de correção (2,8) foi testado na análise de sensibilidade, para todos os custos baseados no SIGTAP⁹⁷. Destaca-se que os custos das duas apresentações de pancreatina variaram de 75% do preço encontrado no SIGTAP a 2,8 vezes. Esta variação, portanto, contempla o valor encontrado para as duas apresentações da tecnologia no BPS/SIASG (Pancreatina 10.000 UI: R\$ 1,10 e Pancreatina 25.000 UI: R\$ 1,98) (busca realizada no dia 02 de agosto de 2024, referente ao período entre 02 de fevereiro de 2023 e 02 de agosto de 2024).

Adicionalmente, foi realizada análise de sensibilidade probabilística multivariada para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros utilizando simulação de Monte Carlo de segunda ordem. As variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas, sendo realizadas 1.000 simulações para cada análise. Foram utilizadas as distribuições beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito. Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão, representando os planos de custo-efetividade incrementais, bem como em curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC), acompanhados de análise narrativa.

5. RESULTADOS

Análise 1 (Pancreatina vs placebo para pacientes com IPE sem esteatorreia)

O resultado da análise de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU) demonstrou que pancreatina apresentou maior benefício clínico (IPE controlada e QALY ganho) e maior custo total de tratamento em relação ao placebo (**Tabela 20**); todavia, o valor de RCUI obtido para QALY ganho apresenta-se abaixo do limiar estabelecido pela Conitec de R\$ 40 mil por QALY ganho⁵⁸.

Tabela 20. Análise de custo-efetividade e custo-utilidade.

Estratégia	Custo (R\$)	Efetividade 1 (IPE controlada)	RCEI	Efetividade 1 (QALY)	RCUI
Pancreatina	R\$ 7.615	2,79	R\$ 4.047	2,69	RS 18.494
Placebo	R\$ 29	0,92		2,28	
Diferença	R\$ 7.586	1,87		0,41	

Fonte: elaboração própria.

Legenda: IPE: insuficiência pancreática exócrina; QALY: ano de vida ajustado pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

O resultado da análise de sensibilidade probabilística após 1.000 simulações pelo Método de Monte Carlo corrobora com os resultados iniciais, evidenciando que a pancreatina apresenta um maior custo total de tratamento e maior benefício clínico em relação ao comparador para os desfechos IPE controlada (ICER - IIQ: R\$ 3.562 a R\$ 4.684) e QALY ganho (ICER - IIQ: R\$ 15.223 a R\$ 23.510), porém é custo-efetivo quando considerado o limiar da Conitec, como demonstrado na **Figura 15** e **Figura 16**, respectivamente.

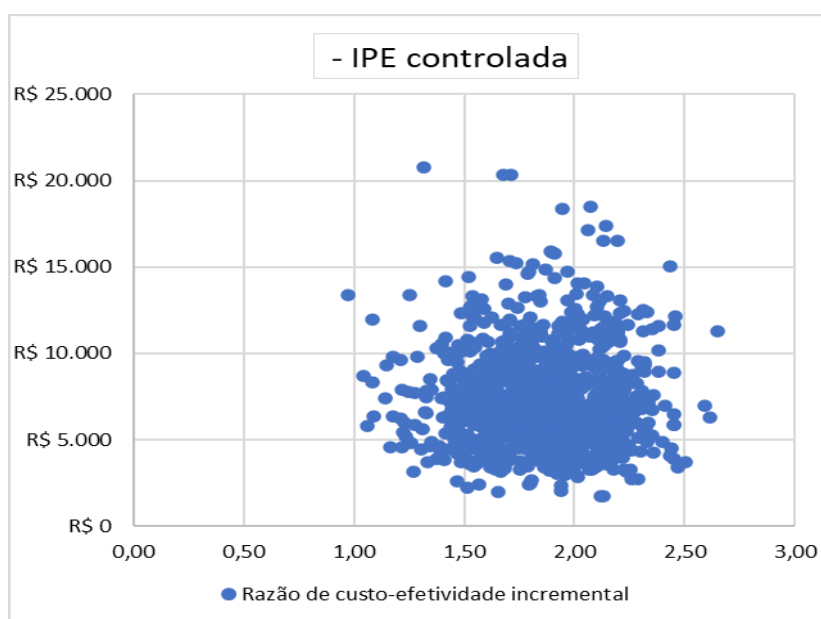


Figura 15. Plano de custo-efetividade incremental (desfecho: IPE controlada).
Fonte: elaboração própria.

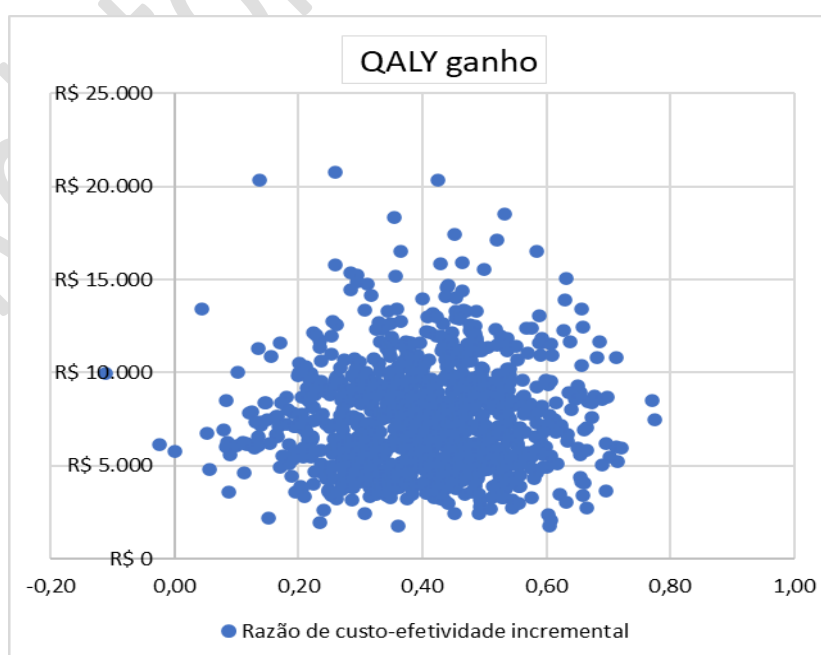


Figura 16. Plano de custo-efetividade incremental (desfecho: IPE controlada).
Fonte: elaboração própria.

Nas **Figura 17** e **Figura 18**, demonstram-se as curvas de aceitabilidade de custo-efetividade geradas a partir da análise de sensibilidade probabilística, confirmando que a pancreatina é custo-efetiva, com base no limiar da Conitec por QALY ganho.

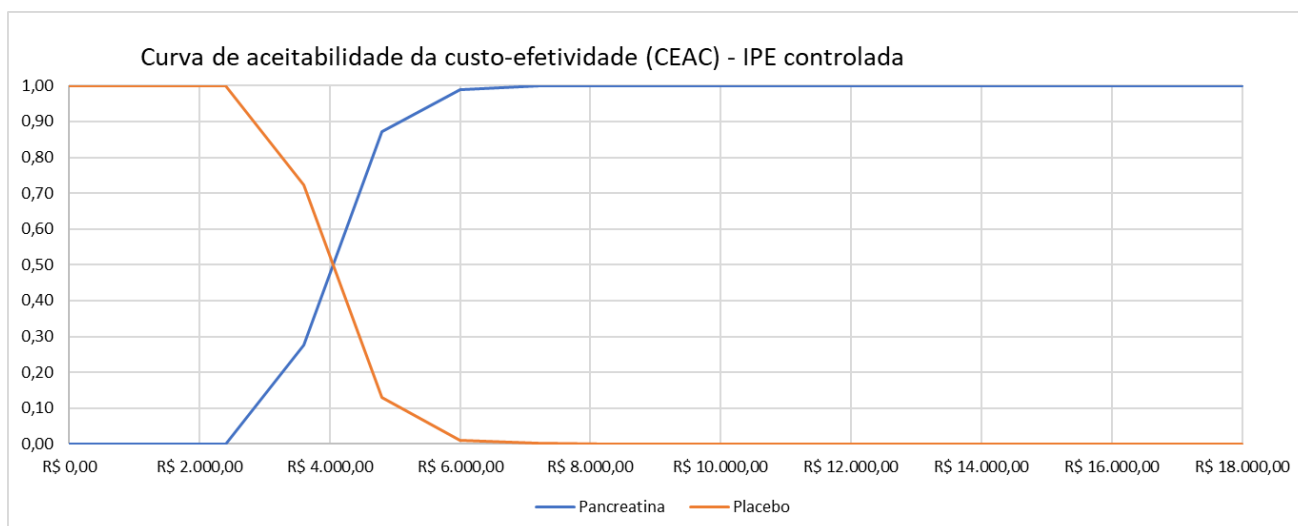


Figura 17. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (desfecho: IPE controlada).

Fonte: elaboração própria.

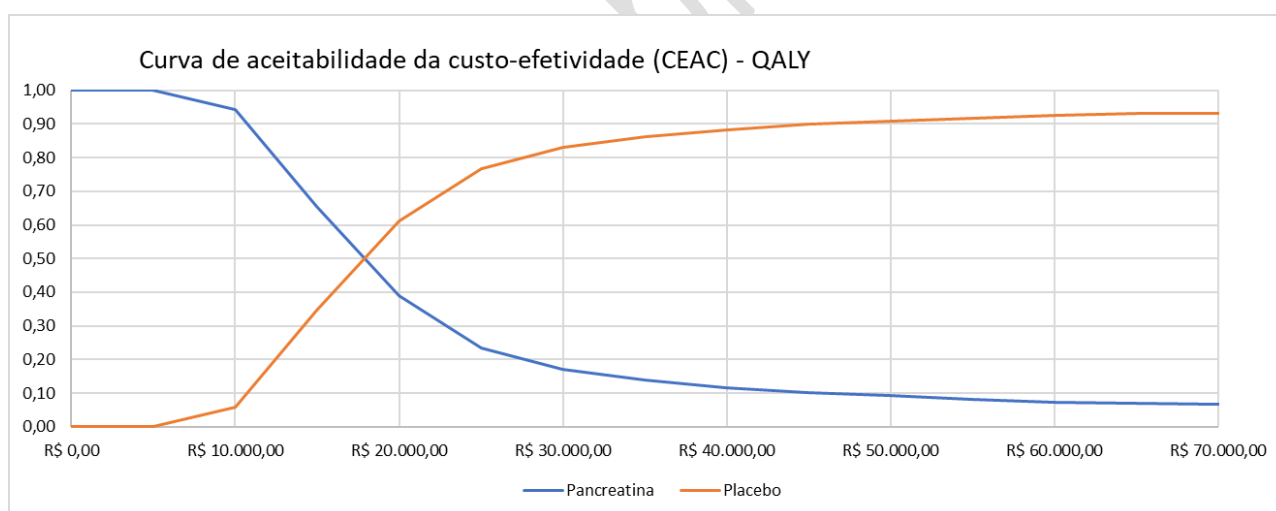


Figura 18. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (desfecho: ano de vida ajustado pela qualidade – QALY).

Fonte: elaboração própria.

Por meio das análises de sensibilidade univariadas determinísticas, apresentadas na **Figura 19** e **Figura 20**, é possível observar que o preço da tecnologia e as utilidades são as variáveis que mais impactam na RCEI para ambos os desfechos. Além destas variáveis, as probabilidades de transição também demonstraram impactar a RCEI final para ambos os desfechos.

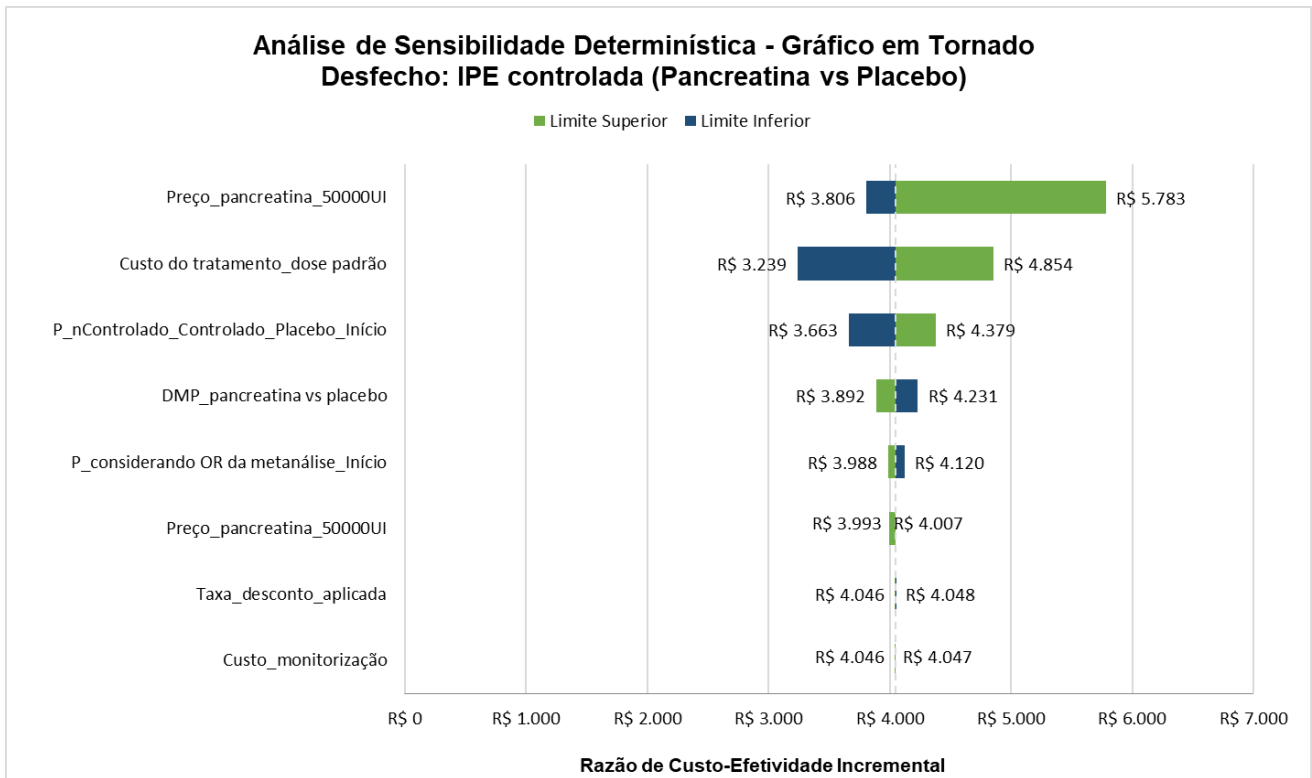


Figura 19. Diagrama de tornado (desfecho: IPE controlada).

Fonte: elaboração própria.

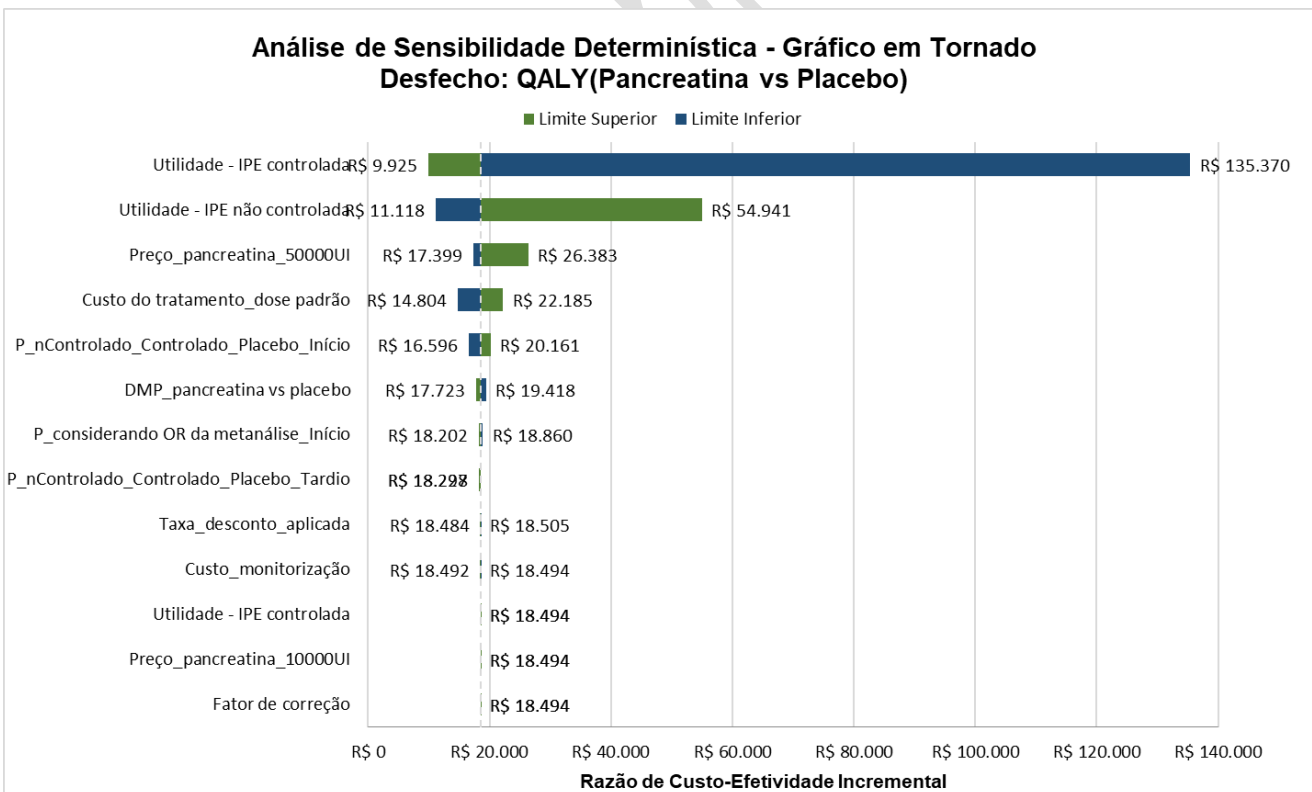


Figura 20. Diagrama de tornado (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade – QALY).

Fonte: elaboração própria.

Análise 2 (Pancreatina alta dose vs pancreatina dose padrão – IPE com e sem esteatorreia)

O resultado da análise de custo-minimização demonstrou que pancreatina em alta dose gera maior custo total de tratamento em relação à pancreatina em dose padrão, conforme apresentado na **Tabela 21**.

Tabela 21. Análise de custo-minimização comparando pancreatina em alta dose com pancreatina em dose padrão.

Estratégia	Custo (R\$)	Diferença de custo
Pancreatina alta dose	R\$ 155.417	R\$ 42.267
Pancreatina dose padrão	R\$ 113.150	

Fonte: elaboração própria.

Legenda: TRE: terapia de reposição enzimática.

O resultado da análise de sensibilidade probabilística após 1.000 simulações pelo Método de Monte Carlo corrobora com os resultados iniciais, evidenciando que a pancreatina alta dose gera um maior custo total de tratamento quando comparada à pancreatina dose padrão (**Tabela 22**).

Tabela 22. Análise probabilística da análise de custo-minimização comparando pancreatina alta dose com dose padrão.

Estratégia	Custo (R\$)	Diferença de custo	Varição do custo (mín-máx)
Pancreatina alta dose	R\$ 155.417	R\$ 42.267	R\$ 3.091 a R\$ 182.851
Pancreatina dose padrão	R\$ 113.150		

Fonte: elaboração própria.

Na análise determinística, observou-se que os valores variaram de R\$ 31,7 mil a R\$ 118,3 mil considerando os parâmetros preços da pancreatina e custo da monitorização, conforme demonstrado na **Tabela 23**.

Tabela 23. Análise determinística da análise de custo-minimização comparando pancreatina alta dose com dose padrão.

Estratégia	Mínimo (R\$)	Máximo (R\$)
Preço pancreatina 50000UI	R\$ 42.267,00	R\$ 42.267,00
Preço pancreatina 10000UI	R\$ 31.700,25	R\$ 118.347,60
Custo da monitorização	R\$ 42.267,00	R\$ 42.267,00

Fonte: elaboração própria.

6. CONCLUSÕES E LIMITAÇÕES

A análise de custo-efetividade/utilidade realizada demonstrou que o uso de pancreatina em pacientes com IPE e sem esteatorreia resulta em maior benefício clínico e custo incremental comparado ao placebo, estando dentro do limiar estabelecido pela Conitec para ser considerado custo-efetivo. Adicionalmente, estes resultados são corroborados pelas

análises de sensibilidade probabilísticas. Na análise de sensibilidade determinística, observou-se que o preço da tecnologia e os dados de utilidades foram os parâmetros que mais impactaram na RCEI/RCUI. Ainda, na análise 2 de custo-minimização, observou-se que pancreatina em alta dose resulta em maior custo do que pancreatina em dose padrão.

Nosso estudo não é isento de limitações. A principal limitação refere-se ao fato de alguns dados terem sido obtidos somente de pacientes com pancreatite crônica, sendo não necessariamente representativa de toda a população-alvo deste estudo.

7. REFERÊNCIAS

1. Kadaj-Lipka Roland and Rydzewska G. Exocrine pancreatic insufficiency and causes of abdominal symptoms in diabetes patients. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny* [Internet]. 2020;15(4):289–93. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5114/pg.2020.101556>
2. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;129–39.
3. Karpińska M, Czauderna M. Pancreas—its functions, disorders, and physiological impact on the mammals' organism. *Front Physiol*. 2022;317.
4. Hart PA, Conwell DL. Chronic pancreatitis: managing a difficult disease. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(1):49.
5. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175–84.
6. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, Roberts KJ, McGeeney L, Duggan SN, et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8(1):e000643.
7. Roeyen G, Berrevoet F, Borbath I, Geboes K, Peeters M, Topal B, et al. Expert opinion on management of pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer. *ESMO Open*. 2022;7(1):100386.
8. Abbott. CREON® (pancreatina) . Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. 2018;
9. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [citado 8 de dezembro de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
11. Ministério da Saúde. BRASIL. PORTARIA Nº 112, DE 4 DE FEVEREIRO DE 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Pancreática Exócrina. Brasil; 2016 p. 13.

12. Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R, Cotton PB. Pancreatic Enzyme Supplements Are Not Effective for Relieving Abdominal Pain in Patients with Chronic Pancreatitis: Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. 2016;2016:8541839.
13. Ammar K, Leeds JS, Ratnayake CB, Sen G, French JJ, Nayar M, et al. Impact of pancreatic enzyme replacement therapy on short- and long-term outcomes in advanced pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. 2021;15(8):941–8.
14. de la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, Baston-Rey I, Gonzalez-Lopez J, Prada-Ramallal G, et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. 2017;66(8):1354–5.
15. Iglesia D, Avci B, Kiriukova M, Panic N, Bozhychko M, ru V, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. 2020;8(9):1115–25.
16. Gan C, Chen YH, Liu L, Gao JH, Tong H, Tang CW, et al. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta-analysis. 2017;8(55):94920–31.
17. Shafiq N, Rana S, Bhasin D, hi P, Srivastava P, Sehmbly SS, et al. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. 2009;(4):Cd006302.
18. Blonk L, Wierdsma NJ, Jansma EP, Kazemier G, van der Peet DL, Straatman J. Exocrine pancreatic insufficiency after esophagectomy: a systematic review of literature. 2021;34(12).
19. Kocher HM, Kadaba R. Chronic pancreatitis. 2011;2011.
20. Kocher HM, Froeling FE. Chronic pancreatitis. 2008;2008.
21. ers A, Donaldson F, Brown H, McKenzie C, Pendharkar S. The Impact of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy on Patients With Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: A Systematic Review and Narrative Synthesis. 2022;51(5):405–14.
22. Layer P, Kashirskaya N, Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. 2019;25(20):2430–41.
23. Lewis DM. A Systematic Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency Prevalence and Treatment in Type 1 and Type 2 Diabetes. 2023;
24. Paisley P, Kinsella J. Pharmacological management of pain in chronic pancreatitis. 2014;59(1):71–9.

25. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Quintana Diez PM. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. 2017;23(39):7059–76.
26. Straatman J, Wiegel J, van der Wielen N, Jansma EP, Cuesta MA, van der Peet DL. Systematic Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency after Gastrectomy for Cancer. 2017;34(5):364–70.
27. Taylor JR, Gardner TB, Waljee AK, Dimagno MJ, Schoenfeld PS. Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency. 2010;31(1):57–72.
28. Waljee AK, Dimagno MJ, Wu BU, Schoenfeld PS, Conwell DL. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis. 2009;29(3):235–46.
29. Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, Tytgat GN, van Leeuwen DJ. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. 1998;42(1):92–6.
30. Graham DY. An enteric-coated pancreatic enzyme preparation that works. 1979;24(12):906–9.
31. Opekun Jr. AR, Sutton Jr. FM, Graham DY. Lack of dose-response with Pancrease MT for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in adults. 1997;11(5):981–6.
32. Ewald N, Bretzel RG, Fantus IG, Hollenhorst M, Kloer HU, Hardt PD. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial. 2007;23(5):386–91.
33. Farkas G, Takács T, Baradnay G, Szász Z. [Effect of pancreatin replacement on pancreatic function in the postoperative period after pancreatic surgery]. 1999;140(49):2751–4.
34. Halgreen H, Pedersen NT, Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. 1986;21(1):104–8.
35. Catarci M, Berl, a M, Grassi GB, Masedu F, Guadagni S. Pancreatic enzyme supplementation after gastrectomy for gastric cancer: a randomized controlled trial. 2018;21(3):542–51.
36. Kim H, Yoon YS, Han Y, Kwon W, Kim SW, Han HS, et al. Effects of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy on Body Weight and Nutritional Assessments After Pancreatoduodenectomy in a Randomized Trial. 2020;18(4):926-934.e4.
37. Jørgensen BB, Pedersen NT, Worning H. Monitoring the effect of substitution therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency. 1991;26(3):321–6.

38. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. 1983;28(2):97–102.
39. Kahl S, Schütte K, Glasbrenner B, Mayerle J, Simon P, Henniges F, et al. The effect of oral pancreatic enzyme supplementation on the course and outcome of acute pancreatitis: a randomized, double-blind parallel-group study. 2014;15(2):165–74.
40. Mössner J, Secknus R, Meyer J, Niederau C, Adler G. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial. 1992;53(1):54–66.
41. Neoptolemos JP, Ghaneh P, Andrén-S, berg A, Bramhall S, Patankar R, et al. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of high vs standard dose pancreatin. 1999;25(3):171–80.
42. Zdenkowski N, Radvan G, Pugliese L, Charlton J, Oldmeadow C, Fraser A, et al. Treatment of pancreatic insufficiency using pancreatic extract in patients with advanced pancreatic cancer: a pilot study (PICNIC). 2017;25(6):1963–71.
43. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malecka-Panas E, Gubergrits N, Shen Y, et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. 2010;105(10):2276–86.
44. Woo SM, Joo J, Kim SY, Park SJ, Han SS, Kim TH, et al. Efficacy of pancreatic exocrine replacement therapy for patients with unresectable pancreatic cancer in a randomized trial. 2016;16(6):1099–105.
45. Vecht J, Symersky T, Lamers CB, Masclee AA. Efficacy of lower than standard doses of pancreatic enzyme supplementation therapy during acid inhibition in patients with pancreatic exocrine insufficiency. 2006;40(8):721–5.
46. Toskes PP, Secci A, Thieroff-Ekerdt R. Efficacy of a novel pancreatic enzyme product, EUR-1008 (Zenpep), in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. 2011;40(3):376–82.
47. Safdi M, Bekal PK, Martin S, Saeed ZA, Burton F, Toskes PP. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. 2006;33(2):156–62.
48. Saito T, Nakai Y, Isayama H, Hirano K, Ishigaki K, Hakuta R, et al. A Multicenter Open-Label Randomized Controlled Trial of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Unresectable Pancreatic Cancer. 2018;47(7):800–6.
49. Seiler CM, Izbicki J, Varga-Szabó L, Czako L, Fiók J, Sperti C, et al. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension. 2013;37(7):691–702.

50. Thorat V, Reddy N, Bhatia S, Bapaye A, Rajkumar JS, Kini DD, et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis--a double-blind, placebo-controlled study. 2012;36(5):426–36.
51. Paris JC. A multicentre double-blind placebo-controlled study of the effect of a pancreatic enzyme formulation (Panzytrat® 25 000) on impaired lipid digestion in adults with chronic pancreatitis. *Drug Investig.* 1993;5:229–37.
52. DELCHIER J, Vidon N, GIRARDIN MS, SOULE J, Moulin C, Huchet B, et al. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency: comparison of two pancreatic enzyme preparations. *Aliment Pharmacol Ther.* 1991;5(4):365–78.
53. Dutta SK, Rubin J, Harvey J. Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of a pH-sensitive enteric coated pancreatic enzyme preparation with conventional pancreatic enzyme therapy in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterology.* 1983;84(3).
54. Malesci A, Mariani A, Mezzi G, Bocchia P, Basilico M. New enteric-coated high-lipase pancreatic extract in the treatment of pancreatic steatorrhea. *J Clin Gastroenterol.* 1994;18(1).
55. O’Keefe SJ, Cariem AK, Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. 2001;32(4):319–23.
56. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 1ª edição. Brasília - DF; 2014. 1–74 p.
57. Morawski JH, Prüfert A, Van Engen A, Foerster D, Sander-Struckmeier S, Małecká-Panas E, et al. Cost-effectiveness analysis of pancreatin minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *J Med Econ [Internet].* novembro de 2012 [citado 4 de fevereiro de 2024];15(SUPPL. 1):15–25. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3111/13696998.2012.737882>
58. MS. Relatório uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde. 2022;
59. Brasil. Ministério da Saude. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
60. Projeções da população brasileira. IBGE. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>.
61. IHME. Global Burden of Disease (GBD) Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>. 2020.

62. Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA, Chari ST. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | ACG. 2011;106(12):2192–9.
63. Galvão-Alves J. II Diretriz Brasileira em Pancreatite Crônica e Artigos Comentados. *GED gastroenterol endosc dig.* 2017;1–66.
64. Anvisa. 1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 06 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=C50&fasesEstudo=3,4&situacoesEstudo=2,4,3>. 2024.
65. 2. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 06 de fevereiro de 2024. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?cond=HER2-positive%20Breast%20Cancer&aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int&studyComp=2019-01-01_.
66. 4. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em 02 de janeiro de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
67. ANMAT. ANMAT - Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disponível em: <https://www.argentina.gob.ar/anmat>.
68. CADTH. CADTH (Canadian Agency for drugs and technologies in health). Disponível em: <https://www.cadth.ca/>.
69. NICE. Nivolumab for adjuvant treatment of resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta746>. 2021.
70. NICE. Pancreatitis. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng104/resources/pancreatitis-pdf-66141537952453>. 2018.
71. NICE. Pancreatic cancer. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs177/resources/pancreatic-cancer-pdf-75545665946053>. 2018.
72. PBAC. Creon. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/13470Y-8021E-9227P>. 2023.
73. SMC. Creon. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/creon-micro-creon-abbreviatedsubmission-14104/>. 2004.
74. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes Metodológicas elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Ministério da Saúde; 2012;
75. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2014;

76. Higgin J Chandler J Cumpston M Li T Page M et al TJ. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Handbook. 2021.
77. McInnes MDF, Moher D, Thoms BD, McGrath TA, Bossuyt PM, Clifford T, et al. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies The PRISMA-DTA Statement. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2018;319(4).
78. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, The BMJ. 2021.
79. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Pancreática Exócrina. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2016/pcdt_insuficiencia pancreatica exocrina-fev2016.pdf. 2016.
80. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration. 2011;
81. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.
82. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. 28 de agosto de 2019;366:l4898. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898.abstract>
83. Julian PT Higgins, Tianjing Li, Jonathan Sterne. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) Additional considerations for crossover trials. 2021;
84. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2019.
85. MS. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. 2014;
86. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014 [citado 22 de julho de 2024];2ª edição. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
87. Em 2022, expectativa de vida era de 75,5 anos | Agência de Notícias [Internet]. [citado 31 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/38455-em-2022-expectativa-de-vida-era-de-75-5-anos>

88. Olesen SS, Mortensen LH, Zinck E, Becker U, Drewes AM, Nøjgaard C, et al. Time trends in incidence and prevalence of chronic pancreatitis: A 25-year population-based nationwide study. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(1).
89. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. Em: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2019.
90. Chinn S. A simple method for converting an odds ratio to effect size for use in meta-analysis. *Stat Med*. 2000;19(22).
91. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade. 2022.
92. Morawski JH, Prüfert A, van Engen A, Foerster D, Sander-Struckmeier S, Małecká-Panas E, et al. Cost-effectiveness analysis of pancreatin minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *J Med Econ* [Internet]. 1º de novembro de 2012;15(sup1):15–25. Disponível em: <https://doi.org/10.3111/13696998.2012.737882>
93. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 1º de dezembro de 2021 [citado 23 de junho de 2023];19(1):1–7. Disponível em: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-021-01671-6>
94. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas [Internet]. 2023 [citado 4 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas.pdf
95. Poulouse BK, Speroff T, Holzman MD. Optimizing Choledocholithiasis Management: A Cost-effectiveness Analysis. *Archives of Surgery* [Internet]. 1º de janeiro de 2007 [citado 4 de fevereiro de 2024];142(1):43–8. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/399595>
96. Bell CM, Chapman RH, Stone PW, Sandberg EA, Neumann PJ. An Off-the-Shelf Help List. <http://dx.doi.org/10.1177/0272989X0102100404> [Internet]. 1º de agosto de 2001 [citado 4 de fevereiro de 2024];21(4):288–94. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X0102100404?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
97. BRASIL. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz [Internet]. Brasília; 2018 [citado 16 de novembro de 2022]. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf

98. MS. Diretrizes metodológicas - Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf. 2012.
99. Kunovský L, Dítě P, Jabandžiev P, Eid M, Poredská K, Vaculová J, et al. Causes of exocrine pancreatic insufficiency other than chronic pancreatitis. Vol. 10, Journal of Clinical Medicine. 2021.

Relatório preliminar

Análise de Impacto Orçamentário

Ampliação de uso da pancreatina para o tratamento de pacientes com insuficiência pancreática exócrina

Relatório preliminar

Brasília - DF

2024

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do impacto orçamentário da ampliação de uso da pancreatina para o tratamento de reposição enzimática de pacientes com insuficiência pancreática exócrina (IPE), no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de IPE. A análise de impacto orçamentário foi conduzida pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) da Universidade Federal do Paraná (UFPR) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores deste documento declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Esta avaliação visa estimar o impacto orçamentário da ampliação de uso da pancreatina para o tratamento de reposição enzimática no Sistema Único de Saúde (SUS) para pacientes com IPE e sem esteatorreia (**Análise 1**), e a incorporação de pancreatina em altas doses (>50.000 até 80.000 UI por refeição) para pacientes IPE (com e sem esteatorreia) no SUS (**Análise 2**). As análises foram feitas no *software* Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (MS) ⁹⁸.

4. MÉTODOS

4.1. População

Para estas análises, foram consideradas três populações:

- (1) Pacientes com IPE e sem esteatorreia (**Análise 1**)
- (2) Pacientes com IPE com esteatorreia (**Análise 2**)
- (3) Pacientes com IPE com e sem esteatorreia (**Análise 2**).

As populações 2 e 3 foram incluídas, pois foi considerado se haverá (população 3) ou não (população 2) a ampliação de pancreatina para pacientes sem esteatorreia.

Para o cálculo das populações, utilizou-se o método epidemiológico, pois atualmente não há tratamento disponível para pacientes no SUS sem esteatorreia, dificultando a busca por demanda aferida (**Tabela 24**). Assim, partiu-se da projeção da população brasileira ⁶⁰. Dentre essa população, foi estimado o número de pacientes com pancreatite crônica (prevalência de 42/100.000), considerando que esta condição é a principal causa de IPE ^{61,62}. Em seguida, estimou-se que 60% destes pacientes apresentam insuficiência pancreática exócrina ², e que 33,9% apresentam esteatorreia ⁶³.

Tabela 24. População utilizada no modelo de impacto orçamentário.

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Fonte
População brasileira	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669	223.821.305	IBGE ⁶⁰
Pacientes com pancreatite crônica	91.992	92.533	93.049	93.540	94.005	Yadav et al, 2011; GBD, 2019 ^{61,62}
Pacientes com PC e IPE (população 3)	52.896	53.206	53.503	53.785	54.053	Capurso et al, 2019 ²
Pacientes com PC e IPE, sem esteatorreia (população 1)	34.964	35.169	35.366	35.552	35.729	Galvão-Alves et al, 2017 ⁶³
Pacientes com PC e IPE, com esteatorreia (população 2)	17.932	18.037	18.138	18.233	18.324	Galvão-Alves et al, 2017 ⁶³

Fonte: elaboração própria.

Legenda: IPE: insuficiência pancreática exócrina; PC: pancreatite crônica.

4.2. Market share

Análise 1 (Pancreatina vs Placebo)

Na comparação de pancreatina versus placebo para pacientes com IPE e sem esteatorreia, considerou-se que atualmente a população está desassistida, conforme apresentado na **Tabela 25** a seguir.

Tabela 25. Market share do cenário atual para a análise 1.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Placebo/Cuidado padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Pancreatina	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria.

Para esta análise, foram propostos 2 cenários: moderado e agressivo, em que a taxa de difusão para a incorporação de pancreatina varia de 10% a 50% ou de 20% a 100%, conforme apresentado na **Tabela 26**.

Tabela 26. Market share do cenário proposto para a análise 1.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário Proposto 1 (moderado)					
Placebo/Cuidado padrão	90%	80%	70%	60%	50%
Pancreatina	10%	20%	30%	40%	50%
Cenário Proposto 1 (agressivo)					
Placebo/Cuidado padrão	80%	60%	40%	20%	0%
Pancreatina	20%	40%	60%	80%	100%

Fonte: elaboração própria.

Análise 2 (Pancreatina alta dose versus Pancreatina dose padrão)

Para esta análise, foi feita uma avaliação considerando somente pacientes com IPE e com esteatorreia (com base na recomendação atual de pancreatina no PCDT vigente de IPE)¹¹ (**População 2**) e uma análise considerando já a ampliação de pancreatina para pacientes sem esteatorreia (**População 3**). Assim, assumiu-se que todos os pacientes no cenário atual são tratados com pancreatina dose padrão (**Tabela 27**), e que no cenário proposto pancreatina em alta dose poderá ser incorporado com uma taxa de difusão de 10% a 50% (cenário moderado) ou de 20% a 100% (cenário agressivo) (**Tabela 28**).

Tabela 27. Market share do cenário atual para a análise 2.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pancreatina dose padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Pancreatina alta dose	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria.

Tabela 28. Market share do cenário proposto para a análise 2.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário Proposto 1 (moderado)					
Pancreatina dose padrão	90%	80%	70%	60%	50%
Pancreatina alta dose	10%	20%	30%	40%	50%
Cenário Proposto 2 (agressivo)					
Pancreatina dose padrão	80%	60%	40%	20%	0%
Pancreatina alta dose	20%	40%	60%	80%	100%

Fonte: elaboração própria.

4.3. Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.4. Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS⁹⁸.

4.5. Custos

O modelo foi elaborado apenas com custos médicos diretos, sendo incluído somente o valor do custo de pancreatina, como detalhado na Tabela 29 a seguir. Cabe destacar que, apesar de o custo da pancreatina ter sido extraído do SIGTAP, na análise de sensibilidade, foi considerado o valor obtido para a tecnologia no BPS/SIASG (Pancreatina 10.000 UI: R\$ 1,10 e Pancreatina 25.000 UI: R\$ 1,98) (busca realizada no dia 02 de agosto de 2024, referente ao período entre 02 de fevereiro de 2023 e 02 de agosto de 2024). Optou-se por não realizar uma análise adicional com o valor extraído do BPS/SIASG justamente pelos valores encontrados no BPS/SIASG e SIGTAP serem próximos.

Tabela 29. Custos utilizados no modelo.

Recurso	Custo unitário	Custo total	Fonte
Custos relacionados a pancreatina - dose padrão = R\$ 2.828,75 por semestre			
Pancreatina 10.000 UI	R\$ 0,98	R\$ 3,92/dia	Sigtap - 06.04.58.001-0
Pancreatina 25.000 UI	R\$ 1,93	RS 11,58/dia	Sigtap 06.04.58.002-9
Custos relacionados a pancreatina - alta dose = R\$ 3.885,43 por semestre			
Pancreatina 10.000 UI	R\$ 0,98	R\$ 3,92/dia	Sigtap - 06.04.58.001-0
Pancreatina 25.000 UI	R\$ 1,93	RS 17,37/dia	Sigtap 06.04.58.002-9

Fonte: elaboração própria.

Legenda: SIGTAP=Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

4.6. Pressupostos utilizados no modelo

Foram assumidos alguns pressupostos para a condução desta análise de impacto orçamentário, sendo eles:

- Foram incluídos no modelo somente pacientes com pancreatite crônica, sendo esta a principal condição clínica associada à IPE^{63,99}. Entretanto, os valores obtidos podem estar subestimando o real valor da população-alvo do estudo. Destacamos que foram conduzidas análises de sensibilidade, visando contornar este desafio.
- A estimativa da população foi conduzida por dados epidemiológicos e não por demanda aferida.

4.7. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística univariada, para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos, contou com a variação do custo do tratamento de pancreatina, além dos dados epidemiológicos adotados para a estimativa da população-alvo. A magnitude de variação de cada parâmetro foi de 25%, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de AIO do MS⁹⁸. Ainda, para os preços das duas apresentações de pancreatina, considerou-se um intervalo de 75% do preço encontrado no SIGTAP a 2,8 vezes⁹⁷. Esta variação, portanto, contempla o valor encontrado para as duas apresentações da tecnologia no BPS/SIASG (Pancreatina 10.000 UI: R\$ 1,10 e Pancreatina 25.000 UI: R\$ 1,98) (busca realizada no dia 02 de agosto de 2024, referente ao período entre 02 de fevereiro de 2023 e 02 de agosto de 2024).

5. RESULTADOS

5.1. Análise 1 (Pancreatina versus placebo) – Pacientes sem esteatorreia

O resultado da AIO, para um horizonte temporal de 5 anos, mostra que a incorporação de pancreatina versus placebo para pacientes com IPE e sem esteatorreia gera um incremento de custo, ou seja, um impacto orçamentário positivo, iniciando com um incremento de R\$ 19,8 milhões no primeiro ano, chegando a um incremento de R\$ 101,1 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 314,2 milhões em cinco anos. Mais detalhes são apresentados na **Tabela 30**.

Tabela 30. Resultado do Impacto orçamentário para o cenário alternativo para a análise 1 (cenário proposto de 10% a 50%).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Cenário atual	----	----	----	----	----	----
Cenário proposto moderado	R\$ 20.640.888	R\$ 41.524.426	R\$ 62.634.012	R\$ 83.952.460	R\$ 105.462.483	R\$ 314.214.268
Impacto orçamentário	R\$ 20.640.888	R\$ 41.524.426	R\$ 62.634.012	R\$ 83.952.460	R\$ 105.462.483	R\$ 314.214.268

Fonte: elaboração própria.

Considerando um cenário alternativo de *market share* agressivo, com difusão de 20% a 100% do uso de pancreatina, há um impacto orçamentário positivo acumulado em cinco anos de R\$ 628,4 milhões (Tabela 31).

Tabela 31. Resultado do Impacto orçamentário para o cenário alternativo para a análise 1 (cenário proposto de 20% a 100%).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Cenário atual	----	----	----	----	----	----
Cenário proposto moderado	R\$ 41.281.775	R\$ 83.048.853	R\$ 125.268.023	R\$ 167.904.920	R\$ 210.924.965	R\$ 628.428.537
Impacto orçamentário	R\$ 41.281.775	R\$ 83.048.853	R\$ 125.268.023	R\$ 167.904.920	R\$ 210.924.965	R\$ 628.428.537

Fonte: elaboração própria.

Na análise de sensibilidade determinística, o preço da tecnologia foi a variável que mais impactou nos resultados, conforme demonstrado nas Figura 21 e Figura 22.

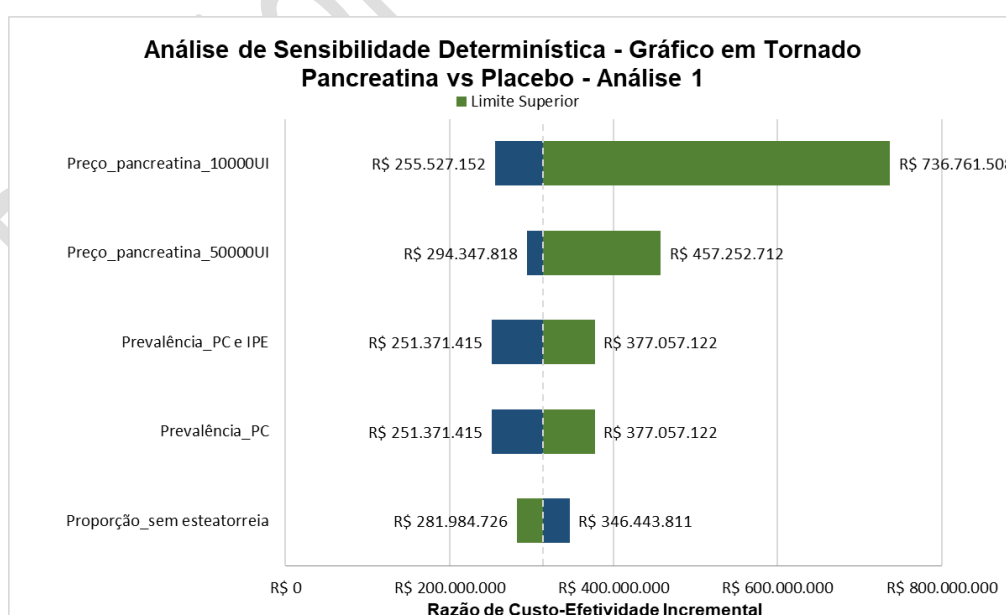


Figura 21. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos para a população 1 (Cenário proposto com difusão de 10% a 50%)

Fonte: elaboração própria.

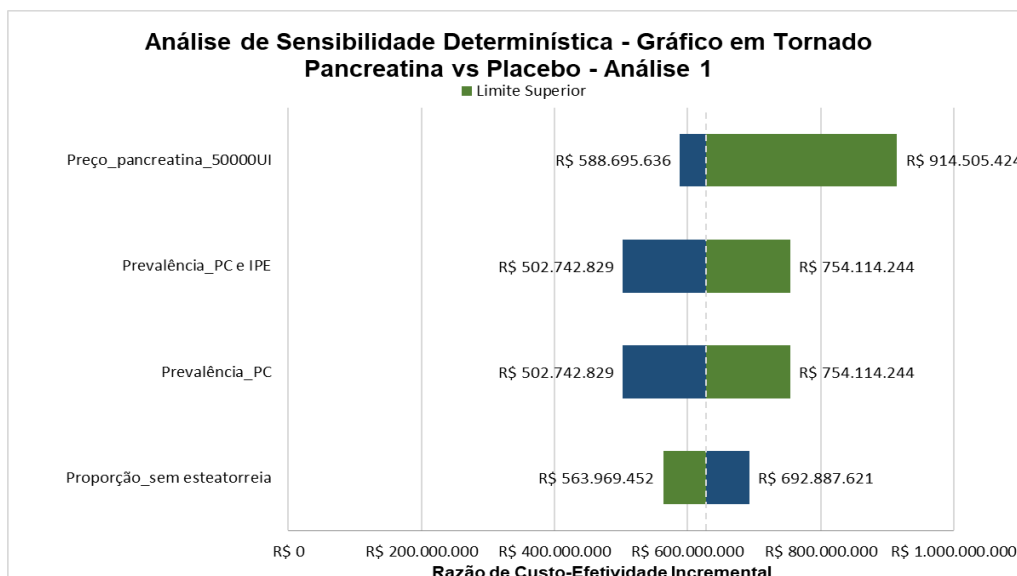


Figura 22. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos para a população 1 (Cenário proposto com difusão de 20% a 100%)

Fonte: elaboração própria.

5.2. Análise 2 (Pancreatina alta dose versus Pancreatina dose padrão)

Para esta análise, foram incluídas duas populações: pacientes com IPE com esteatorreia (indicação de pancreatina no PCDT vigente de IPE¹¹ – população 2) e pacientes com IPE com e sem esteatorreia (população 3 – considerando a ampliação de pancreatina independente de esteatorreia).

Pacientes com IPE e esteatorreia – População 2

Conforme demonstrado na Tabela 32, para um horizonte temporal de 5 anos, a incorporação da pancreatina em alta dose para pacientes com IPE e esteatorreia (população 2) desencadearia um incremento de R\$ 32,1 e R\$ 64,1 milhões em cinco anos, com um market share de 10% a 50% e de 20% a 100, respectivamente.

Tabela 32. Resultado do impacto orçamentário para a análise 2 – pacientes com esteatorreia

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Market share de 10% a 50%						
Cenário atual	R\$ 105.858.712	R\$ 53.240.471	R\$ 53.537.393	R\$ 53.819.750	R\$ 54.087.415	R\$ 320.543.742
Cenário proposto	R\$ 109.813.047	R\$ 57.218.049	R\$ 59.537.035	R\$ 61.861.463	R\$ 64.189.549	R\$ 352.619.143
Impacto orçamentário	R\$ 3.954.335	R\$ 3.977.578	R\$ 5.999.642	R\$ 8.041.712	R\$ 10.102.133	R\$ 32.075.401
Market share de 20% a 100%						
Cenário proposto	R\$ 113.767.382	R\$ 61.195.628	R\$ 65.536.677	R\$ 69.903.175	R\$ 74.291.682	R\$ 384.694.544
Impacto orçamentário	R\$ 7.908.670	R\$ 7.955.157	R\$ 11.999.284	R\$ 16.083.425	R\$ 20.204.267	R\$ 64.150.803

Fonte: elaboração própria.

Na análise de sensibilidade determinística, o preço da tecnologia foi a variável que mais impactou nos resultados, conforme demonstrado nas **Figura 23** e **Figura 24**.

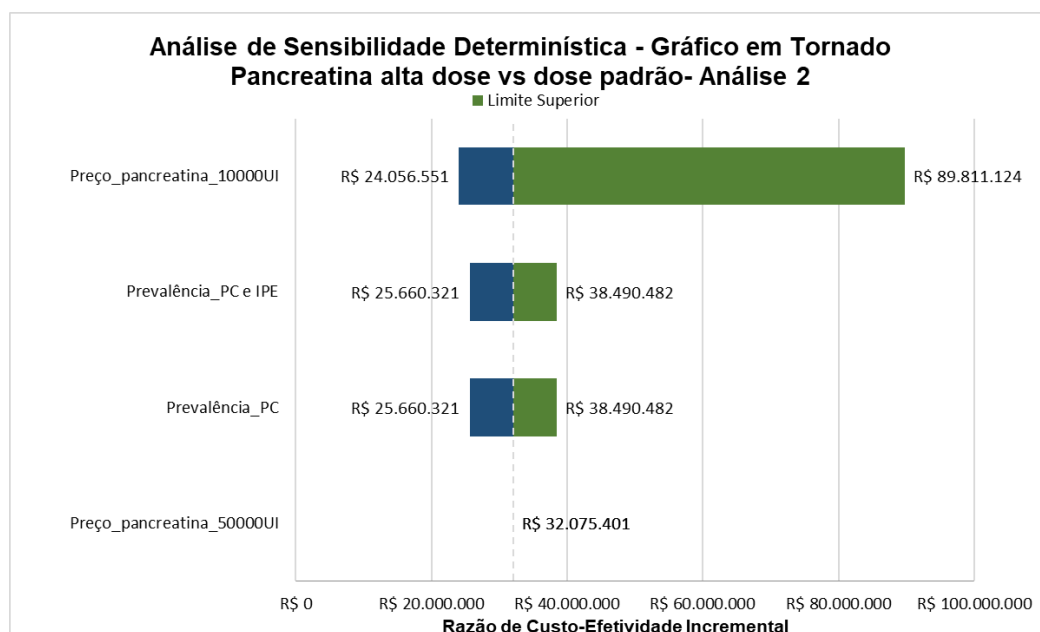


Figura 23. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos para a população 2 – Pacientes com IPE e esteatorreia (Cenário proposto com difusão de 10% a 50%)

Fonte: elaboração própria.

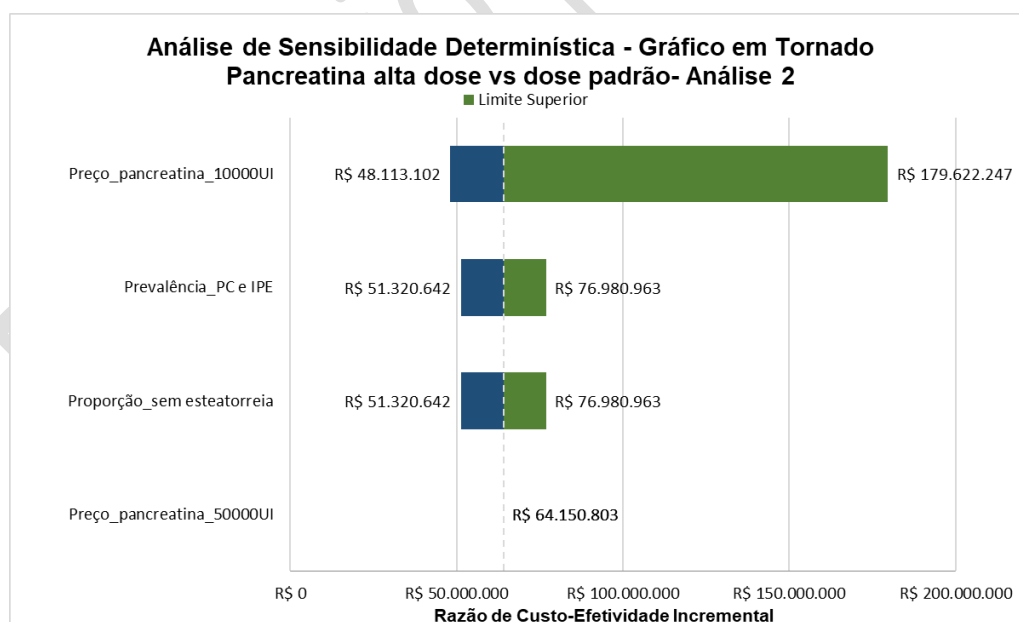


Figura 24. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos para a população 2 – Pacientes com IPE e esteatorreia (Cenário proposto com difusão de 20% a 100%)

Fonte: elaboração própria.

5.3. Pacientes com IPE com e sem esteatorreia – População 3

Para pacientes com IPE com e sem esteatorreia (população 3 – considerando a ampliação de pancreatina independente de esteatorreia), nota-se que em um horizonte temporal de 5 anos, a incorporação da pancreatina resultaria em um incremento de R\$ 94,6 milhões com a incorporação variando de 10% a 50%. Enquanto, em um cenário proposto mais agressivo (*market-share* de 20% a 100%), o impacto orçamentário acumulado em cinco anos seria de R\$ 189,2 milhões (Tabela 33).

Tabela 33. Resultado do impacto orçamentário para a análise 2 – pacientes com e sem esteatorreia

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Market share de 10% a 50%						
Cenário atual	R\$ 312.267.588	R\$ 157.051.537	R\$ 157.927.412	R\$ 158.760.325	R\$ 159.549.898	R\$ 945.556.760
Cenário proposto	R\$ 323.932.293	R\$ 168.784.806	R\$ 175.625.471	R\$ 182.482.191	R\$ 189.349.702	R\$ 1.040.174.463
Impacto orçamentário	R\$ 11.664.705	R\$ 11.733.270	R\$ 17.698.059	R\$ 23.721.865	R\$ 29.799.804	R\$ 94.617.703
Market share de 20% a 100%						
Cenário proposto	R\$ 335.596.998	R\$ 180.518.076	R\$ 193.323.530	R\$ 206.204.056	R\$ 219.149.505	R\$ 1.134.792.166
Impacto orçamentário	R\$ 23.329.411	R\$ 23.466.539	R\$ 35.396.118	R\$ 47.443.731	R\$ 59.599.607	R\$ 189.235.406

Fonte: elaboração própria.

Na análise de sensibilidade determinística, o custo da tecnologia foi a variável que mais impactou nos resultados, conforme demonstrado nas Figura 25 e Figura 26.

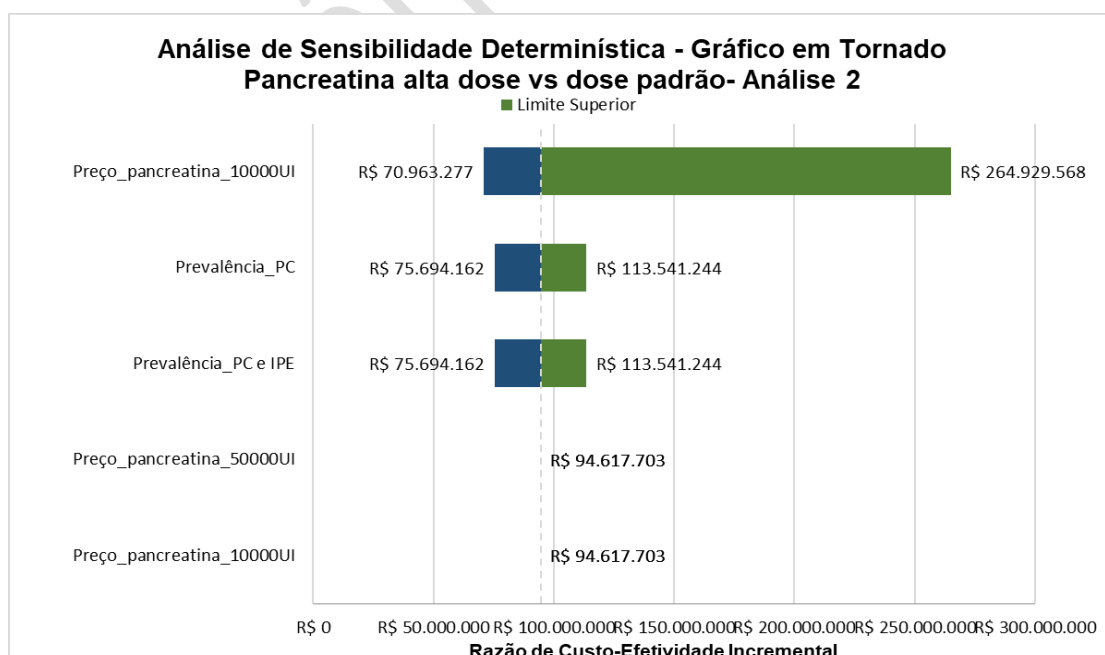


Figura 25. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos para a população 2 – Pacientes com IPE e esteatorreia (Cenário proposto com difusão de 10% a 50%)

Fonte: elaboração própria.

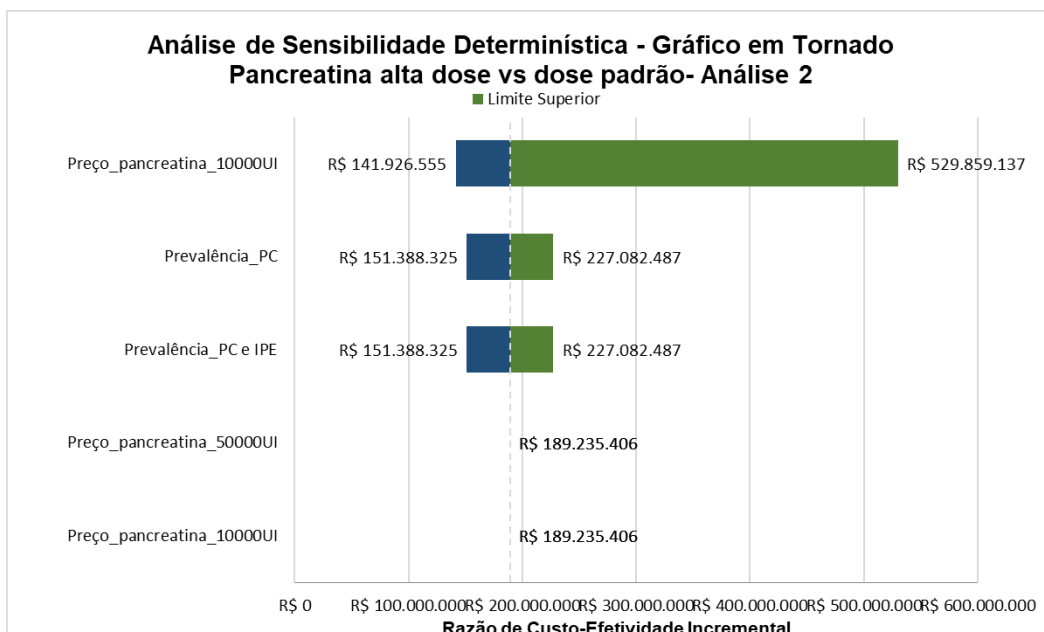


Figura 26. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos para a população 2 – Pacientes com IPE e esteatorreia (Cenário proposto com difusão de 20% a 100%)

Fonte: elaboração própria.

6. CONCLUSÕES E LIMITAÇÕES

A incorporação de pancreatina para pacientes com IPE e sem esteatorreia resultaria em um impacto acumulado em cinco anos de R\$ 235,9 milhões (cenário proposto: 10% a 50%) a R\$ 685,8 milhões (cenário proposto: 20% a 100%) comparado com cuidado padrão/placebo.

Ainda, na análise de incorporação de pancreatina em alta dose, com um *market share* de 10% a 50%, o impacto acumulado em cinco anos seria de R\$ 32,1 milhões para pacientes com IPE com e esteatorreia e de R\$ 94,6 milhões para pacientes com IPE com ou sem esteatorreia (a depender da ampliação de pancreatina independente de esteatorreia). Já com um *market share* de 20% a 100%, o impacto acumulado em cinco anos seria de R\$ 64,2 milhões e 189,2 milhões, respectivamente.

Cabe destacar que a análise foi conduzida considerando dados epidemiológicos da principal condição clínica associada a IPE: pancreatite crônica. Assim, o tamanho amostral calculado pode estar subestimando o real tamanho da população.

Relatório preliminar

7. REFERÊNCIAS

1. Kadaj-Lipka Roland and Rydzewska G. Exocrine pancreatic insufficiency and causes of abdominal symptoms in diabetes patients. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny* [Internet]. 2020;15(4):289–93. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5114/pg.2020.101556>
2. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;129–39.
3. Karpińska M, Czauderna M. Pancreas—its functions, disorders, and physiological impact on the mammals' organism. *Front Physiol*. 2022;317.
4. Hart PA, Conwell DL. Chronic pancreatitis: managing a difficult disease. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(1):49.
5. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175–84.
6. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, Roberts KJ, McGeeney L, Duggan SN, et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8(1):e000643.
7. Roeyen G, Berrevoet F, Borbath I, Geboes K, Peeters M, Topal B, et al. Expert opinion on management of pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer. *ESMO Open*. 2022;7(1):100386.
8. Abbott. CREON® (pancreatina) . Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. 2018;
9. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [citado 8 de dezembro de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
11. Ministério da Saúde. BRASIL. PORTARIA Nº 112, DE 4 DE FEVEREIRO DE 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Pancreática Exócrina. Brasil; 2016 p. 13.
12. Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R, Cotton PB. Pancreatic Enzyme Supplements Are Not Effective for Relieving Abdominal Pain in Patients with Chronic Pancreatitis: Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. 2016;2016:8541839.
13. Ammar K, Leeds JS, Ratnayake CB, Sen G, French JJ, Nayar M, et al. Impact of pancreatic enzyme replacement therapy on short- and long-term outcomes in advanced pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. 2021;15(8):941–8.

14. de la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, Baston-Rey I, Gonzalez-Lopez J, Prada-Ramallal G, et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. 2017;66(8):1354–5.
15. Iglesia D, Avci B, Kiriukova M, Panic N, Bozhychko M, ru V, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. 2020;8(9):1115–25.
16. Gan C, Chen YH, Liu L, Gao JH, Tong H, Tang CW, et al. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta-analysis. 2017;8(55):94920–31.
17. Shafiq N, Rana S, Bhasin D, hi P, Srivastava P, Sehmy SS, et al. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. 2009;(4):Cd006302.
18. Blonk L, Wierdsma NJ, Jansma EP, Kazemier G, van der Peet DL, Straatman J. Exocrine pancreatic insufficiency after esophagectomy: a systematic review of literature. 2021;34(12).
19. Kocher HM, Kadaba R. Chronic pancreatitis. 2011;2011.
20. Kocher HM, Froeling FE. Chronic pancreatitis. 2008;2008.
21. ers A, Donaldson F, Brown H, McKenzie C, Pendharkar S. The Impact of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy on Patients With Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: A Systematic Review and Narrative Synthesis. 2022;51(5):405–14.
22. Layer P, Kashirskaya N, Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. 2019;25(20):2430–41.
23. Lewis DM. A Systematic Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency Prevalence and Treatment in Type 1 and Type 2 Diabetes. 2023;
24. Paisley P, Kinsella J. Pharmacological management of pain in chronic pancreatitis. 2014;59(1):71–9.
25. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Quintana Diez PM. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. 2017;23(39):7059–76.
26. Straatman J, Wiegel J, van der Wielen N, Jansma EP, Cuesta MA, van der Peet DL. Systematic Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency after Gastrectomy for Cancer. 2017;34(5):364–70.
27. Taylor JR, Gardner TB, Waljee AK, Dimagno MJ, Schoenfeld PS. Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency. 2010;31(1):57–72.

28. Waljee AK, Dimagno MJ, Wu BU, Schoenfeld PS, Conwell DL. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis. 2009;29(3):235–46.
29. Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, Tytgat GN, van Leeuwen DJ. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. 1998;42(1):92–6.
30. Graham DY. An enteric-coated pancreatic enzyme preparation that works. 1979;24(12):906–9.
31. Opekun Jr. AR, Sutton Jr. FM, Graham DY. Lack of dose-response with Pancrease MT for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in adults. 1997;11(5):981–6.
32. Ewald N, Bretzel RG, Fantus IG, Hollenhorst M, Kloer HU, Hardt PD. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial. 2007;23(5):386–91.
33. Farkas G, Takács T, Baradnay G, Szász Z. [Effect of pancreatin replacement on pancreatic function in the postoperative period after pancreatic surgery]. 1999;140(49):2751–4.
34. Halgreen H, Pedersen NT, Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. 1986;21(1):104–8.
35. Catarci M, Berl a M, Grassi GB, Masedu F, Guadagni S. Pancreatic enzyme supplementation after gastrectomy for gastric cancer: a randomized controlled trial. 2018;21(3):542–51.
36. Kim H, Yoon YS, Han Y, Kwon W, Kim SW, Han HS, et al. Effects of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy on Body Weight and Nutritional Assessments After Pancreatoduodenectomy in a Randomized Trial. 2020;18(4):926-934.e4.
37. Jørgensen BB, Pedersen NT, Worning H. Monitoring the effect of substitution therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency. 1991;26(3):321–6.
38. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. 1983;28(2):97–102.
39. Kahl S, Schütte K, Glasbrenner B, Mayerle J, Simon P, Henniges F, et al. The effect of oral pancreatic enzyme supplementation on the course and outcome of acute pancreatitis: a randomized, double-blind parallel-group study. 2014;15(2):165–74.
40. Mössner J, Secknus R, Meyer J, Niederau C, Adler G. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial. 1992;53(1):54–66.

41. Neoptolemos JP, Ghaneh P, Andrén-S, berg A, Bramhall S, Patankar R, et al. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of high vs standard dose pancreatin. 1999;25(3):171–80.
42. Zdenkowski N, Radvan G, Pugliese L, Charlton J, Oldmeadow C, Fraser A, et al. Treatment of pancreatic insufficiency using pancreatic extract in patients with advanced pancreatic cancer: a pilot study (PICNIC). 2017;25(6):1963–71.
43. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malecka-Panas E, Gubergrits N, Shen Y, et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. 2010;105(10):2276–86.
44. Woo SM, Joo J, Kim SY, Park SJ, Han SS, Kim TH, et al. Efficacy of pancreatic exocrine replacement therapy for patients with unresectable pancreatic cancer in a randomized trial. 2016;16(6):1099–105.
45. Vecht J, Symersky T, Lamers CB, Masclee AA. Efficacy of lower than standard doses of pancreatic enzyme supplementation therapy during acid inhibition in patients with pancreatic exocrine insufficiency. 2006;40(8):721–5.
46. Toskes PP, Secci A, Thieroff-Ekerdt R. Efficacy of a novel pancreatic enzyme product, EUR-1008 (Zenpep), in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. 2011;40(3):376–82.
47. Safdi M, Bekal PK, Martin S, Saeed ZA, Burton F, Toskes PP. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. 2006;33(2):156–62.
48. Saito T, Nakai Y, Isayama H, Hirano K, Ishigaki K, Hakuta R, et al. A Multicenter Open-Label Randomized Controlled Trial of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Unresectable Pancreatic Cancer. 2018;47(7):800–6.
49. Seiler CM, Izbicki J, Varga-Szabó L, Czako L, Fiók J, Sperti C, et al. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension. 2013;37(7):691–702.
50. Thorat V, Reddy N, Bhatia S, Bapaye A, Rajkumar JS, Kini DD, et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis--a double-blind, placebo-controlled study. 2012;36(5):426–36.
51. Paris JC. A multicentre double-blind placebo-controlled study of the effect of a pancreatic enzyme formulation (Panzytrat® 25 000) on impaired lipid digestion in adults with chronic pancreatitis. Drug Investig. 1993;5:229–37.

52. DELCHIER J, Vidon N, GIRARDIN MS, SOULE J, Moulin C, Huchet B, et al. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency: comparison of two pancreatic enzyme preparations. *Aliment Pharmacol Ther.* 1991;5(4):365–78.
53. Dutta SK, Rubin J, Harvey J. Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of a pH-sensitive enteric coated pancreatic enzyme preparation with conventional pancreatic enzyme therapy in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterology.* 1983;84(3).
54. Malesci A, Mariani A, Mezzi G, Bocchia P, Basilico M. New enteric-coated high-lipase pancreatic extract in the treatment of pancreatic steatorrhea. *J Clin Gastroenterol.* 1994;18(1).
55. O’Keefe SJ, Cariem AK, Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. 2001;32(4):319–23.
56. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 1ª edição. Brasília - DF; 2014. 1–74 p.
57. Morawski JH, Prüfert A, Van Engen A, Foerster D, Sander-Struckmeier S, Małecka-Panas E, et al. Cost-effectiveness analysis of pancreatin minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *J Med Econ [Internet].* novembro de 2012 [citado 4 de fevereiro de 2024];15(SUPPL. 1):15–25. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3111/13696998.2012.737882>
58. MS. Relatório uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde. 2022;
59. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
60. Projeções da população brasileira. IBGE. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>.
61. IHME. Global Burden of Disease (GBD) Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>. 2020.
62. Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA, Chari ST. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2011;106(12):2192–9.
63. Galvão-Alves J. II Diretriz Brasileira em Pancreatite Crônica e Artigos Comentados. *GED gastroenterol endosc dig.* 2017;1–66.

64. Anvisa. 1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 06 de fevereiro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=C50&fasesEstudo=3,4&situacoesEstudo=2,4,3>. 2024.
65. 2. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 06 de fevereiro de 2024. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?cond=HER2-positive%20Breast%20Cancer&aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int&studyComp=2019-01-01_.
66. 4. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em 02 de janeiro de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
67. ANMAT. ANMAT - Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disponível em: <https://www.argentina.gob.ar/anmat>.
68. CADTH. CADTH (Canadian Agency for drugs and technologies in health). Disponível em: <https://www.cadth.ca/>.
69. NICE. Nivolumab for adjuvant treatment of resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta746>. 2021.
70. NICE. Pancreatitis. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng104/resources/pancreatitis-pdf-66141537952453>. 2018.
71. NICE. Pancreatic cancer. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs177/resources/pancreatic-cancer-pdf-75545665946053>. 2018.
72. PBAC. Creon. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/13470Y-8021E-9227P>. 2023.
73. SMC. Creon. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/creon-micro-creon-abbreviatedsubmission-14104/>. 2004.
74. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes Metodológicas elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Ministério da Saúde; 2012;
75. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2014;
76. Higgin J Chandler J Cumpston M Li T Page M et al TJ. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Handbook. 2021.
77. McInnes MDF, Moher D, Thombs BD, McGrath TA, Bossuyt PM, Clifford T, et al. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies The PRISMA-DTA Statement. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2018;319(4).

78. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, The BMJ. 2021.
79. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Pancreática Exócrina. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2016/pcdt_insuficienciapancreaticaexocrina-fev2016.pdf. 2016.
80. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration. 2011;
81. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.
82. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. 28 de agosto de 2019;366:l4898. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898.abstract>
83. Julian PT Higgins, Tianjing Li, Jonathan Sterne. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) Additional considerations for crossover trials. 2021;
84. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2019.
85. MS. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. 2014;
86. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014 [citado 22 de julho de 2024];2ª edição. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
87. Em 2022, expectativa de vida era de 75,5 anos | Agência de Notícias [Internet]. [citado 31 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/38455-em-2022-expectativa-de-vida-era-de-75-5-anos>
88. Olesen SS, Mortensen LH, Zinck E, Becker U, Drewes AM, Nøjgaard C, et al. Time trends in incidence and prevalence of chronic pancreatitis: A 25-year population-based nationwide study. United European Gastroenterol J. 2021;9(1).
89. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. Em: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2019.
90. Chinn S. A simple method for converting an odds ratio to effect size for use in meta-analysis. Stat Med. 2000;19(22).

91. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade. 2022.
92. Morawski JH, Prüfert A, van Engen A, Foerster D, Sander-Struckmeier S, Małecká-Panas E, et al. Cost-effectiveness analysis of pancreatin minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *J Med Econ* [Internet]. 1º de novembro de 2012;15(sup1):15–25. Disponível em: <https://doi.org/10.3111/13696998.2012.737882>
93. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 1º de dezembro de 2021 [citado 23 de junho de 2023];19(1):1–7. Disponível em: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-021-01671-6>
94. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas [Internet]. 2023 [citado 4 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas.pdf
95. Poulouse BK, Speroff T, Holzman MD. Optimizing Choledocholithiasis Management: A Cost-effectiveness Analysis. *Archives of Surgery* [Internet]. 1º de janeiro de 2007 [citado 4 de fevereiro de 2024];142(1):43–8. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/399595>
96. Bell CM, Chapman RH, Stone PW, Sandberg EA, Neumann PJ. An Off-the-Shelf Help List. <http://dx.doi.org/10.1177/0272989X0102100404> [Internet]. 1º de agosto de 2001 [citado 4 de fevereiro de 2024];21(4):288–94. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X0102100404?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
97. BRASIL. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz [Internet]. Brasília; 2018 [citado 16 de novembro de 2022]. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
98. MS. Diretrizes metodológicas - Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf. 2012.
99. Kunovský L, Dítě P, Jabandžiev P, Eid M, Poredská K, Vaculová J, et al. Causes of exocrine pancreatic insufficiency other than chronic pancreatitis. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. 2021.

Relatório preliminar

APÊNDICE 1

1. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™* – *Clarivate Analytics*, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 21 de agosto de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e *Orange book*: ["pancreatin OR creon OR suprenz"]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

2. PATENTES

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
BR112017024920	Método de fabricação de uma preparação de pancreatina	Scientific Protein Laboratories, LLC (US)	19/05/2036
PI0614545	Composição farmacêutica de liberação controlada, seu processo de produção, forma de dosagem oral com revestimento entérico de pancreatina e uso da mesma	Abbott Products GmbH (DE)	15/08/2026
PI0509148	Composições farmacêuticas orais de produtos contendo lipase, em particular de pancreatina contendo tensoativos, seus usos e respectivos processos de fabricação	Abbott Products GmbH (DE)	21/03/2025
PI0712569	Processo para separação e determinação da carga viral em uma amostra de pancreatina	Abbott Products GmbH (DE)	21/05/2027
PI0820628	Processo para separar e determinar a carga viral em uma amostra de pancreatina	Abbott Products GmbH (DE)	14/11/2028

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobretudo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

Referências

CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do> Acesso em 21 de ago. de 2024.

EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP 21 de ago. de 2024.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. 21 de ago. de 2024.

LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 21 de ago. de 2024.

LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 21 de ago. de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 21 de ago. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 21 de ago. de 2024.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136