

Pancrelipase para o tratamento da
insuficiência pancreática exócrina e na
fibrose cística com manifestações
intestinais

Nº 203
Janeiro/2016



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2016 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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – 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 e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem



como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	6
2. EXCLUSÃO DA PANCRELIPASE 4.500 UI, 12.000 UI, 18.000 UI, 20.000 UI EM CÁPSULAS 6	
3. CONCLUSÃO	12
4. DELIBERAÇÃO FINAL.....	12
5. DECISÃO	12
6. REFERÊNCIAS	13



1. APRESENTAÇÃO

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação ou exclusão de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

2. EXCLUSÃO DA PANCRELIPASE 4.500 UI, 12.000 UI, 18.000 UI, 20.000 UI EM CÁPSULAS ¹

O fármaco pancrelipase age como um substituto para as enzimas digestivas secretadas pelo pâncreas. Administrada como microesferas com revestimento entérico, o derivado porcino proteolítico, amilolítico e enzimas lipolíticas da pancrelipase melhora a digestão de proteínas, amidos e gorduras no duodeno e no intestino delgado^{1,2}.

No Sistema Único de Saúde (SUS) a pancrelipase nas concentrações 4.500 UI, 12.000 UI, 18.000 UI e 20.000 UI está inserida, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), para o tratamento da insuficiência pancreática exócrina e na fibrose cística com manifestações intestinais, de acordo com os respectivos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e regras do CEAF - Portaria GM/MS nº 1554 de 30 de julho de 2013.

O Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE) encaminhou proposta de exclusão de todas as apresentações da pancrelipase (procedimentos: 0604580037 / 0604580045 / 0604580053 / 0604580061), fundamentada na ausência de registro do princípio ativo na Anvisa, inativação e vencimento do registro do fármaco do laboratório que produzia a pancrelipase, e no desuso do medicamento no CEAF. Seguem as argumentações que corroboram a exclusão.

¹ Referência: Nota Técnica n.º 87/2015/CGCEAF/DAF/SCTIE-MS. Brasília, 27 de novembro de 2015. Assunto: Exclusão da pancrelipase 4.500 UI, 12.000 UI, 18.000 UI, 20.000 UI em cápsulas



a. Ausência de registro da pancrelipase

Em consulta ao banco de dados dos Produtos Registrados das Empresas de Medicamentos e Hemoderivados da Anvisa, não foi encontrado registro de fabricantes da pancrelipase.

Ministério da Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária
www.anvisa.gov.br

Consulta de Produtos

Institucional Anvisa Divulga Serviços Áreas de Atuação Legislação Espaço Cidadão Profissional de Saúde Setor Regulado

Resultado da Consulta de Produtos de Empresas de Medicamento

Não foi encontrado nenhum registro em nosso banco de dados

NOVA CONSULTA VOLTAR

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Setor de Indústria e Abastecimento (SIA) – Trecho 5 – Área Especial 57 - Brasília (DF) - CEP 71205-050 - Tel: (61) 3462-6000 - Disque Saúde: 0 800 61 1997
Copyright © 2003 Anvisa

Figura 1. Informações da busca sobre registro de fabricante da pancrelipase.

Obs: Busca realizada em 27 de novembro de 2015.

Entretanto, foi necessária uma análise detalhada sobre a informação de ausência de registro da pancrelipase, visto que esse medicamento fora comercializado e fornecido pelo CEFAP após sua incorporação. A análise minuciosa revelou que o mesmo laboratório (United Medical Ltda) possui o registro e comercializa a protease pancreática nas mesmas concentrações (4.500 UI, 12.000 UI, 18.000 UI, 20.000 UI) e nome comercial (Ultrase®) que anteriormente fora designado à pancrelipase. No entanto, ressalta-se que mesmo sendo enzimas pancreáticas, os produtos não podem ser intercambiáveis³.

Tabela 1. Lista da CMED do medicamento protease pancreática (Ultrase®).

Princípio ativo	Laboratório	Produto	Apresentação
PROTEASE PANCREÁTICA	United Medical Ltda	ULTRASE	4.500 U/USP CAP OR CT FR VD AMB X 100
PROTEASE PANCREÁTICA	United Medical Ltda	ULTRASE MT 12	12.000 U/USP CAP OR CT FR VD AMB X 100
PROTEASE PANCREÁTICA	United Medical Ltda	ULTRASE MT 18	18.000 U/USP CAP OR CT FR VD AMB X 100
PROTEASE PANCREÁTICA	United Medical Ltda	ULTRASE MT 20	20.000 U/USP CAP OR CT FR AMB X 100



1) Inativação e vencimento do registro da Ultrase®

Considerando a situação hipotética de intercambialidade da pancrelipase em protease pancreática, faz-se necessário investigar a situação de registro da Ultrase® na Anvisa. Em consulta ao banco de dados dos Produtos Registrados das Empresas de Medicamentos e Hemoderivados da Anvisa, há registro de 1 fabricante com quatro apresentações (4.500 UI, 12.000 UI, 18.000 UI, 20.000 UI), mas com validade até fevereiro de 2014 (Tabela 1).

Tabela 2. Informações sobre o registro da Ultrase®

Nome da Empresa:	UNITED MEDICAL LTDA		
CNPJ:	68.949.239/0001-46	Autorização:	1025762
Nome Comercial:	ULTRASE		
Categoria:	MODULADORES DO METABOLISMO E DA DIGESTÃO		
Registro:	125760012		
Processo:	25000.023847/98-61		
Vencimento do Registro:	02/2014		

Apresentação [*** INATIVA ***]	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
4.500 U/USP CAPS CT FR AMB	CÁPSULA GELATINOSA DURA	1	12/02/1999
Validade:	24 meses	Registro:	1257600120017
Princípio Ativo:	PANCRELIPASE		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO DE VIDRO AMBAR - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais: [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais: EURAND INTERNATIONAL - ITÁLIA		

Apresentação [*** INATIVA ***]	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
12.000 U/USP CAPS CT FR AMB	CÁPSULA GELATINOSA DURA	2	12/02/1999
Validade:	24 meses	Registro:	1257600120025
Princípio Ativo:	PANCRELIPASE		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO DE VIDRO AMBAR - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais: [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais: EURAND INTERNATIONAL - ITÁLIA		

Apresentação [*** INATIVA ***]	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
---------------------------------------	---------------------	------------------	---------------------------



18.000 U/USP CAPS CT FR AMB	CÁPSULA GELATINOSA DURA	3	12/02/1999
Validade:	24 meses	Registro:	1257600120033
Princípio Ativo:	PANCRELIPASE		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO DE VIDRO AMBAR - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais: [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais: EURAND INTERNATIONAL - ITÁLIA		

Apresentação [*** INATIVA ***]	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
20.000 U/USP CAPS CT FR AMB	CÁPSULA GELATINOSA DURA	4	12/02/1999
Validade:	24 meses	Registro:	1257600120042
Princípio Ativo:	PANCRELIPASE		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO DE VIDRO AMBAR - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais: [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais: EURAND INTERNATIONAL - ITÁLIA		

O cenário apresentado pelos bancos de dados da Anvisa sinaliza ausência de produto no mercado brasileiro do medicamento Ultrase®. Adicionalmente, consultou-se ao site do laboratório United Medical Ltda e não encontrou a bula do medicamento, conforme figura 2.

The screenshot shows the United Medical website interface. At the top, there is a navigation bar with the company logo and a search bar. Below the navigation bar, there is a main menu with options like 'Home', 'Sobre a United Medical', 'Áreas de Atuação', 'Bulas de Produtos', 'Novos Produtos', 'Agência', 'Contato', and 'Pedidos'. The main content area is titled 'Bulas e Informações de Produtos' and contains a table with columns for 'Produto', 'Para Pacientes' (Download, Online, Audio), and 'Para Profissionais de Saúde' (Download, Online, Audio). The table lists several products with their respective availability status for each category.

Produto	Para Pacientes			Para Profissionais de Saúde		
	Download	Online	Audio	Download	Online	Audio
Ambisome®	✓	✓		✓		
Viread®	✓	✓	▶	✓		▶
DaunoXome®	✓	✓	▶	✓		▶
Vidaza®	✓	✓		✓		
ReliPoietin®	✓			✓		
Mirocam®					✓	
QuickPad®		✓				
Truvada®	✓	✓		✓		

Figura 2. Informações sobre as bulas dos produtos do laboratório United Medical Ltda disponibilizadas ao público.



b. Histórico de utilização da pancrelipase no CEAF.

Para corroborar com os dados encontrados de não comercialização da pancrelipase no Brasil, foi estudada a utilização do fármaco no âmbito do CEAF. Realizou-se estudo descritivo da quantidade dispensada de pancrelipase para as doenças que preveem a utilização do fármaco no CEAF, no período de 2010 a setembro de 2015. Os dados foram obtidos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) por meio do Tabwin 3.6. As análises descritivas foram realizadas no SPSS 21.

Observou-se grande consumo inicial, devido à publicação dos PCDT de Insuficiência Pancreática Exócrina e Fibrose Cística e a consequente disponibilização no mercado brasileiro da pancrelipase. Entretanto, a partir de 2011 observa-se uma decrescente dispensação do medicamento, sendo que a partir de 2013 não houve, para a maioria das apresentações, dispensação do medicamento nos meses e anos subsequentes (Tabela 3).

Tabela 3. Evolução histórica da quantidade de pancrelipase dispensada pelo CEAF.

Medicamento	2010	2011	2012	2013	2014	2015
pancrelipase 4.500 UI (cápsula)	457.456	243.904	900	0	0	0
pancrelipase 12.000 UI (cápsula)	2326749	261.800	540	0	90	0
pancrelipase 18.000 UI (cápsula)	428.229	39.345	2.700	360	0	0
pancrelipase 20.000 UI (cápsula)	1.330.232	40.422	5.910	4.590	4.830	1.590

O resultado obtido da análise da quantidade dispensada do fármaco no CEAF corrobora com a informação fornecida pela Anvisa, quanto a não comercialização do produto no Brasil e quanto as informações resgatadas no site da empresa United Medical.

Em relação à comercialização da pancreatina, não houve mudança da nomenclatura, concentração ou princípio ativo desse fármaco (Tabela 4).

Tabela 4. Lista da CMED do fármaco pancreatina.



<i>Princípio ativo</i>	<i>Laboratório</i>	<i>Produto</i>	<i>Apresentação</i>
PANCREATINA	Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.	CREON	150 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 30 (MINIMICROESFERAS)
PANCREATINA	Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.	CREON	300 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 30 (MINIMICROESFERAS)
PANCREATINA	Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.	CREON	300 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 20 (MINIMICROESFERAS)
PANCREATINA	Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.	CREON	400 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 30 (MINIMICROESFERAS)

Ressalta-se que, apesar da concentração no registro da pancreatina ser em miligrama (3 concentrações), a bula do medicamento e a embalagem secundária é em Unidades Internacionais. A conversão é que a concentração de 150 mg equivale a 10.000 U-FIP/USP e a 300 mg equivale a 25.000 U-FIP/USP.

Em relação ao consumo de pancreatina, observa-se que segue normal e em crescimento. Reitera-se que os dados de 2015 são até o mês de setembro, ou seja, haverá um maior número de fármacos dispensados até o final do ano.

Tabela 5. Evolução histórica da quantidade de pancreatina dispensada pelo CEAF.

Medicamento	2010	2011	2012	2013	2014	2015
pancreatina 10.000 UI (cápsula)	2.212.091	4.474.330	4.687.983	4.506.628	4.523.607	3.048.089
pancreatina 25.000 UI (cápsula)	1.207.331	3.471.000	4.622.260	5.102.738	5.905.720	4.095.328

Ressalta-se que a exclusão da pancrelipase não acarretará em desassistências aos pacientes que necessitam controlar os sintomas da insuficiência pancreática exócrina, principalmente a esteatorreia e a desnutrição, visto que os pacientes podem utilizar a pancreatina em suas duas apresentações 10.000 UI e 25.000 UI em cápsulas, como previsto nos respectivos PCDT.



3. CONCLUSÃO

Conclui-se que os PCDT que contém os medicamentos pancrelipase 4.500 UI, 12.000 UI, 18.000 UI, 20.000 UI em cápsulas deverão ser atualizados, bem como os procedimentos que regulamentam a dispensação desse medicamento pelo CEAF. Assim, no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Pancreática Exócrina (Portaria SAS/MS nº 57, de 29 de janeiro de 2010) e no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística - Insuficiência Pancreática (Portaria SAS/MS nº 224, de 10 de maio de 2010), tem-se:

- a) Exclusão dos medicamentos pancrelipase 4.500 UI, 12.000 UI, 18.000 UI, 20.000 UI em cápsulas.
- b) Manutenção da pancreatina 10.000 UI e 25.000 UI em cápsulas.

4. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 02/12/2015 deliberaram, por unanimidade, recomendar a exclusão do medicamento pancrelipase 4.500 UI, 12.000UI, 18.000UI, 20.000 UI em cápsulas para o tratamento da insuficiência pancreática exócrina e na fibrose cística com manifestações intestinais. Assim, o medicamento pancrelipase 4.500 UI, 12.000UI, 18.000UI, 20.000 UI em cápsulas será excluído da RENAME. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 173/2015.

5. DECISÃO

PORTARIA Nº 5, DE 14 DE JANEIRO DE 2016

Torna pública a decisão de excluir o medicamento pancrelipase 4.500 UI, 12.000UI, 18.000UI, 20.000 UI em cápsulas para o tratamento da insuficiência pancreática exócrina e na fibrose cística com manifestações intestinais, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.



O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica excluído o medicamento pancrelipase 4.500 UI, 12.000UI, 18.000UI, 20.000 UI em cápsulas para o tratamento da insuficiência pancreática exócrina e na fibrose cística com manifestações intestinais, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

<http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

EDUARDO DE AZEREDO COSTA

Publicado no DOU nº 11 de 18 de janeiro de 2016, pág. 658.

6. REFERÊNCIAS

1. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. World J Gastroenterol. 2013;19(42):7258-66.
2. Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village; 2015. Disponível em: periodicos.saude.gov.br; acesso em 27/11/2015.
3. Product Information: ULTRESA(TM) oral delayed-release capsules, pancrelipase oral delayed-release capsules. Aptalis Pharma US, Inc (Per FDA), Birmingham, AL, 2012