



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: PANCREATINUM

**INDICAȚIA:** *indicat ca terapie de substituție cu enzime pancreatice în insuficiența pancreatică exocrină determinată de fibroza chistică sau alte afecțiuni (de exemplu pancreatita cronică, pancreatectomie sau cancer pancreatic)*

Data depunerii dosarului

17.12.2019

Numărul dosarului

8707

**Recomandare:** Adăugare segment populațional – pacienți cu insuficiență pancreatică exocrină determinată de pancreatita cronică, pancreatectomie sau cancer pancreatic.



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Pancreatinum

1.2. DC: Pankreal 35.000 (fost Pancreatina Forte Mylan 35.000)

1.3 Cod ATC: A09AA02

1.4 Data eliberării APP:

1.5. Deținătorul de APP: MYLAN HEALTHCARE GMBH - GERMANIA

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>comprimat filmat</b>
<b>Concentrația</b>	<b>35000</b>
<b>Calea de administrare</b>	<b>orală</b>
<b>Mărimea ambalajelor</b>	<b>Cutie cu 1 flac. din PEID închis cu capac din PP x 50 caps. gastrorez. (18 luni; După prima deschidere a flac. - 8 luni)</b>

1.8. Preț conform ordinului Ministrului Sănătății nr. 1165/2020 :

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b> <i>(Pancreatina Forte Mylan 35000)</i>	<b>135,85 RON</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b> <i>(Pancreatina Forte Mylan 35000)</i>	<b>2,71 RON</b>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului :

<b>Indicație terapeutică</b>	<b>Doza recomandată</b>	<b>Durata medie a tratamentului</b>
Pancreatinum este indicat în tratamentul insuficienței pancreatice exocrine determinată de fibroza chistică sau alte afecțiuni (de exemplu pancreatita cronică, pancreatectomie sau cancer pancreatic).	Doza în alte afecțiuni asociate cu insuficiență pancreatică exocrină Doza trebuie individualizată și stabilită în funcție de gradul malabsorbției și conținutului în lipide al dietei. Doza necesară pentru o masă principală (mic dejun, prânz sau cină) variază între 25000 și 80000 U-FE și jumătate din doza individuală în cazul gustărilor dintre mese	Nu este specificată.



### *Grupe speciale de pacienți*

#### *Copii și adolescenți*

La copii și adolescenți, nu au fost identificate reacții adverse specifice.

La copiii cu fibroză chistică, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse au fost similare celor manifestate la adulți.

## **2. INSUFICIENȚA EXOCRINĂ PANCREATICĂ (IEP) ASOCIATĂ CU FIBROZA CHISTICĂ SAU ALTE AFECȚIUNI (DE EXEMPLU PANCREATITA CRONICĂ, PANCEATECTOMIE SAU CANCER PANCREATIC)**

Aproximativ 85% dintre pacienții cu fibroză chistică (CF) prezintă semne de insuficiență pancreatică exocrină (EPI), pe lângă semnele și simptomele respiratorii<sup>1</sup>. EPI se caracterizează prin secreția severă scăzută de enzime digestive pancreatice (adică amilază, lipază, colipază, proteaze și fosfolipaze) și bicarbonat datorită secreției de lichid afectată și obstrucției canalelor pancreatice prin agregate deshidratate de pro-enzime<sup>2, 3</sup>. Se consideră că disfuncția pancreatică este principala cauză de malabsorbție severă și de o alimentație deficitară în CF. Manifestările clinice ale EPI includ absorbția slabă de grăsimi și proteine și, prin urmare, excreția fecală ridicată de grăsimi și azot, greutatea fecală ridicată, frecvența crescută a scaunului și creșterea slabă a greutateii. Malnutriția și insuficiența pancreatică au fost asociate cu funcția pulmonară redusă și cursul clinic deficitar<sup>4, 5</sup>. Astfel, pacienții cu PEI se plâng frecvent de steatorree, diaree și/sau alte simptome gastrointestinale nespecifice, de obicei asociate cu maldigestia grăsimilor<sup>6,7</sup>. IPE poate fi nedagnosticată la unii pacienți care pot fi suspectați că suferă de alte tulburări de gastrointestinale, cum ar fi sindromul intestinului iritabil<sup>7</sup>. Mai mult, diagnosticul poate fi dificil de stabilit, în special cu o boală ușoară sau moderată<sup>8</sup>. Este posibil să fie necesară conștientizarea și educarea în gestionarea IPE pentru a se asigura că pacienții afectați de bolile grave și cronice cu care este asociată sunt gestionați corespunzător, pentru a-și crește supraviețuirea și a îmbunătăți calitatea vieții pe termen lung<sup>9, 10, 11</sup>.

Adesea, pacienții dezvoltă PEI ca urmare a modificărilor pancreasului cauzate de limitarea vieții sau a bolilor terminale<sup>12</sup>. Afecțiuni precum fibroza chistică sau pancreatita cronică (CP) duc la pierderea parenchimului pancreatic, în timp ce cancerul pancreatic poate provoca obstrucția canalului pancreatic, în special dacă tumora este localizată în capul pancreasului. Boala celiacă are ca rezultat scăderea stimulării pancreatice, iar sindromul Zollinger-Ellison inactivează enzimele pancreatice. Rezecțiile chirurgicale, cum ar fi gastrectomia sau duodenopancreatectomia, pot duce, de asemenea, la scăderea și întârzierea stimulării pancreatice și pierderea parenchimului pancreatic<sup>13, 14</sup>. În general, cele mai frecvente cauze ale PEI sunt CF, CP și cancerul pancreatic<sup>9</sup>.

Malnutriția rezultată din PEI este principala manifestare clinică a bolii<sup>14</sup>. Poate fi asociat cu consecințe grave, ceea ce duce la creșterea morbidității și a supraviețuirii reduse<sup>10, 12</sup> și poate fi asociat cu o calitate a vieții

redușă<sup>15</sup>. Malnutriția care rezultă din PEI în CF poate duce la creșterea neplăcută în copilărie, pierderea în greutate la adulți și deteriorarea funcției pulmonare; PEI poate duce, de asemenea, la scăderea duratei de supraviețuire, comparativ cu pacienții cu insuficiență pancreatică<sup>9, 16</sup>. În condiții non-CF, de ex., CP și cancer pancreatic, malnutriția legată de PEI este asociată cu pierderea în greutate care poate duce la dezvoltarea comorbidităților și impacturi negative asupra prognosticului pacientului<sup>17, 19</sup>.

Terapia de substituție cu enzime pancreatice (TSEP) implică suplimentarea enzimelor pancreatice la pacienții cu PEI și este eficientă în reducerea gravității simptomelor GI; de asemenea, îmbunătățește degradarea GI și absorbția de nutrienți, prevenind astfel malnutriția<sup>10, 17</sup>.

Produsele enzimelor pancreatice au fost utilizate de câteva decenii în tratamentul pacienților cu EPI asociate cu CF sau alte afecțiuni<sup>20</sup>. Aceste preparate conțin amestecuri de lipază pancreatică, amilază, protează și alte proteine și acizi nucleici derivați de pancreas<sup>21</sup>. Formulările convenționale de pulbere sau tabletă (nu acoperite cu enteric) au fost doar parțial eficiente în ameliorarea simptomelor EPI, deoarece enzimele pancreatice au fost inactivate de pepsină și aciditatea gastrică<sup>22</sup>. Aceste observații au determinat dezvoltarea comprimatelor acoperite cu enteric și mai târziu microsferelor acoperite cu enteric. Aceste produse se dizolvă la un pH>5.5, care permite trecerea intactă prin stomac cu dizolvarea și activarea în pH-ul mai mare al duodenului.

- Într-un studiu de 1 an, prospectiv, multicentric, observațional, de gestionare a insuficiența pancreatice exocrine (IEP) la pacienții cu pancreatită cronică (PC), s-a urmărit evaluarea îmbunătățirii simptomelor și calității vieții la pacienții cu **pancreatită cronică cu insuficiența pancreatice exocrine** care au primit înlocuirea enzimelor pancreatice. Au fost evaluați număr un total de 294 de pacienți repartizați în două cohorte (cohorta 1, n = 206; cohorta 2, n = 88). Proporția pacienților cu simptome gastro-intestinale și dureri recurente după 1 an a fost semnificativ redusă în ambele cohorte (p<0,001). Ameliorarea simptomelor a fost reflectată în îmbunătățirile scorului GIQLI la 1 an în ambele cohorte (p<0,001), independent de severitatea CP și etiologie. Îmbunătățirile scorului GIQLI au fost mai pronunțate în cohorta 2 (p<0,001). În concluzia acestui studiu de gestionare a bolii este specificat faptul că Pancreatina a ameliorat simptomatologia și a îmbunătățit calitatea vieții la pacienților cu EPI legată de CP cuprinși în studiu.
- Au fost identificate două studii care au descris efectele terapiei orale de substituție cu enzime pancreatice la **pacienții care au fost supuși unei intervenții chirurgicale pancreatice pentru pancreatita cronică sau cancer pancreatic**<sup>24, 25</sup>. Într-un studiu multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo de 1 săptămână, cu extensie de 1 an (OLE), s-a demonstrat că terapia orală de substituție cu enzime pancreatice la pacienții cu rezecție pancreatică parțială/totală a condus la îmbunătățiri semnificative ale absorbției de grăsimi și proteine (P <0,001)<sup>24</sup>. Toți 58 de subiecți randomizați (32 pancreatină, 26 placebo) au finalizat tratamentul dublu-orb și au intrat în OLE. Pacienții din acest studiu au primit TSEP



pentru 51 de săptămâni, și s-au obținut îmbunătățiri în digestia grăsimilor și a proteinelor care s-au menținut până la sfârșit. Greutatea corporală a crescut, de asemenea, semnificativ în comparație cu valoarea de bază ( $P < 0,05$ ), demonstrând eficacitatea superioară a pancreatinei față de placebo la pacienții cu PEI după o intervenție chirurgicală pancreatică<sup>24</sup>. Într-un alt studiu mic și necontrolat, TSEP a fost administrat timp de 2,5 ani pacienților ce au făcut o intervenție chirurgicală pancreatică s-a observat creșterea semnificativă în greutate și scăderea excreției de grăsime fecală în timpul urmăririi<sup>29</sup>.

- Un studiu crossover dublu-orb, în care au fost tratați 15 pacienți cu Kreon, sau cu placebo, în care s-a evaluat efectul preparatului enzimelor pancreatice Kreon asupra simptomelor abdominale, a excreției de grăsime fecală și a timpului de tranzit oro-cecal la pacienți după **gastrectomie totală pentru carcinomul gastric cu anastomoză Roux-en-Y**. Acest studiu a indicat faptul că în timpul tratamentului cu substanța activă, consistența scaunului a devenit mai solidă ( $p < 0,05$ ) și că simptomele abdominale au rămas însă neschimbate statistic, în concluzie, după substituția totală a enzimei pancreatice gastrectomie, reduce steatoroea masivă și îmbunătățește consistența scaunelor<sup>27</sup>.
- Au fost identificate două studii care au descris efectele terapiei orale de substituție cu enzime pancreatice la pacienții cu **cancer pancreatic nerezecabil**. Un studiu efectuat la pacienți cu cancer avansat, nerezecabil al regiunii capului pancreatic și suspiciune de obstrucție a canalului pancreatic a raportat că TSEP a prevenit pierderea în greutate într-un studiu controlat cu placebo de 8 săptămâni, randomizat, dublu-orb<sup>29</sup>. Pacienții randomizați în TSEP au luat în greutate, în timp ce pacienții cu placebo au pierdut în greutate pe durata studiului. Mai mult, absorbția de grăsime a crescut cu 12% cu TSEP, în timp ce a scăzut cu 8% în grupul placebo<sup>29</sup>. Un studiu mai recent randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a sugerat că TSEP nu a avut niciun efect semnificativ asupra pierderii în greutate la pacienții cu cancer pancreatic nerezecabil la 8 săptămâni ( $P = 0,614$ ). De asemenea, nu a existat nicio îmbunătățire a calității vieții cu TSEP și nici o diferență semnificativă în supraviețuirea generală (5,84 mii cu TSEP vs. 8,13 mii cu placebo;  $P = 0,744$ )

### 3. INFORMAȚII PRIVIND RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe proprie răspundere depuse de către solicitant, medicamentul cu DCI Pancreatinum este rambursat în **20** state membre ale Uniunii Europene : Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Ceha, Estonia, Finlanda, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Letonia, Lituania, Luxembourg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovenia, Spania și Croația.



#### **4. CRITERII PENTRU MUTAREA/ADAUGAREA UNUI DCI COMPENSAT**

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, adăugarea/mutarea unui DCI deja compensat într-o altă sublistă/secțiune decât cea în care se regăsea anterior (în cadrul listei cu DCI-uri ale medicamentelor de care beneficiază asigurații cu sau fără contribuție personală) se realizează prin întrunirea cumulativă a următoarelor trei criterii:

➤ Creare adresabilitate pacienți – extinderea grupului populațional

Insuficiența pancreatică exocrină în cancerul pancreatic este cauzată de deteriorarea parenchimului și/ sau a canalului pancreatic, indusă de tumoră sau apare ca urmare a îndepărtării chirurgicale a țesutului pancreatic<sup>30, 31</sup>.

Atrofia pancreatică secundară obstrucției canalului pancreatic indusă de tumoră și fibroză pancreatică poate duce la instalarea insuficienței pancreatice exocrine preoperator, în timp ce reducerea țesutului glandular ca urmare a rezecției pancreatice, ocluzia postoperatorie iminentă și anatomia modificată chirurgical determină menținerea insuficienței pancreatice exocrine și postoperator<sup>32</sup>.

Insuficiența pancreatică exocrină (IPE) are o prevalență mare 50-100% în tumorile de pancreas nerezecabile dar și în cancerele nerezecabile. Malabsorbția cauzată de IPE determină steatoree și pierdere importantă în greutate pentru acești pacienți<sup>33</sup>.

Starea nutrițională influențează în mod direct rezultatul clinic al tratamentului pacienților cu cancer. Atunci când sunt prezente simptome care afectează nutriția (de exemplu anorexia sau malabsorbția) sau pierderea semnificativă în greutate la momentul diagnosticării cancerului pancreatic, riscul deteriorării nutritive progresive rămâne în continuare crescut. Pierderea progresivă în greutate este o caracteristică comună a multor tipuri de cancer: incidența globală a malnutriției în cancer variază de la 30% la 85% fiind cea mai răspândită la pacienții cu cancer gastric, pancreatic, pulmonar, de prostată și de colon<sup>34</sup>.

Calitatea vieții (QoL) pacienților cu cancer pancreatic depinde de ameliorarea durerii sau de controlul durerii și îmbunătățirea stării nutriționale<sup>35, 36</sup>.

Există numeroase studii clinice randomizate (RCTs), de tip observațional și studii retrospective care analizează eficacitatea medicamentului Pancreatinum administrat ca terapie de substituție la pacienții cu cancer pancreatic<sup>37</sup>.

În cadrul studiului observațional de cohortă *Enzyme replacement improves survival among patients with pancreatic cancer: Results of a populational based study 2019*, de tip retrospectiv, pe un grup de pacienți aflați în terapie de substituție cu enzime pancreatice (TSEP) și grup fără TSEP, desfășurat în Marea Britanie pe o populație de 807 perechi de pacienți au fost analizate ca endpoints mortalitatea și supraviețuirea globală.



Insuficiența pancreatică exocrină (IPE) și malnutriția sunt frecvent întâlnite în rândul pacienților cu adenocarcinom pancreatic. Terapia de substituție cu enzime pancreatice (TSEP) poate corecta IPE, dar utilizarea sa în rândul pacienților cu cancer pancreatic este insuficient analizată, la fel ca efectele acesteia asupra supraviețuirii. Acest studiu observațional a adresat aceste aspecte.

Subiecții cu adenocarcinom pancreatic au fost identificați din Clinical Practice Research Datalink (CPRD) din Marea Britanie.

Prin metoda corelării punctajului de propensiune au fost generate perechi de subiecți care au primit sau care nu au primit TSEP. Obiectiv: mortalitatea generală (progresia bolii la deces de orice cauză) a fost utilizată utilizând modelele parametrice ale timpului de supraviețuire ce au inclus o serie de co-variabile relevante.

Utilizarea TSEP în întreaga cohorta identificată a fost la 21,7% dintre pacienți (987/4554). Au fost generate 807 perechi de pacienți cu adenocarcinom pancreatic (cu sau fără TSEP). Datele subiecților au fost urmărite pe o perioadă medie de 371,8 zile (mediana 193 zile), cu o perioadă totală de monitorizare de 1643 de ani. Au fost înregistrate 1403 decese în total, reprezentând o rată neajustată de mortalitate de 874 decese/1000 persoane – ani de decese în grupul pacienților care nu au primit TSEP și, respectiv, 994 decese/1000 persoane – ani de decese în grupul pacienților care nu au primit TSEP). În ceea ce privește analiza supraviețuirii la pacienții cu adenocarcinom pancreatic, ajustată în funcție de parametrii predefiniți, s-a observat ca timpul mediu de supraviețuire a fost cu 262% mai mare în cazurile tratate cu TSEP. Supraviețuirea a fost semnificativ mai mare în rândul subiecților care au primit TSEP, indiferent de grupul studiat în ceea ce privește utilizarea chirurgiei sau chimioterapiei.

Acest studiu populațional indică faptul că o mare parte dintre pacienții cu adenocarcinom pancreatic nu primesc TSEP. TSEP se asociază cu creșterea supraviețuirii în rândul pacienților cu adenocarcinom pancreatic, ceea ce sugerează o lipsă de conștientizare în practica clinică și un beneficiu adus de abordarea malnutriției la acești pacienți.

O analiză retrospectivă privind terapia de substituție cu enzime pancreatice „*Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periampullary malignancy*” a fost publicată în 2017<sup>38</sup>.

Această analiză are la bază o revizuire retrospectivă a datelor pacienților adulți care au suferit duodenopancreatectomie (din cauză oncologică), înregistrați consecutiv în spitalele universitare din Birmingham (NHS) în perioada februarie 2007 – decembrie 2015. Această revizuire a datelor pacienților cu duodenopancreatectomie pentru malignitate periampulară a avut drept obiectiv analiza asocierii dintre TSEP și supraviețuirea generală, cu analiza post-hoc pe subgrupuri efectuată după stratificarea pacienților respectiv după anul intervenției chirurgicale, dimensiunea canalului pancreatic și tipul tumorii.



Terapia de substituție cu enzime pancreatice a fost administrată la 43,1% dintre pacienți (202/469). După ajustarea analizei în funcție de variabilele patologice și chimioterapie, utilizarea Pancreatinum a fost asociată independent cu creșterea supraviețuirii (analiza multivariată: HR 0,72 (CI 95%: 0,52 – 0,99),  $p = 0,044$  și analiza scorului de propensiune:  $p = 0,009$ ). Efectul TSEP de creștere a supraviețuirii a fost observat predominant la pacienți cu un canal pancreatic dilatat (3 mm).

Concluziile studiului relevă faptul că utilizarea Pancreatinum a fost asociată independent cu creșterea supraviețuirii post-duodenopancreatectomiei pentru cancer. Validitatea acestei observații este susținută de un efect observat în mare măsură la acei pacienți cu dilatare a ductului pancreatic. Starea nutrițională a pacienților care suferă de duodenopancreatectomie pentru cancer necesită evaluare suplimentară și sunt necesare studii clinice care să evalueze efectele TSEP la acești pacienți.

Eficacitatea Pancreatinum a fost analizată în cadrul studiului retrospectiv *„Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: a retrospective analysis”*, pe o bază de date cu pacienții cu cancer pancreatic nerezecabil<sup>39</sup>.

Această analiză retrospectivă a fost realizată pe o bază de date cu pacienții cu cancer pancreatic nerezecabil, confirmat histopatologic, a Spitalului Universitar din Santiago de Compostela, Spania. Toți pacienții au fost evaluați pentru chimioterapia paliativă și au primit îngrijiri paliative optime. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri: Grupul 1 a primit terapie standard; Grupul 2 a fost supus unei evaluări suplimentare a funcției pancreatice și a primit TSEP, dacă este nevoie, adițional terapiei standard. Datele privind supraviețuirea (valoarea mediană și 95% interval de încredere) au fost analizate folosind metoda Kaplan – Meier și regresia Cox; compararea datelor de supraviețuire a fost efectuată utilizând testul long-rank.

Au fost incluși în studiu 160 de pacienți cu cancer pancreatic nerezecabil (vârsta medie 70,5 ani, 57,5% bărbați, 78,7% cu cancer pancreatic stadiu IV). Grupul 1 : 86 pacienți (53,75%) și grupul 2 : 74 pacienți (46,25%). Caracteristici similare la baseline: vârsta, sexul, dimensiunea, localizarea și stadiul tumorii, gradul de pierdere în greutate și valorile serice ale CA 19-9. 58,1% din pacienți au primit chimioterapie paliativă; 46,5% în grupul 1 și 71,6% în grup 2 ( $P < 0,001$ ). TSEP a fost administrată la 66,2% din pacienții din grupul 2 (189 zile, 95% CI, 167,0 – 211,0 zile) comparativ cu cea înregistrată în Grupul 1 (95,0 zile, IC 95% 75,4 – 114,6 zile)(HR 2,117; HC 95% 1.493 – 3.002;  $P < 0,001$ ). Chimioterapia și TSEP au fost asociate semnificativ și independent cu supraviețuirea mai lungă în cadrul analizei univariate și multivariate în funcție de vârsta și de stadiul tumorii. La pacienții cu pierdere semnificativă în greutate la momentul diagnosticului (>10% din greutatea corporală în interval de 6 luni), TSEP a fost asociată cu o supraviețuire mai lungă (HR 2,52; IC 95%, 1,55,4,11;  $P < 0,001$ ).

Acest studiu a arătat că evaluarea IPE și tratamentul acestuia cu TSEP pot prelungi supraviețuirea la pacienții cu cancer pancreatic nerezecabil. IPE și tratamentul acestuia ar trebui să fie luate în considerare ca parte a celui mai bun standard de îngrijire la acești pacienți și în evaluarea terapiilor oncologice viitoare





pentru a crește supraviețuirea și calitatea vieții acestor pacienți. La pacienții cu cancer pancreatic nerezecabil, TSEP administrată pentru managementul IPE a fost asociată cu o creștere a supraviețuirii comparativ cu cei care nu primesc TSEP, efect mai evident la pacienții cu pierdere semnificativă în greutate. Aceste evidențe ar trebui testate și în studii clinice prospective.

Recomandările internaționale privind utilizarea terapiei de substituție cu enzime pancreatice  
**PANCREATINUM:**

1. *Evidence-based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatic Surgery.* Sabater L et al. Ann Surg 2016, 264, 949-958 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28711377/>

Incidența insuficienței pancreatice exocrine (IPE) la pacienții supuși intervenției de duodenopancreatectomie pentru tumori pancreatice este mare, în special la cei cu intervenție chirurgicală pentru cauza oncologică, și apare la 64%-100% dintre pacienți. Terapia de substituție cu enzime pancreatice ar trebui să fie începută imediat după ce IPE a fost diagnosticată sau când există suspiciune clinică înaltă pe IPE.

La pacienții cu suspiciune clinică înaltă de IPE diagnosticul de IPE este acceptat dacă testul terapeutic empiric cu TSEP demonstrează îmbunătățirea simptomelor, markerilor nutriționali sau a greutății corporale. IPE post-chirurgie pancreatică trebuie tratată prin substituție cu enzime pancreatice (pancreatină) sub formă de minimicrosfere cu înveliș gastrorezistent. Dozele de 72.000 – 75.000 Ph.U la fiecare masă principală și 36.000-50.000 Ph.U la fiecare gustare s-au dovedit a fi eficiente în ceea ce privește îmbunătățirea digestiei grăsimilor.

2. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Pancreatic Adenocarcinoma* Version 3.2019 – July 2, 2019. Tempero MA et al. J Natl Compr Canc Netw. 2019 Mar 1;17(3):202-210. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0014, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30865919/>

Insuficiența pancreatică exocrină asociată cancerului pancreatic este cauzată de deteriorarea parenchimului pancreatic provocată de tumori și/sau blocarea ductului pancreatic sau prin îndepărtarea chirurgicală a țesutului pancreatic și are ca rezultat o sinteză necorespunzătoare de enzime digestive. Aceasta insuficiență a enzimelor pancreatice determină o absorbție inadecvată a grăsimilor, carbohidraților și proteinelor însoțită de steatoree, crampe abdominale, scădere în greutate și malnutriție.

Terapia orală de substituție cu enzime pancreatice este recomandată pacienților cu cancer pancreatic care au simptome ale deficitului enzimatic exocrin. Deoarece IPE apare până la 94% dintre pacienții supuși chirurgiei pancreatice, TSEP poate fi inițiată fără teste de diagnostic al IPE. Se recomandă pancreatina sub formă de minimicrosfere cu înveliș gastrorezistent.

3. *Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency.* Smith RC et al. *Pancreatology.* 2016 Mar-Apr;(2)164-80. DOI: 10.1016/j.pan.2015.12.006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26775768/>

Aproximativ 90% dintre pacienții cu cancer pancreatic înregistrează pierderi în greutate la momentul diagnosticării. Scăderea ponderala poate fi exacerbată de malabsorbție, ca urmare a obstrucției canalului pancreatic și a distrugerii parenchimului pancreatic, cu reducerea disponibilității enzimelor pancreatice.

TSEP poate ameliora adesea simptomele asociate IPE și poate permite pacienților să crească aportul alimentar, îmbunătățind statusul nutrițional.

Recomandarea ghidului este: IPE TSEP și recomandările privind dieta ar trebui să fie luate în considerare în tratamentul IPE la pacienții cu cancer pancreatic nerezecabil de la momentul diagnosticului cancerului pentru a menține greutatea pacientului și a-i îmbunătăți calitatea vieții.

4. Conform ghidului NICE de management *Managing pancreatic cancer 2019*, <https://pathways.nice.org.uk/pathways/pancreatic-cancer> terapia de substituție cu enzime pancreatice constituie recomandare de tratament, aceasta fiind importantă de asigurat în cadrul planului de tratament privind calitatea vieții pacienților cu cancer pancreatic.

Din analiza prezentată, putem concluziona:

- Medicamentul Pancreatinum este indicat ca terapie de substituție la pacienții cu cancer pancreatic;
  - Terapia de substituție cu enzime pancreatice se asociază cu creșterea supraviețuirii în rândul pacienților cu adenocarcinom pancreatic;
  - Utilizarea Pancreatinum a fost asociată independent cu creșterea supraviețuirii post-duodenopancreatectomiei pentru cancer;
  - Evaluarea IPE și tratamentul acestuia cu enzime pancreatice pot prelungi supraviețuirea la pacienții cu cancer pancreatic nerezecabil;
  - Există numeroase recomandări internaționale privind utilizarea terapiei de substituție cu enzime pancreatice.
- Nivel de compensare similar – Medicamentul cu DCI Pancreatinum este compensat în baza HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, fiind inclus în Sublista C *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%*, Secțiunea C2, *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc*, programul P6.4: Mucoviscidoză, poziția 4.



- Dovada compensării în țările UE – 20 state membre UE.

## 5. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Pancreatinum** întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru **mutare/adăugare** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, anexa 1, art. 1, lit. k [...] „se calculează costul tratamentului/an, se stabilește costul minim lunar, se stabilește nivelul contribuției personale lunare a pacientului pe "procent" de compensare aferente sublistelor A, B și D din costul minim lunar; se stabilește cuantumul maxim de îndatorare aplicând 20% la venitul minim brut în vigoare la data evaluării; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mare sau egală cu 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista D; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista B; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus la nivel de compensare 100% într-o secțiune a sublistei C; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista A”

DC	Cost tratament lunar	Coplanda pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)	Coplanda pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)	Salariul minim brut Febr 2021	Grad de îndatorare maxim 20% din salariul minim brut)	50% din grad maxim de îndatorare
Pankreal	650,4 lei	325,2 lei	65 lei	2300 lei	460 lei	230 lei

Astfel, pentru a putea fi compensat și prescris și în alte afecțiuni asociate cu insuficiență pancreatică (pancreatita cronică, pancreatectomie, cancer pancreatic) recomandăm adăugarea DCI Pancreatinum 35.000 UFE în lista A și abrogarea acesteia din lista C1.



## 6. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere al DCI Pancreatinum pentru indicația: „*insuficiența pancreatică exocrină determinată de pancreatita cronică, pancreatectomie sau cancer pancreatic*”.

## 7. Referințe:

1. **Ahmed N., Corey M., Forstner G., Zielenski J., Tsui LC, Ellis L. și colab.,** *Consecințele moleculare ale mutațiilor genelor regulatorului transmembranar din pancreasul exocrin în fibroza chistică (CFTR)*, Intestin. 2003; 52: 1159-1164;
2. **Durie PR,** *Fiziopatologia pancreasului în fibroza chistică.* Neth J Med. 1992; 41: 97-100;
3. **Freedman SD, Blanco P., Shea JC, Alvarez JG,** *Mecanisme pentru explicarea disfuncției pancreatice în fibroza chistică.* Med Clin North Am. 2000; 84 ( [x] ): 657-664;
4. **Corey M., Edwards L., Levison H., Knowles M.,** *Analiza longitudinală a declinului funcției pulmonare la pacienții cu fibroză chistică.*, J Pediatr. 1997; 131: 809-814;
5. **Steinkamp G., Wiedemann B.,** *Relația dintre starea nutrițională și funcția pulmonară în fibroza chistică: analize secționale și longitudinale din proiectul de asigurare a calității germane CFQA.* Torace. 2002; 57: 596-601;
6. **Gooden HM, White KJ.** *Cancerul pancreatic și îngrijirea de susținere - insuficiența exocrină pancreatică are un impact negativ asupra calității vieții.* Sprijină îngrijirea cancerului. 2013; 21 : 1835–1841;
7. **Leeds JS, Hopper AD, Sidhu R, Simmonette A, Azadbakht N, Hoggard N, Morley S, Sanders DS.** *Unii pacienți cu sindrom de colon iritabil pot avea insuficiență pancreatică exocrină.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8: 433–438;
8. **Keller J, Brückel S, Jahr C, stratul P.** *Un test de respirație trigliceridic mixt cu CC modificat detectează o insuficiență exocrină pancreatică moderată.* Pancreas. 2011; 40: 1201-1205;
9. **Imrie CW, Connett G, Hall RI, Charnley RM.** *Articolul de revizuire: suplimentarea enzimelor în fibroza chistică, pancreatita cronică, cancerul pancreatic și periampular.* Aliment Pharmacol Ther. 2010; 32 Supliment 1: 1–25;
10. **Nakajima K, Oshida H, Muneyuki T, Kakei M.** *Pancrelipase: o recenzie bazată pe dovezi a utilizării sale pentru tratarea insuficienței exocrine pancreatice.* Core Evid. 2012; 7: 77–91;
11. **Phillips ME.** *Insuficiență exocrină pancreatică în urma rezecției pancreatice.* Pancreatology. 2015; 15 : 449–455;
12. **Sikkens EC, Cahen DL, Kuipers EJ, Bruno MJ.** *Terapia de înlocuire a enzimelor pancreatice în pancreatita cronică.* Best Pract Res Clin Gastroenterol;
13. **Keim V, Klar E, Poll M, Schoenberg MH.** *Îngrijiri postoperatorii în urma operației pancreatice: supraveghere și tratament.* Dtsch Arztebl Int. 2009; 106: 789–794;
14. **Dominguez-Muñoz JE.** *Diagnosticul și tratamentul insuficienței exocrine pancreatice.* Curr Opin Gastroenterol. 2018; 34: 349–354;
15. **Czakó L, Takács T, Hegyi P, Prónai L, Tulassay Z, Lakner L, Döbrönte Z, Boda K, Lonovics J.** *Evaluarea calității vieții după terapia de înlocuire a enzimelor pancreatice în pancreatita cronică.* Can J Gastroenterol. 2003; 17 : 597–603;
16. **Huang NN, Schidlow DV, Szatrowski TH, Palmer J, Laraya-Cuasay LR, Yeung W, Hardy K, Quitell L, Fiel S.** *Caracteristici clinice, rata de supraviețuire și factori prognostici la adulții tineri cu fibroză chistică.* Am J Med. 1987; 82;
17. **Stratul P, von der Ohe MR, Holst JJ, Jansen JB, Grandt D, Holtmann G, Goebell H.** *Alterată motilitatea postprandială în pancreatita cronică: rolul malabsorbției.* Gastroenterologie. 1997; 112: 1624–1634;
18. **Levy E.** *Tulburări și gestionări legate de nutriție la pacienții cu fibroză chistică: provocări solide pentru prevenirea dezvoltării co-morbidităților.* Clin Biochem. 2011; 44: 489–490;
19. **Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR.** *Utilizarea suplimentelor de enzime pancreatice pentru pacienții cu fibroză chistică în contextul colonopatiei fibrosante.* Comitetul de consens. J Pediatr. 1995; 127 : 681–684;



20. **DeYoung JL**, Dezvoltarea tehnologiei microsferelor enzimelor pancreatice și a descoperirilor din SUA cu pancreas în tratamentul pancreatitei cronice, *Int J Pancreatol.* 1989; 5 ([supl.]): 31-36;
21. **Wier HA, Kuhn RJ**, Suplimentarea enzimelor pancreatice. *Curr Opin Pediatr.* 2011; 23 : 541-544;
22. **EP DiMagno, Malagelada JR, Mergeți VL, Moertel CG**, Situația enzimelor administrate oral în insuficiența pancreatică. *Comparația a două scheme de dozare.* *N Engl J Med.* 1977; 296: 1318-1322;
23. **Jan G D'Haese, Güralp O Ceyhan, Ihsan Ekin Demir, Peter Layer, Waldemar Uhl et. al.**, Terapie de înlocuire a enzimelor pancreatice la pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină datorată pancreatitei cronice: un studiu de 1 an de gestionare a bolilor privind controlul simptomelor și calitatea vieții, *Pancreas.* 2014 aug; 43 (6): 834-41;
24. **C M Seiler, J Izbicki, L Varga-Szabó, L Czako, J Fiók at all.** *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,* *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Apr; 37(7): 691–702. Published online 2013 Feb 5;
25. **Braga M, Cristallo M, De Franchis R, Mangiagalli A, Zerbi A, Agape D, Primignani M, Di Carlo V.** Terapie de substituție a enzimelor pancreatice la pacienții post-pancreatectomie. *Int J Pancreatol.* 1989; 5 Supliment: 37–44;
26. **C M Seiler, J Izbicki, L Varga-Szabó, L Czako, J Fiók at all.** *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,* *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Apr; 37(7): 691–702. Published online 2013 Feb 5;
27. **U Armbrrecht, L Lundell, R W Stockbrügger,** The Benefit of Pancreatic Enzyme Substitution After Total Gastrectomy, *Aliment Pharmacol Ther.* 1988 Dec;2(6):493-500. doi: 10.1111/j.1365-2036.1988.tb00722.x;
28. **Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, Tytgat GN, van Leeuwen DJ** Studiul controlat cu placebo al tratamentului cu microsferă de pancreatină acoperită enteric la pacienții cu cancer nerezecabil din regiunea capului pancreatic. *Intestin.* 1998 Jan; 42 (1): 92-6;
29. **Woo SM, Joo J, Kim SY, Park SJ, Han SS, Kim TH, Koh YH, Chung SH, Kim YH, Moon H, Hong EK, Lee WJ** Eficacitatea terapiei de substituție exocrine pancreatice pentru pacienții cu cancer pancreatic nerezecabil într-un studiu randomizat. *Pancreatology.* 2016 nov - dec .; 16 (6): 1099-1105;
30. **Domínguez-Muñoz JE.** Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007 Apr; 9(2):116-22;
31. **J Keller, P Layer,** Human Pancreatic Exocrine Response to Nutrients in Health and Disease, *Gut.* 2005 Jul;54 Suppl 6(Suppl 6):vi1-28;
32. **Ghaneh P, Neoptolemos JP.,** Exocrine pancreatic function following pancreatectomy. *Ann N Y Acad Sci.* 1999 Jun 30;880:308-18;
33. **Damerla V, Gotlieb V, Larson H, Saif MW.** Pancreatic enzyme supplementation in pancreatic cancer., *J Support Oncol.* 2008 Nov-Dec; 6(8):393-6;
34. **Laviano A, Meguid MM.** Nutritional issues in cancer management. *Nutrition.* 1996 May;12(5):358-71;
35. **Wong GY, et al.** Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial., *JAMA.* 2004. PMID: 14996778 Clinical Trial;
36. **C W Imrie, G Connett, R I Hall, R M Charnley,** Review Article: Enzyme Supplementation in Cystic Fibrosis, Chronic Pancreatitis, Pancreatic and Periampullary Cancer *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Nov; 32 Suppl 1:1-25;
37. **K J Roberts, C A Bannister, H Schrem,** Enzyme Replacement Improves Survival Among Patients With Pancreatic Cancer: Results of a Population Based Study, *Pancreatology* Volume 19, Issue 1, January 2019, Pages 114-121;
38. **Keith J Roberts, Harald Schrem, James Hodson, Roberta Angelico at all.** Pancreas Exocrine Replacement Therapy Is Associated With Increased Survival Following Pancreatoduodenectomy for Periampullary Malignancy, *HPB (Oxford).* 2017 Oct;19(10):859-867;
39. **Domínguez-Muñoz JE, Nieto-García L, López-Díaz J, Lariño-Noia J, Abdulkader I, Iglesias-García J.** Impact of the Treatment of Pancreatic Exocrine Insufficiency on Survival of Patients With Unresectable Pancreatic Cancer: A Retrospective Analysis *BMC Cancer.* 2018 May 5;18(1):534.

Raport finalizat in data de: 30.07.2020

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu