



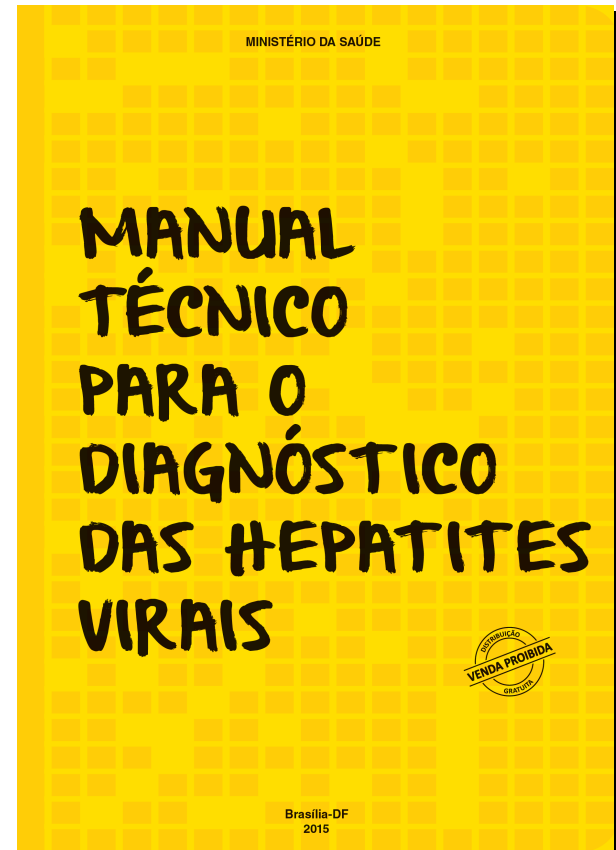
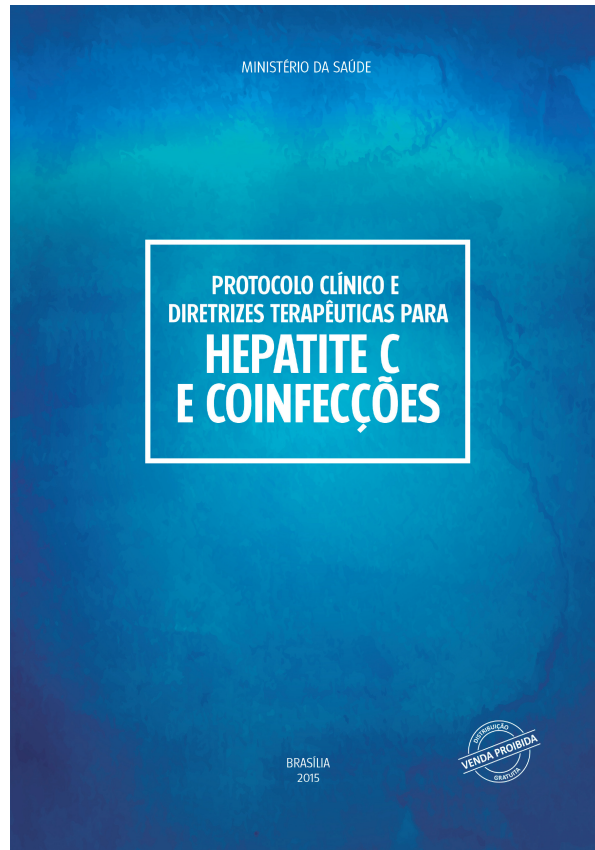
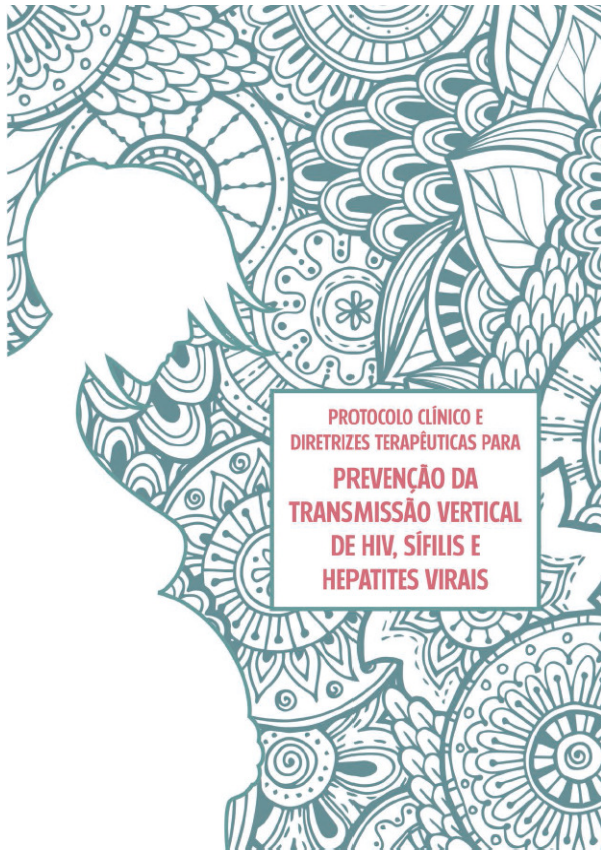
Atuação Inserida no SUS

- Hepatites: 14 anos

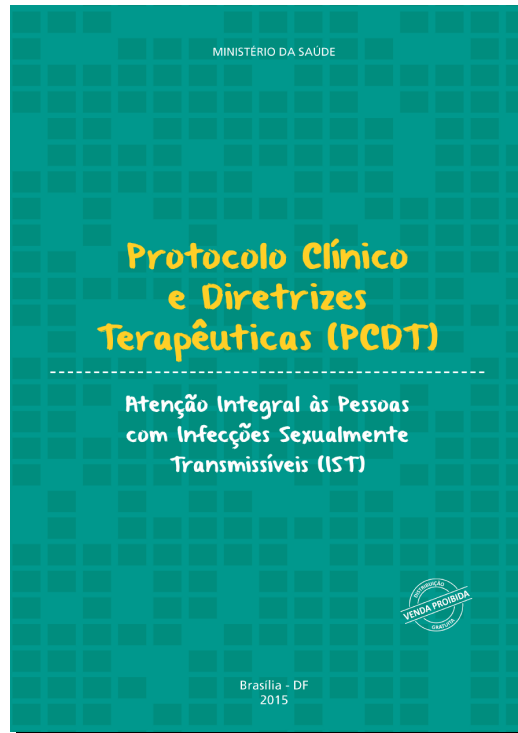
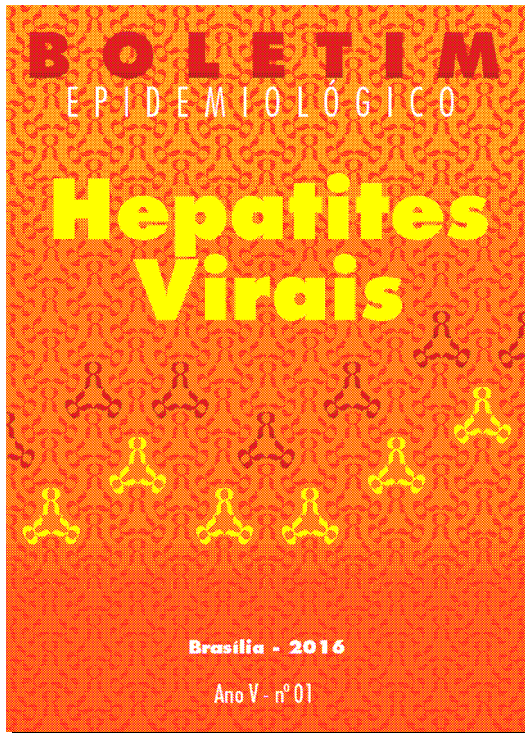
Ação Integrada: MS, Anvisa, OMS
Boletim Epidemiológico HV , Campanhas
Novo PCDT Hepatite C
Plano Regional e Global OMS
Novo PCDT hepatite B



Inovação



Inovação

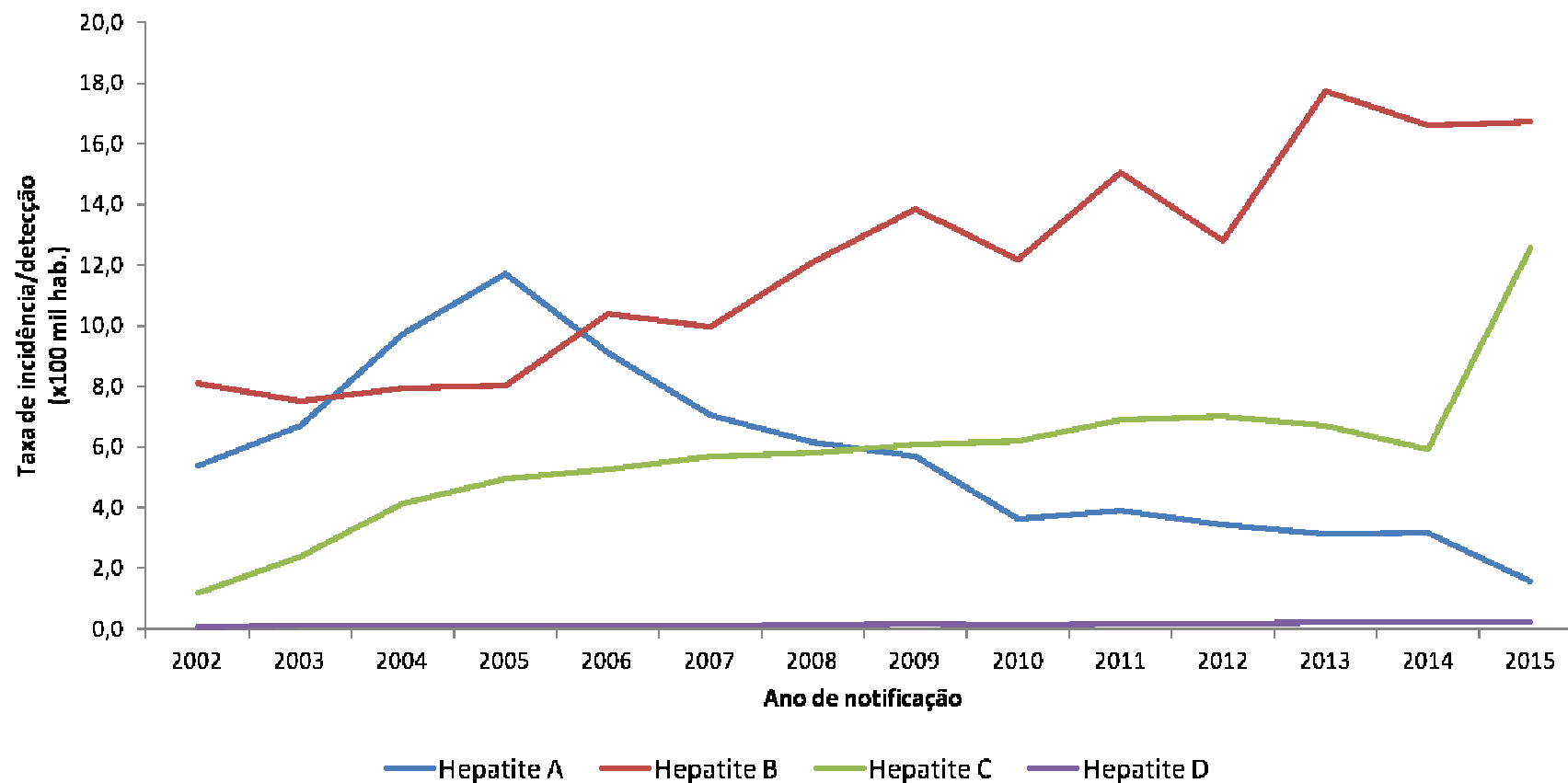


Inovação



2016: Redes Sociais do MS, coletiva de imprensa com reafirmação do compromisso, foco no teste, filme documentário com depoimento de pacientes curados com os novos tratamentos, participação de academia e sociedade civil organizada

Taxa de incidência/detecção⁽¹⁾ de hepatites A, B, C e D segundo agente etiológico e ano de notificação. Brasil, 2002 a 2015



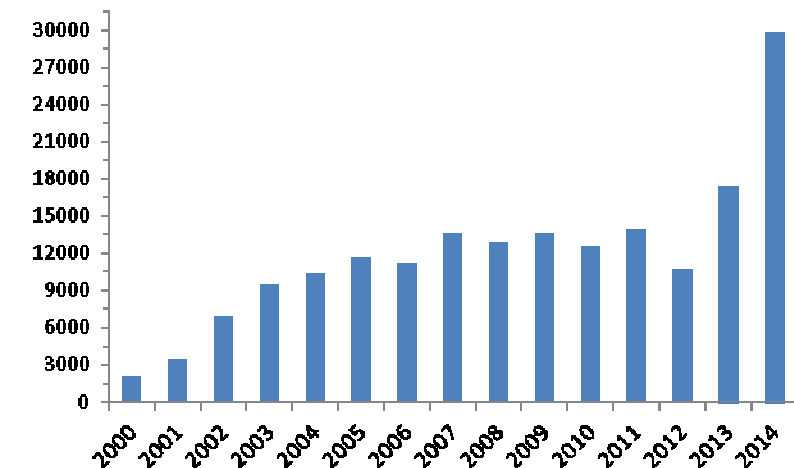
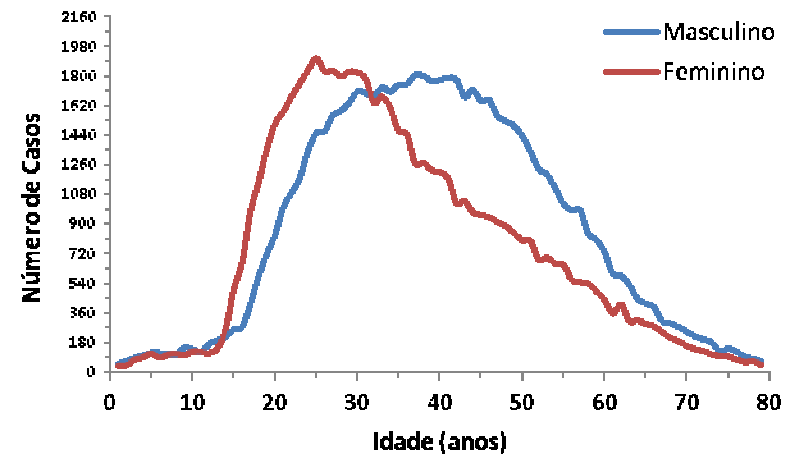
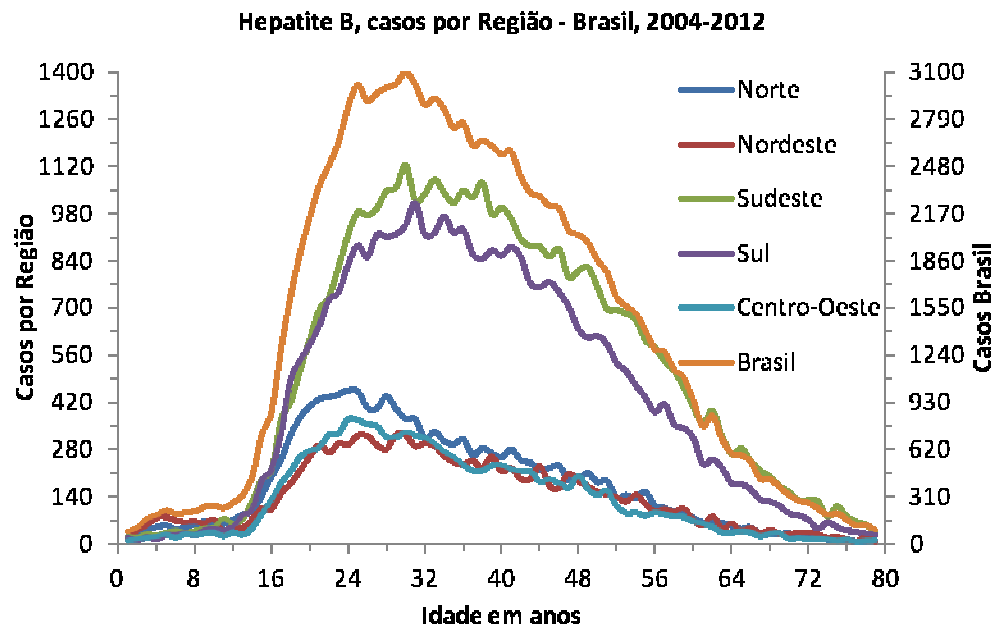
Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais e IBGE.

Nota: (1) Casos notificados no SINAN até 30/06/2015. **Dados preliminares.** (2) Para cálculo da taxa de 2014, foram utilizados os dados de nascidos vivos de 2013

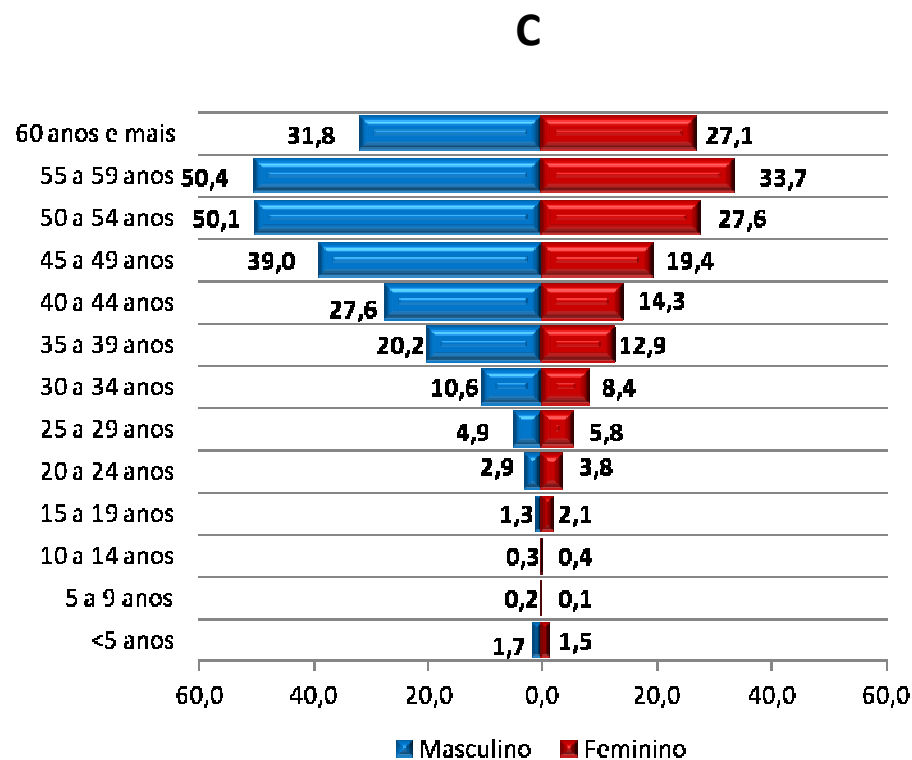
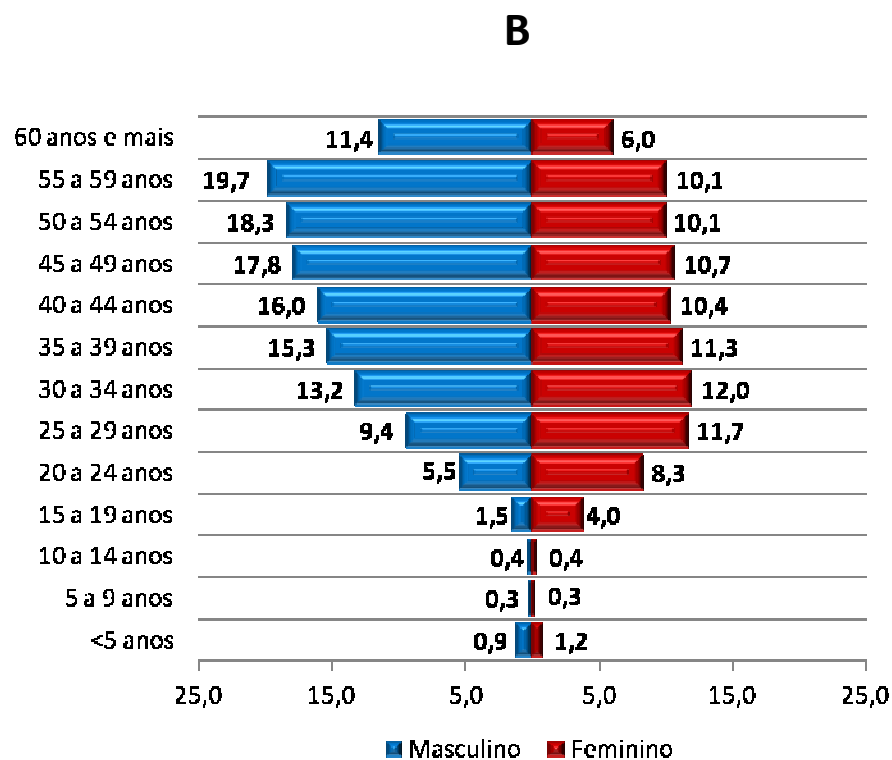
Hepatite B

Modelo Matemático (FMUSP)

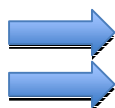
- S + SE: Maior número de casos
- N, NE e CO: Idade média de diagnóstico menor



Taxa de detecção de hepatite B e C segundo faixa etária e sexo. Brasil, 2015.



HEPATITE B



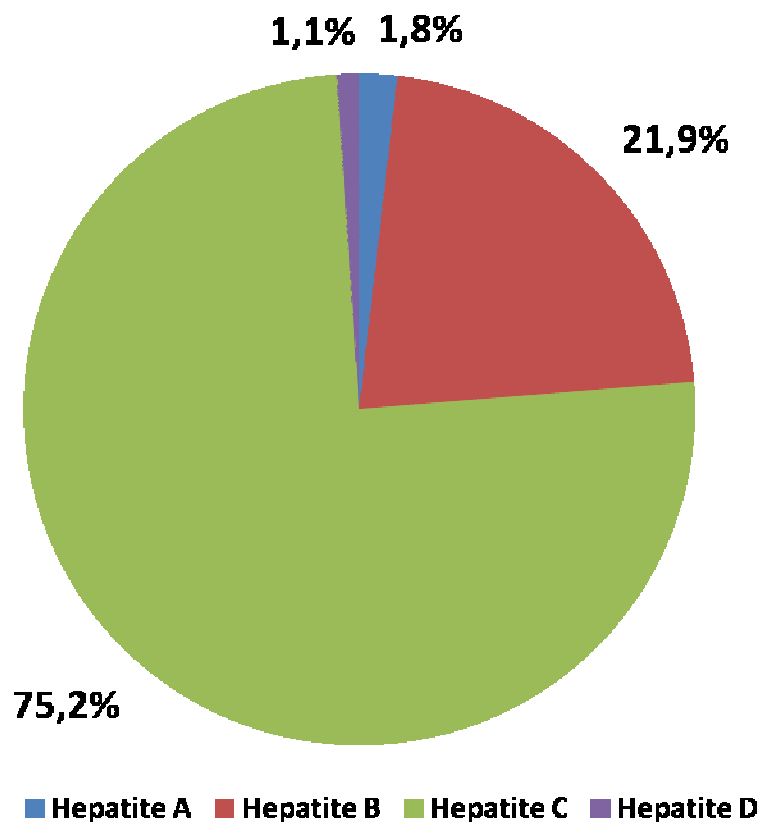
homens.

HEPATITE C

distribuída entre a população a partir de 20 anos, principalmente entre os

mais concentrada na população de 50 a 59 anos, principalmente entre os homens.

Coeficiente de mortalidade⁽¹⁾ de hepatites A, B, C e D segundo região de residência e ano do óbito. Brasil, 2002 a 2015.



Média do coeficiente de mortalidade (5 anos)

- Hepatite A – 0,02/100.000 hab.
- Hepatite B – 0,30/100.000 hab.
- Hepatite C – 1,03/100.000 hab.
- Hepatite D – 0,01/100.000 hab.

Câncer de fígado (INCA)

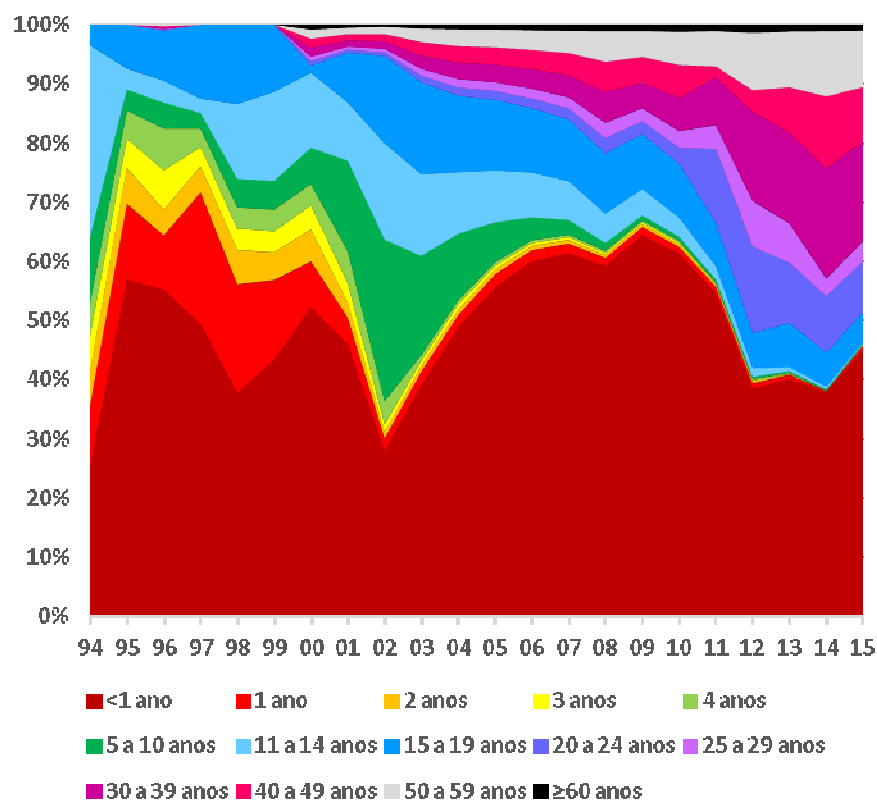
- 8.040 casos novos/ano

Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais e IBGE.

Nota: (1) Casos notificados no SINAN até 30/06/2015. **Dados preliminares.** (2) Para cálculo da taxa de 2014, foram utilizados os dados de nascidos vivos de 2013

Hepatite B

Doses aplicadas



Cobertura Vacinal 1994-2015

Faixa Etária	Pop. 2013 SINASC/IBGE	Cobertura Vacinal
Menor de 1 ano	2.901.840	95,22
1 ano	2.901.840	94,48
2 anos	2.772.965	100,34
3 anos	2.776.178	76,19
4 anos	2.809.840	101,35
5 a 10 anos	18.584.911	96,40
11 a 14 anos	14.111.405	92,66
15 a 19 anos	17.282.045	94,32
20 a 24 anos	17.549.242	70,06
25 a 29 anos	17.406.562	61,61
30 a 39 anos	30.147.112	32,64
40 a 49 anos	25.253.896	17,96
50 a 59 anos	18.706.915	23,83
60 anos e mais	20.889.849	14,36
TOTAL	194.094.600	54,30

Abertura de novos canais de diálogo

Reunião com a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) com o objetivo de estreitar as relações com as Organizações da Sociedade Civil a fim de realizar ações de divulgação do DDAHV e promover capacitações conjuntas.



Projeto para Construção do PCDT de Hepatite B e Coinfecções 2014

Reunião com Comitê Técnico Assessor

- Proposta de substituição de IFN convencional por PEG
- Ampliação de uso de TDF e ETV
 - Gestantes
 - Imunossupressores/Transplantes
- Desincorporação de 3TC e ADF
 - Baixa barreira genética e maior toxicidade renal
- Assistência para Hepatite Delta conforme recursos já incorporados

Construção do PCDT

- 1º *draft* (jul/2014-set/2014)
 - Valores comercializados para PEG e entecavir
 - Variação cambial e quadruplicação do custo (PEG)
 - Terapia com ETV é mais cara que TDF
 - Perspectivas:
 - Novos medicamentos para hepatite B e coinfeção com Delta? (AASLD/EASL)
 - Redução de preço de medicamentos para hepatite após publicação do PCDT Hep C
 - Maior disponibilidade de TDF após incorporação de “2 em 1” e “3 em 1” na TARV
 - **Expansão da faixa etária da vacina para hepatite B**
 - **PCDT para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais**
 - **Campanha Hepatites Virais 2015**

GT para PCDT Hepatite B e Delta

- **Revisão do 1º *draft* do PCDT para Hepatite B e Delta (16/03)**
 - Revisão de literatura, procedimentos, acesso ao tratamento, rotina de exames, monitoramento clínico e elaboração de propostas para otimização do recurso público e atendimento às demandas iniciais
 - **Redução de 50% em exames laboratoriais (imunoensaio)**
 - **Redução de 50% em exames de biologia molecular (carga viral)**
 - **Simplificação do arsenal terapêutico com aproveitamento de PEG-IFN com menor uso após PCDT para Hepatite C e Coinfecções**
 - Proposta de assistência e monitoramento para Hepatite Delta (+233)
 - Demanda por fluxogramas
- **PCDT apresentado e aprovado pela Conitec em junho de 2016.**
- **Encaminhado para consulta pública para recebimento de contribuições.**



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



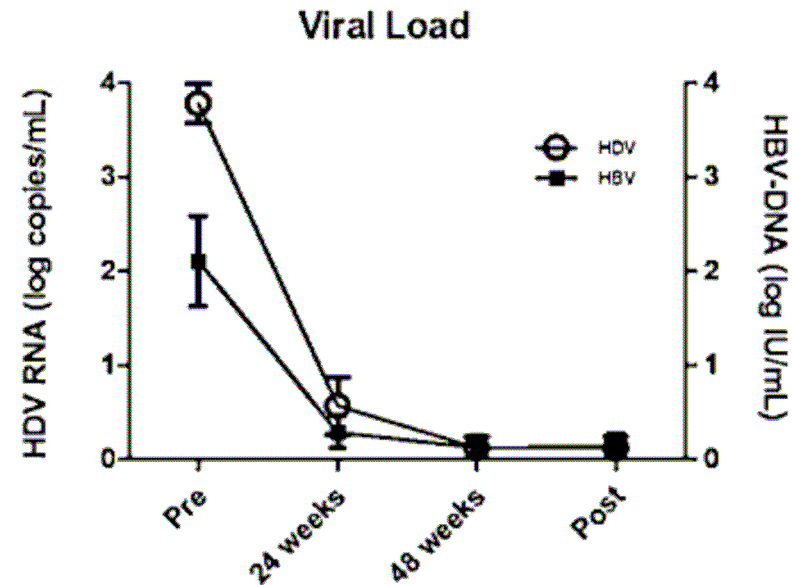
Treatment of hepatitis delta virus genotype 3 infection with peg-interferon and entecavir



Lourdes Maria Pinheiro Borzacov^a, Larissa Deadame de Figueiredo Nicolete^a,
Luan Felipe Botelho Souza, Alcione Oliveira dos Santos, Deusilene Souza Vieira,
Juan Miguel Villalobos Salcedo^{*}

Research Center for Tropical Medicine of Rondônia – CEPEM/SESAU, and Federal University of Rondônia – UNIR, Rua da Beira, 7671 -BR364, Km 3.5 Bairro Lagoa, Porto Velho, Rondônia, Brazil

- Progressão da investigação iniciada por Grabowski et al., Castelnau et al. E Niro et al. sobre tratamento duplo
 - Tratamento da Hepatite Delta
 - Redução do HBV-DNA
- 22 pacientes (Julho 2011/2012)
- 48 semanas ETV + PEG-IFN
- Redução de carga viral e índices de ALT



Reunião com Comitê Técnico Assessor para Controle das Hepatites Virais em setembro 2016

Diálogo com Todos os Atores

- Acordada extensão da duração de tratamento para pacientes com hepatite C genótipo 3 e cirrose hepática (independente do escore Child-Pugh) – 12 para 24 semanas;
- Aguardar novas tecnologias para contemplar para pacientes com hepatite C genótipo 3 com cirrose hepática que já foram tratados com 12 semanas – RISCO DE RESISTÊNCIA;
- Incorporação de ombitasvir, veruprevir, ritonavir + dasabuvir em regime de 12 semanas para pacientes portadores mono infectados por HCV genótipo 1, jamais experimentados com boceprevir ou telaprevir; e sem cirrose Child-Pugh B ou C.

Diálogo com Todos os Atores

- **Reunião com Comitê Técnico Assessor para Controle das Hepatites Virais**
 - **Propostas apresentadas pelo C.T.A.**
 - **Ampliar indicações de tratamento para hepatite C:**
 - Profissional de saúde;
 - Pacientes com hemofilia, anemia falciforme, talassemia e afins;
 - Mulheres em idade fértil;
 - Pacientes com doença metabólica (diabetes), doenças sistêmicas sem lesão em órgão-alvo ou manifestação extra-hepática.
 - **Retirar HBV-DNA como condição ao tratamento de hepatite B em paciente HBeAg reagente com enzimas hepáticas elevadas;**
 - **Retirar ECG da lista de exames essenciais para solicitação do tratamento (eventos adversos) p/ hepatite C.**

Diálogo com Todos os Atores

- **PCDT para Profilaxia de Reinfecção pelo Vírus da Hepatite B Pós-Transplante**
 - Portaria SAS/MS nº 469 de 23 de julho de 2002;
 - Construção (DDAHV/SVS, DAF/SCTIE, DGITS/SCTIE, SNT/SAS e especialistas em transplantes).
- **PCDT para Hepatites B e C em crianças segue em discussão (CTA e especialistas)**
 - Revisão integrativa ;
 - Evidências com população adolescente experimentada com novos antivirais;
 - Construção (DDAHV/SVS, DAF/SCTIE, DGITS/SCTIE e especialistas).
- **Encaminhamentos:**
 - Análise Interna e Estimativas de Impacto Orçamentário;
 - Discussão e arguição com demais integrantes do Ministério da Saúde;
 - (Apresentação ao Subcomitê de PCDTs) + Sessão Plenária da Conitec;
 - Consulta pública.

Impacto Orçamentário

2015 (PCDT 2011)

Medicamento	Nº de Pacientes (DAF)	Preço Unitário (R\$)	Subtotal (R\$)
Alfainterferona	354	(variados)	405.878,00
Tenofovir 300mg	10.700	3,447	13.460.696,30
Entecavir 0,5mg	8.035	8,544	25.057.629,60
Adefovir 10mg	781	6,288	1.792.488,72
Lamivudina 150mg	2.480	0,550	497.860,00
Lamivudina 10mg/ml	106	6,105	15.531,12
Alfapeginterferona	233*	241,00	2.695.344,00

Custo Total: R\$ 43.926.427,74 (22.689 pacientes)

- Custo por paciente tratado: R\$ 1.935,98

Impacto Orçamentário

2015 (PCDT 2011)

Medicamento	Nº de Pacientes (DAF)	Preço Unitário (R\$)	Subtotal (R\$)
Alfainterferona	354	(variados)	405.878,00
Tenofovir 300mg	10.700	3,447	13.460.696,30
Entecavir 0,5mg	8.035	8,544	25.057.629,60
Adefovir 10mg	781	6,288	1.792.488,72
Lamivudina 150mg	2.480	0,550	497.860,00
Lamivudina 10mg/ml	106	6,105	15.531,12
Alfapeginterferona	233*	241,00	2.695.344,00

Custo Total: R\$ 43.926.427,74 (22.689 pacientes)

- Custo por paciente tratado: R\$ 1.935,98

Impacto Orçamentário

PCDT 2016

Medicamento	Nº de Pacientes (DAF)	Preço Unitário (R\$)	TOTAL (R\$)
Alfapeginterferona	587	127,73*	3.598.920,48
Tenofovir 300mg	11.481	3,447*	14.443.201,33
Entecavir 0,5mg	10.621	6,835	26.497.005,28

Custo Total: R\$ 44.539.127,08 (22.689 pacientes)

- Custo por paciente tratado: R\$ 1.963,03

Custo Total: R\$ 26.497.005,28 (22.689 pacientes)

- Custo por paciente tratado: R\$ 1.167,83

Impacto Orçamentário

Progressão (+15% ano), +Hepatite Delta (+233 casos/ano)

Ano	Pacientes	IFN, PEG-IFN	TDF	ADF	3TC*	ETV	Subtotal (R\$)
2015	22.456	354	10.700	781	2.480 (106)	8.035	43.926.427,74
2016	26.057	640	13.320		12.331		51.441.739,61

- A substituição de 3TC por ETV é prática, porém não é a única conduta descrita no PCDT e pode acarretar em extrapolação do investimento
- O impacto orçamentário não prevê:
 - Redução de investimento com insumos de laboratório de compra centralizada
 - Redução de investimento com insumos de laboratório adquiridos pelos gestores estaduais
 - Participação dos estoques de tenofovir 300mg e alfapeginterferona 180mcg na contenção de gastos
 - Proposta de tenofovir 300mg da Gilead, estabelecido em 0,5 USD (~R\$ 1,7) em reunião com MS e SE
 - Redução de investimentos com transplante hepático em hepatite fulminante (superinfecção B/D)

Quadro Comparativo

PCDT 2011

- Arsenal terapêutico complexo
- Barreira genética baixa
- Posologia complexa (IFN)
 - 3x/semana ou 1x/dia
- Monitoramento
 - HBV-DNA Quantitativo (2x/ano)
 - Imunoensaio (2x/ano)
- Tratamento para Delta dependente de tecnologias não incorporadas

R\$ 43.926.427,74

PCDT 2016

- Arsenal terapêutico simples
- Superioridade de barreira genética
- Melhor posologia (PEG-IFN)
 - 1x/semana
- Monitoramento
 - HBV-DNA Quantitativo (1x/ano)
 - Imunoensaio (1x/ano)
 - **Redução da demanda laboratorial (-50%)**
- Tratamento para Delta conforme tecnologias disponíveis no SUS

R\$ 44.539.127,08

Contribuições da Consulta Pública

- Temas:
 - Desincorporação do adefovir
 - **Manutenção de lamivudina para crianças e adolescentes**
 - Consultas e laboratório
 - Elastografia hepática
 - Entecavir e cirrose hepática
 - Indicação de tratamento
 - Contraindicações
 - PCDT Profilaxia de Reinfecção no Pós-Transplante Hepático
 - PCDT para Crianças e adolescentes

Indicações de Tratamento - CTA

- A indicação de tratamento ficou estabelecida através da revisão da literatura, particularmente pelo que está presente nas recomendações de AASLD, EASL e NICE. A proposta de simplificação dos critérios de inclusão ao tratamento foi apresentada ao Comitê Técnico Assessor em reunião presencial realizada em Brasília.
- Retirada a obrigatoriedade do HBV-DNA como condição ao tratamento de hepatite B em paciente HBeAg reagente com enzimas hepáticas elevadas para a inclusão do paciente no tratamento, uma vez que este exame não está sempre acessível.
- Optou-se pela identificação de “paciente > 30 anos em fase imunotolerante” (HBeAg reagente) sob argumentação de que a idade pode receber peso equivalente à evidência de doença em atividade, mas que nem todos os pacientes com >30 anos necessitam de tratamento, uma vez que a fase imunotolerante não exibe dano hepático.
- Modificado no PCDT conforme avaliação e concordância do CTA.

Contribuições Diversas

- Respostas:
 - O PCDT para Hepatite B e Coinfecções 2016 objetiva a substituição de medicamentos por componentes mais eficazes ou com posologia mais apropriada. O tratamento da hepatite B HBeAg não reagente com PEG-IFN não é consenso entre as recomendações.
 - A possibilidade de um tratamento finito não pode estar restrita à escolha do profissional de saúde. Recomendações diversas ilustram que o ganho obtido na terapia com PEG-IFN dá-se com o início desta terapia e sequência realizada com análogos.
 - Notificação não restringe acesso ao tratamento.
 - A ocorrência de situações imprevistas no PCDT poderá ser encaminhada à área técnica para que avalie a pertinência da inclusão posterior em **Nota Informativa**.
 - Imunosupressão já dispõe de seção específica no PCDT. Contribuição aceita solicitou que o tema recebesse maior destaque, com disposição em capítulo.
 - Pré-consulta: -50% (HBsAg/Anti-HBs/HBeAg/Anti-Hbe e HBV-DNA)
 - Pós-consulta: até -75% (HBV-DNA em HBeAg+), até -50% (função hepática/renal e consultas em pacientes com doença compensada)

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Profilaxia da Reinfecção pelo Vírus da Hepatite B Pós-Transplante Hepático

Lamivudina e Imunoglobulina da Hepatite B

Portaria SAS/MS nº 469, de 23 de julho de 2002.

1. INTRODUÇÃO

Em pacientes infectados pelo vírus da hepatite B (HBV) submetidos a transplante hepático e que não fazem profilaxia adequada, observa-se recorrência da infecção no enxerto em mais de 80% dos casos¹, o que determina sua perda em muitos pacientes^{1,2}. A sobrevida depois do transplante hepático dos pacientes HBsAg positivos é significativamente menor quando comparados com os HBsAg negativos, dependendo, entre outras variáveis, do *status* sorológico e virológico antes do transplante^{1,2}. Utilizando a técnica de hibridização para determinar o HBV-DNA (limite de detecção de 10^5 a 10^6 cópias/ml) demonstrou-se reinfecção do enxerto em mais de 80% dos pacientes HBV-DNA positivos e em cerca de 60% dos HBV-DNA negativos (independentemente dos resultados do HBeAg)².

No início da década de 90, ficou demonstrado que a administração de imunoglobulina da hepatite B durante e depois do transplante previne a recorrência da hepatite no enxerto em significativa proporção de pacientes infectados pelo HBV. Em estudo multicêntrico europeu, a taxa de recorrência foi de 75% em pacientes que não usaram imunoglobulina da hepatite B ou a receberam por curto período e de 33% naqueles que a receberam por longo tempo². A administração de imunoglobulina da hepatite B, a longo prazo, reduziu a taxa de recorrência a menos de 10% nos pacientes com hepatite fulminante e a menos de 30% nos com cirrose HBV-DNA negativos². Contudo, não diminuiu a taxa de recorrência nos pacientes cirróticos HBV-DNA positivos². Mais tarde ficou provado que, mesmo nesses doentes, é possível evitar a reinfecção do enxerto, desde que sejam utilizadas doses maiores de imunoglobulina da hepatite B³. Portanto, há evidências de que a taxa de recorrência de infecção depende do protocolo de administração de imunoglobulina da hepatite B utilizado.

Existem vários esquemas posológicos de administração de imunoglobulina da hepatite B^{4,5}. Comumente é preconizado administrar, por via-intravenosa, 10.000 UI de imunoglobulina da hepatite B durante a fase anepática e 10.000 UI diariamente na primeira semana. As orientações sobre as doses subsequentes são muito variáveis^{3,6}. Entretanto, apesar de ser a imunoglobulina da hepatite B a droga mais eficaz para evitar recorrência de hepatite B, há limitações a seu uso. A primeira é que sua produção é limitada, o que a torna muito cara, e o medicamento deve ser administrado por via parenteral⁹. Por outro lado, a suspensão da droga após um ano de uso foi associada com reinfecção, o que sugere ser necessário utilizá-la continuamente¹⁰.

Recentemente, foram desenvolvidos agentes, denominados análogos de nucleosídeos, capazes de inibir a replicação do HBV. Entre eles, um dos mais estudados é a lamivudina. É uma droga segura em diferentes grupos de pacientes com infecção crônica pelo HBV e capaz de suprimir a replicação viral (determinada, nesses estudos, por testes de hibridização líquida) em praticamente todos os casos¹¹⁻¹⁴. Com a hipótese de que diminuindo a



Profilaxia Pós-Transplante

- O PCDT para Profilaxia da Reinfecção pelo Vírus da Hepatite B Pós-Transplante Hepático está previsto na Portaria SAS/MS Nº 469 de 23 de julho de 2002 (Secretaria de Atenção à Saúde).
- Um novo documento será desenvolvido pelo coletivo formado por: Comitê Técnico Assessor para o Controle das Hepatites Virais, Sistema Nacional de Transplantes (SNT/SAS), Programa Nacional de Imunizações (CGPNI/DEVIT/SVS), Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF/SCTIE), Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias (DGITS/SCTIE) e DDAHV/SVS. Optou-se pela manutenção da imunoglobulina humana anti-hepatite B (HBIG) e substituição de lamivudina por entecavir ou tenofovir.
- O compromisso conta com a participação de profissionais especialistas: Edison Roberto Parise (ex-presidente da SBH, CTA em 2014-2016), Adriano Moraes (especialista em transplantes/DF), Mário Reis e Mário Kondo (Comitê Técnico Assessor de Transplante Hepático do SNT/SAS).

