

Contribuições da Consulta Pública sobre Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
15/05/2015	Sociedade médica	<p>1ª: No protocolo nao estao contemplados pacientes cirroticos descompensados, tb nao abordados os nao respondedores a peg riba c fibrose F2. Parece que quem liberou o protocolo não trata e não esta familiarizado com as apresentações diversas dos pacientes com hepatite C... Isso é preocupante, comprarão grande numero de tratamentos no Brasil e omitem pacientes, não temos os 60000 pacientes com um protocolo tao restrito.... Não se justifica resgate de resistência a tel+peg+riba com dacl e sof por 24 semanas. Os estudos apresentados no EASL mostram que 12 semanas de dacl+sof+riba são suficientes e por que querem aumentar o tempo, só para aumentar o custo?...também não se justifica peg IFN para genotipo 1 b....e quanto aos pacientes com disfunção renal...nada de orientação. Espero que a CONITEC reveja os trabalhos do EASL peçcam aos médicos para rever o protocolo e ajustem o protocolo para minimizar os danos.</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui
15/05/2015	Outra	<p>1ª: temo que os F2 já experimentados com peg e riba e com peg , riba e ip de primeira geração que não obtiveram RVS, que estarão pelo meu entender fora do esquema com os novos DAAs, farão uma demanda judicial pois não terão opção de novos tratamentos. Como poderão ser contemplados ?</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui
15/05/2015	Outra	<p>1ª: solicito inclusão devidos evidencias para os novos DAAs de F2 já experimentados com Peg e Riba e com Peg , Riba e IP de 1ª geração. conforme recomendação em anexo</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
15/05/2015	Secretaria Municipal de Saúde	<p>1ª: 1. Em genótipo 1a com cirrose, conforme resultados do estudo de vida real francês Hepather, facultar associação de ribavirina ao esquema sofosbuvir-daclatasvir por 12 semanas. Tal opção (facultar a ribavirina) poderia também estar disponível para a associação sofosbuvir-simeprevir em cirróticos. Ribavirina tem baixo custo e menor tendência a anemia quando não associada a interferon ou IPs de primeira onda (ainda mais se uso por somente 12 semanas), e há sugestão de ganho terapêutico - mesmo que marginal - nestas associações em cirróticos (especialmente os experimentados).2. Disponibilizar para o genótipo 3 a opção de tratamento PEG-Interferon, Ribavirina e Sofosbuvir por 12 semanas. No estudo BOSON, recentemente apresentado no EASL, foi o esquema com melhores índices de resposta - especialmente em cirróticos compensados (88% vs 63% de SOF-DCV no ALLY3 nesta população). O custo também acaba sendo menor e a tolerância a 12 semanas é boa. 3. No genótipo 1b... lembrar que muitos pacientes acabarão forçados a completar 48 semanas de PEG-IFN + Ribavirina, com todos os efeitos colaterais e custos decorrentes do eventual uso de fatores de crescimento, exames e atenção médica. Há opções com duração mais curta que o DCV-PEG-RBV e menos sofrimento aos pacientes. De qqer forma, se o estudo custo-benefício é favorável, não deixa de ser um esquema com bons resultados.</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui
15/05/2015	Ministério da Saúde	<p>1ª: O protocolo da forma como proposta, ou seja, apenas para pacientes com grau de fibrose F3-F4, é extremamente inviável, pois já existem estatísticas no sentido de que quanto menor o grau de fibrose, maior a eficácia do tratamento e da forma como proposta, apenas para pacientes já em estado avançado da doença apenas F3-F4 fica evidente claras desvantagens, incluindo menor eficácia do tratamento e aumento do risco de eventos clínicos e morte.Se pode tratar o paciente em estado inicial da doença, para que esperar sua progressão, que geralmente vem acompanhada de muitas outras patologias que causa ainda mais despesa para o Sistema Único de Saúde.A saúde do paciente e contribuinte supera em muito as finanças do Estado, e o protocolo da forma proposta viola o artigo 196 da Carta Magna, que preconiza que a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
17/05/2015	Outra	<p>1ª: Na página 2, em RESUMO EXECUTIVO, está escrito em INDICAÇÃO: "Tratamento de infecção pelo vírus da hepatite C genótipos 1 (subtipos 1a e 1b), 2, 3 e 4 em pacientes com fibrose (Metavir F3 ou F4), incluindo indivíduos coinfectados pelo HIV-1". Como está o texto, os pacientes coinfectados com o HIV só serão tratados se apresentarem fibrose 3 ou 4. Mas no decorrer do protocolo, vemos que se pretende tratar os pacientes coinfectados independente do grau de fibrose. Isso introduz uma grave iniquidade no protocolo: tratar pacientes coinfectados com, p. ex., F0 e não tratar monoinfectados com F2 significa gerar privilégios inaceitáveis. Um coinfectado com F0 em uso de HAART tem menos risco de desenvolver cirrose que um monoinfectado com F2. Ou o protocolo contempla todos os F2 monoinfectados ou a restrição aos novos esquemas para F3 e F4 deve ser estendida aos coinfectados. Idealmente, pacientes monoinfectados F2, que tiveram falha terapêutica prévia deveriam ser contemplados no protocolo.</p> <p>2ª: Todos os protocolos clínicos sobre tratamento de hepatite C crônica anteriores indicavam tratamento de pacientes com fibrose metavir F2. Esse documento não faz referência a esse importante grupo de pacientes. A conitec entende que está subentendido que esses pacientes devem continuar usando interferon e ribavirina? Não seria importante tornar explícito que esses pacientes continuam com indicação de tratar, mesmo que sem esquema IFN free? Essa lacuna provavelmente gerará judicialização em nível recorde. Os documentos públicos devem ser claros e transparentes. Tudo que suscitar dúvidas será passível de apelação.</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>
17/05/2015	Outra	<p>1ª: Como ortopedista pediátrico temos um grande contingente de pacientes sequelados com paralisia cerebral decorrente de parto laborioso, em locais sem grandes recursos. Estes pacientes são submetidos a muitos procedimentos cirúrgicos e não conseguimos atender a todos na época que seria a melhor, por falta de vagas, como é de conhecimento público. O custo social e o ônus para estas famílias é muito grande. São poucos médicos especializados nestes atendimentos, poucos locais capacitados e poucas vagas, numa lista de espera enorme. Um sofrimento para todos nós, longe de Brasília, do ministério da saúde com sua vasta burocracia. Na verdade parece ser a solução que encontraram para trazerem mais milicianos cubanos e reforçar o exército do MST, além de repassar dinheiro para cuba. Implementando aquele contrato do PT com o fórum social. Médicos disponíveis existem o que falta é uma carreira de estado onde médicos não sejam usados nesta politicagem e contratos precários sem as garantias trabalhistas nestes rincões do Brasil</p> <p>2ª: -</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
17/05/2015	Outra	<p>1ª: A hepatite C é responsável pela indicação de transplante hepático em mais de 50% dos casos da fila de espera. No pós transplante a recidiva viral é universal. Esses pacientes podem ser fibrosadores rápidos ou lentos dependendo de variáveis como idade do doador, idade do receptor, imunossupressão, tempo de isquemia, entre outros. Sendo que 30% ou mais ficarão cirróticos em até 5 anos. Sugiro que transplantados independente do grau de fibrose sejam considerados graves, tanto quanto os F3/F4, pois afinal foram submetidos ao tratamento mais radical para a insuficiência hepática e agora devem ser prioridade para tratamento antiviral contra hepatite C. Sugiro a associação de Sofosbuvir 400mg, Daclatasvir 60mg e Ribavirina por 12 semanas, à semelhança da recomendação do ultimo consenso Europeu (EASL).</p> <p>2ª: Os pacientes com hepatite C F2, independente do genótipo, saíram da posição de um fígado normal, sem fibrose, para fibrose portal com emissão de septos, ou seja claramente pessoas que irão se beneficiar com a cura da hepatite C, pois estão progredindo a doença. Muitos inclusive já experimentados não respondedores ou recidivantes aos tratamentos disponíveis até hoje no Brasil. Esses pacientes ficarão sem opção terapêutica. Claramente criando um enorme problema para os mesmos e seus médicos. Sugiro que seja incorporado o tratamento com 2 DAAs (Sofosbuvir+ Simeprevir/Daclatasvir) para F2 previamente experimentado, ou sofosbuvir+Peginterferon e ribavirina por 12 semanas.</p>	Clique aqui
17/05/2015	Outra	<p>1ª: Considerar que uma cesárea eletiva e sem fatores de riscos não necessita de pediatra a postos em sala de parto é, no mínimo, uma atitude arriscada!Primeiro, porque, muitas vezes, só se sabe da presença de líquido amniótico meconial, um fator de risco, no momento iminente anterior ao nascimento quando se rompe bolsa! E aí? Seria, nesse momento, que se chamaria o pediatra? E como este, em frações de segundos seria chamado, lavaria as mãos, vestiria os EPIs habituais e estaria a posto p intubar e aspirar a traqueia do RN nascesse em apneia? Como garantir o golden minute p esse bebê?E se ocorre uma retirada laboriosa? Não é infrequente após uma retirada laboriosa o RN necessitar de reanimação!Ademais, o risco de necessidade reanimação numa PSAC eletiva pode até ser menor, mas não se garante que ele é zero!No último plantão que tive, ocorreu uma cesária eletiva, com pre- natal realizado sem intercorrências, usg obstétrico de uma semana atrás ao nascimento em posição cefálica. Eis q na retirada, o RN estava pélvico, a retirada foi difícil e o bb foi reanimado! Nesse momento, se chamou atenção que esse era o perfil do bebê a quem se pensa negar o direito de ter sua assistência oferecida pelo pediatra! De fato, quem elaborou esse documento esqueceu do recém-nascido e da importância do pediatra na assistência ao recém-nascido! Foi na contra mão do direito do RN de ter seu pediatra treinado para garantir uma reanimação efetiva caso necessária! Reanimação essa q pode definir a qualidade de vida que terá esse bebê e sua família! É tão absurdo que é difícil de acreditar que isso está sendo proposto pelo Ministério da Saúde.</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
18/05/2015	Outra	<p>1ª: As pessoas idosas são mais vulneráveis e fragilizadas. Assim é importante que os medicamentos sejam liberados para os maiores de 60 anos portadores de quaisquer tipo de hepatite C, mesmo que seja metavir 1 e metavir 2, pois a medida que o tempo for passando eles ficarão ,mais debilitados e esperar ter cirrose para ter direito ao tratamento é injustiça. Vai contra os direitos humanos, a Constituição federal e Estatuto dos Idosos.Outra coisa que gostaria de citar é que geralmente o poder público faz campanhas para diagnosticar as hepatites o que é realmente uma ação importante, mas por outro lado, quando diagnosticado o governo não fornece o tratamento para todos. Isso influencia negativamente no emocional das pessoas portadoras e de seus familiares, Não é fácil você conviver com uma doença que mata, saber que existe o tratamento medicamentos, saber que ele é disponibilizado pelo SUS mas que você não pode se beneficiar do tratamento por causa de protocolos de atendimentos elaborados por pessoas que não tem a doença e não sabem o que é conviver com ele.Além de tudo,a liberação pelo menos para os idosos com certeza vai diminuir o nº de ações judiciais.</p> <p>2ª: -</p>	<p>Clique aqui</p>
18/05/2015	Secretaria Estadual de Saúde	<p>1ª: Sou portador de hepatite C crônica em início de tratamento com Dr Edison Parise</p> <p>2ª: -</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
19/05/2015	Outra	<p>1ª: Esta consulta pública, presente no link HTTP: // www.conitec.gov.br/index.php/consultas-publicasDiz em sua página 15:- É recomendada a presença de um profissional de saúde adequadamente treinado em Reanimação Neonatal em cesariana realizada sob anestesia geral ou se tiver evidencia de sofrimento fetal.E na página 63, o documento declara de forma enfática que:- O Ministério da Saúde considera capacitado para a Reanimação Neonatal o profissional que realizou o Curso de Reanimação Neonatal.O citado documento não relaciona a necessidade da presença do Pediatra na sala de parto.. Em 01 de junho de 2000, pela Portaria nº 569, do Ministério da Saúde, em seu Anexo II, está escrito:- Todas as unidades integrantes do SUS tem como responsabilidades: ...6. Garantir a presença de pediatra na sala de parto.O citado documento não relaciona o profissional Pediatra como o profissional adequado para a realização do Atendimento em sala de parto. O documento cita o Profissional com curso de reanimação neonatal. É importante frisar que o Curso de Reanimação Neonatal, ministrado pela SBP através de suas filiadas, para o Pediatra é diferente daquele dado aos outros profissionais de saúde.O Recém Nascido ao nascer sofre uma situação de stress onde sua oxigenação corpórea, que antes era realizada pela placenta passa a ser realizada pelos pulmões, agora expandidos. Em muitos casos, portanto o Recém nascido pode passar por uma situação de hipóxia nesses primeiros minutos. É importante frisar que o Sistema Nervoso suporta apenas 5 minutos em hipóxia sem lesionar suas células. E as lesões de células do Sistema nervoso são irreversíveis. Portanto a presença de um Pediatra na Sala de Parto visa evitar essa isquemia e o dano permanente.Em outras palavras o Pediatra em sala de parto evita não só aumento da mortalidade neonatal, bem como a incidência e prevalência de pacientes com Paralisia Cerebral, e seus inúmeros futuros problemas(pacientes acamados, pneumonias de repetição, internações hospitalares, etc). A presença do Pediatra em sala de parto é uma economia para o serviço público de saúde, pois pode reduzir o número de pacientes neuropatas crônicos.Excluir o pediatra da sala de parto, seja do parto normal ou cesariana, é deixar de oferecer a melhor assistência ao recém-nascido e negar às mães e as famílias um atendimento adequado de saúdeA Sociedade Paraibana de Pediatria, através de seus membros competentes assim se posicionam em relação ao texto presente no documento: CONITEC, Relatório de recomendação sobre a proposta de elaboração das diretrizes de atenção à gestante: a operação cesariana,Esperamos que nosso posicionamento seja de valia para alterar tal texto.</p> <p>2ª: -</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
19/05/2015	Sociedade médica	<p>1ª: A Sociedade Paraibana de Pediatria(SPP), juntamente com seu Departamento de Neonatologia vem a público manifestar-se contra o texto presente no documento: CONITEC, Relatório de recomendação sobre a proposta de elaboração das diretrizes de atenção à gestante: a operação cesariana, que está em consulta pública nº 08/2015, com vigência até o dia 13 de maio de 2015. Esta consulta pública, presente no link HTTP:// www.conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas Diz em sua página 15:- É recomendada a presença de um profissional de saúde adequadamente treinado em Reanimação Neonatal em cesariana realizada sob anestesia geral ou se tiver evidência de sofrimento fetal. E na página 63, o documento declara de forma enfática que:- O Ministério da Saúde considera capacitado para a Reanimação Neonatal o profissional que realizou o Curso de Reanimação Neonatal. O citado documento não relaciona a necessidade da presença do Pediatra na sala de parto.. Em 01 de junho de 2000, pela Portaria nº 569, do Ministério da Saúde, em seu Anexo II, está escrito:- Todas as unidades integrantes do SUS tem como responsabilidades: ...6. Garantir a presença de pediatra na sala de parto. O citado documento não relaciona o profissional Pediatra como o profissional adequado para a realização do Atendimento em sala de parto. O documento cita o Profissional com curso de reanimação neonatal. É importante frisar que o Curso de Reanimação Neonatal, ministrado pela SBP através de suas filiadas, para o Pediatra é diferente daquele dado aos outros profissionais de saúde. O Recém Nascido ao nascer sofre uma situação de stress onde sua oxigenação corpórea, que antes era realizada pela placenta passa a ser realizada pelos pulmões, agora expandidos. Em muitos casos, portanto o Recém nascido pode passar por uma situação de hipóxia nesses primeiros minutos. É importante frisar que o Sistema Nervoso suporta apenas 5 minutos em hipóxia sem lesionar suas células. E as lesões de células do Sistema nervoso são irreversíveis. Portanto a presença de um Pediatra na Sala de Parto visa evitar essa isquemia e o dano permanente. Em outras palavras o Pediatra em sala de parto evita não só aumento da mortalidade neonatal, bem como a incidência e prevalência de pacientes com Paralisia Cerebral, e seus inúmeros futuros problemas (pacientes acamados, pneumonias de repetição, internações hospitalares, etc). A presença do Pediatra em sala de parto é uma economia para o serviço público de saúde, pois pode reduzir o número de pacientes neuropatas crônicos. Excluir o pediatra da sala de parto, seja do parto normal ou cesariana, é deixar de oferecer a melhor assistência ao recém-nascido e negar às mães e as famílias um atendimento adequado de saúde. A Sociedade Paraibana de Pediatria, através de seus membros competentes assim se posicionam em relação ao texto presente no documento: CONITEC, Relatório de recomendação sobre a proposta de elaboração das diretrizes de atenção à gestante: a operação cesariana, Esperamos que nosso posicionamento seja de valia para alterar tal texto.</p> <p>2ª: -</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
19/05/2015	Instituição de saúde	<p>1ª: O Protocolo está bem elaborado, porem, ao verificar que o paciente G1B na Nive ainda terá que tomar terapia com Interferon Peguilado por 24 semanas. Sendo que o objetivo científico e técnico nos traz como opção VEKIRAPAK para o tratamento desses pacientes com 100 % RVS por 12 semanas. Deveríamos também ter esta opção no Protocolo. Esse produto é livre de Interferon e tem altos índices de RVS em pacientes G1 como comprovado no estudo Turquesa II.</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui
19/05/2015	Instituição de saúde	<p>1ª: Acho favorável a incorporação dos novos antivirais de ação direta pois aumentam os valores de Resposta Viroológica Sustentada para valores superiores a 80% e reduzem os efeitos colaterais de forma significativa. Além disso, podem reduzir o tempo de tratamento. Com a duração de tratamento atual, a maioria dos pacientes desiste do tratamento.</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui
19/05/2015	Outra	<p>1ª: Achei o protocolo adequado porém quando pensamos nos pacientes Genótipo 1b terão como opção terapêutica o daclatasvir+peg+riba, que apresentou nos estudos RVS de 77%, escrito na bula do medicamento, e tínhamos a expectativa de ficarmos livres de interferon o que não vai acontecer, outras opções como Sof+DCV ou Sof+Sim ou o 3D (Abbvie) seria mais adequado e ainda com a possibilidade de aumentar a RVS e tratar por menos tempo (12 semanas), lembrar que o estudo Turquoise II demonstrou eficácia de 98,5% em pacientes Genótipo 1b cirrótico por 12 semanas. além disso o 3D (Abbvie) foi aprovado e consta nos guidelines do EASL e AASLD e foi amplamente estudado em mais de 2400 pacientes. Nesse estudo ainda o 3D (Abbvie) demonstrou em pacientes cirróticos genótipo 1a respondedor nulo a peg+riba RVS de 93% quando associado a Riba por 24 semanas, portanto tendo evidência científica para ser parte do protocolo.</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
19/05/2015	Outra	<p>1ª: 1) De acordo com o estudo ALLY-1 Phase 3:Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin Combination for HCV Patients with Advanced Cirrhosis or Post-transplant Recurrence.* No paciente genótipo 3 portador de cirrose hepática o regime de 24 semanas com a adição da ribavirina esteve associado com uma resposta virológica maior e é o recomendando até que se tenham mais dados comparativos entre 12 e 24 semanas de tratamento.</p> <p>2ª: 2) De acordo com o estudo COSMOS Phase IIb trial:Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study.* No paciente genótipo 1 portador de cirrose hepática está indicada a associação de ribavirina ao sofosbovir e ao simeprevir num regime de tratamento de 12 semanas.</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>
19/05/2015	Outra	<p>1ª: 3) De acordo com o estudo Phase IIb:Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection - N Engl J Med. 2014; 370: 211221* No paciente genótipo 1 portador de cirrose hepática é recomendada a associação de ribavirina ao sofosbovir e daclatasvir devendo ser usado regime de 12 semanas. Se houver contraindicações ao uso de ribavirina o tratamento deverá ser estendido por 24 semanas.</p> <p>2ª: 4) De acordo com o estudo Phase IIb:Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection - N Engl J Med. 2014; 370: 211221* No paciente genótipo 2 portador de cirrose hepática pode ser usado a combinação de sofosbovir e daclatasvir por 12 semanas.</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>
20/05/2015	Sociedade médica	<p>1ª: Faço das palavras e citações da SBP, inseridas no programa de reanimação neonatal, as minhas, deixando claro que sou a favor da permanência do pediatra na assistência a sala de parto.</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui
20/05/2015	Outra	<p>1ª: Sugiro incluir entre as prioridades na indicação de tratamento com os novos antivirais os pacientes com as seguintes particularidades: 1) Mulheres em idade reprodutiva que pretendam engravidar. 2) Pacientes expostos a outras condições onde o fígado pode ser alvo de agressão relevante, especialmente usuários de medicamentos de uso continuado potencialmente hepatotóxicos e aqueles com esteato-hepatite não alcoólica. 3) Pacientes com Metavir 2, em razão do problema de amostragem reconhecidamente existente nas biópsias hepáticas, que podem subestimar o dano. 4) Pacientes onde os dados clínicos/laboratoriais sugeriram um dano hepático maior que aquele apontado na biópsia.</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
21/05/2015	Instituição de ensino	<p>1ª: Sou pediatra há 29 anos, e a maior parte da minha atividade se dá na Neonatologia. Como professora de pediatria da UFRJ dou aulas teóricas e práticas a internos e residentes. Gostaria de ressaltar alguns itens a serem considerados.- As mortes neonatais são a primeira causa de Mortalidade Infantil, no Brasil e no mundo (entre 40 e 50%). Muito esforço tem sido feito para baixar essa taxa, e mesmo com toda tecnologia de ponta sendo usada e com profissionais capacitados para esse trabalho, pouco se tem alcançado no sentido de baixar essa mortalidade. E aqui nem falo de dados de morbidade neonatal. Ao invés de caminharmos para avanço de melhores resultados vamos retroceder?- O artigo que traz o trabalho (de 1987) onde se embasa a proposta é apenas um, e com um número exíguo de participantes frente ao volume de nascimentos no mundo. Baseou-se em 55 cesáreas e 296 partos vaginais. - O trabalho mostra que "apenas" 1,8% dos recém-nascidos de cesarianas necessitaram de reanimação neonatal, sendo que essas cesarianas se tratavam de casos onde não se tinha risco determinado previamente. " Apesar das evidências encontradas sobre a necessidade de pediatria na sala de parto em cesarianas serem de baixa qualidade com pequena amostra, observa-se que poucos casos necessitam de reanimação vigorosa". Pergunto: 1,8% de qualquer população de seres humanos é pouco? Esses podem sofrer lesões cerebrais com todo o ônus emocional para as famílias e financeiro para o Estado? Na minha opinião, há casos em que não se pode admitir algo diferente de 0% de ocorrência. O próprio Ministério da Saúde desenvolve trabalho como os de Comitês de Mortalidade Materna, Fetal e Infantil, onde estudamos, caso a caso, os motivos das mortes e agora esses números não importam?- Prezo muito o trabalho conjunto com a enfermagem, inclusive porque não se faz uma reanimação bem feita com um só profissional. Nos locais onde trabalho e trabalhei, sempre temos um pediatra e uma enfermeira participando nos casos de reanimação. Porém o conteúdo apreendido em três anos de residência médica, tendo que saber toda a fisiopatologia que ocorre durante uma asfixia nos diferentes casos, a termo e prematuros, não faz parte da formação da enfermagem e certamente não se obtém apenas com o treinamento de curto prazo. Tudo que se faz tem uma razão guiada pelo que está acontecendo fisiologicamente, onde em muitos casos há necessidade de se fazer medicação venosa no momento da reanimação. O enfermeiro vai indicar e prescrever? Se o recém-nascido morrer, quem assinará esse atestado de óbito?- Concordo que o número de cesarianas é enorme e desnecessário na grande maioria das vezes, e certamente nos deparamos com casos de crianças nascidas de cesarianas com asfixia pelo exagero no número destas. Se a nossa realidade é diferente do da Inglaterra onde foi feito o estudo (e o é), não podemos usá-lo como comparação; precisamos primeiro baixar nossos índices de cesariana, excluindo aquelas sem indicação precisa, e que muitas vezes antecipam o nascimento levando ao aumento da morbidade por prematuridade.- porque não nos baseamos em nossos próprios dados? Tantas realidades a serem avaliadas, grandes populações para estudo, vários estudos próprios publicados, e até mesmo poderia ter sido realizado um estudo da nossa realidade atual especificamente para esse objetivo.- tudo, de antemão, parece tão claro e lógico, pelo menos para quem é da área e vive essa realidade todos os dias, que só um motivo como barateamento dos custos para o Estado explicaria essa mudança; mas às custas de vidas humanas?- caminhamos na direção de proteger os animais, de não permitir que sejam usados em testes laboratoriais, de se caracterizar crime maltratar ou matar qualquer animal, e é assim que vamos tratar nossas crianças,</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>mesmo que sejam 1,8% da população.- quando tenho falado desse assunto não tem como não me emocionar pensando em quão pouco valor está se dando à vida das nossas crianças, quando se considera essa mudança ora proposta.- vamos caminhar, mas para frente!</p> <p>2ª: -</p>	
21/05/2015	Outra	<p>1ª: Cerca de um em cada 20 nascidos a termo de cesárea eletiva com anestesia regional necessitam de ventilação com pressão positiva com balão e máscara. A ventilação com pressão positiva é o procedimento mais importante da reanimação neonatal(Kattwinkel, 2011). No entanto, a ventilação com balão e máscara não é um procedimento simples,havendo dificuldade do profissional que reanima o recém-nascido se assegurar de que o volume corrente oferecido ao paciente está adequado, pois, são frequentes escapes de gás de grande magnitude entre a face e a máscara, além do que as obstruções de vias aéreas são comuns nessa faixa etária (Wood & Morley 2013). O profissional de saúde deve ser capaz de detectar e corrigir essas falhas de modo rápido, estando ciente que se tal correção não for eficaz, a intubação traqueal está indicada (Kattwinkel, 2011; Sociedade Brasileira de Pediatria, 2012). A indicação da intubação traqueal e a sua execução, no Brasil, são atos médicos. Acaba "sobrando" para o profissional anestesiológico que deveria estar focado na assistência materna a assistência ao RN na ausência do pediatra.Não está computado nas estatísticas os problemas causados às parturientes pela ausência de assistência pelo anestesiológico quando este tem sua função desviada ao atendimento ao RN, mas constitui crime.</p> <p>2ª: -</p>	<p>Clique aqui</p>
21/05/2015	Sociedade médica	<p>1ª: É absurdo colocar a saúde de um RN em risco devido à incompetência em providenciar um pediatra nas salas de parto.</p> <p>2ª: -</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
21/05/2015	Ministério da Saúde	<p>1ª: Há necessidade sim do pediatra na sala de parto. Várias evidências clínicas e trabalhos científicos que comprovam a importância desse profissional na recepção do recém-nascido."Estudo prospectivo nacional realizado em 35 maternidades públicas de 20 capitais brasileiras comparou a assistência ao nascer de 6.929 recém-nascidos a termo (37-41 semanas) de apresentação cefálica sem anomalias congênitas: 2.087 nascidos de parto cesárea não-urgente sob anestesia regional versus 4.842 nascidos de parto vaginal não-instrumental. Necessitaram de ventilação com balão e máscara para iniciar a respiração: 4,7% nascidos de cesárea não-urgente e 3,3% nascidos de parto vaginal; e de ventilação por intubação traqueal: 0,3% nascidos de cesárea e 0,4% nascidos de parto vaginal. Nascer de operação cesariana não urgente aumenta o risco em 42% (IC95%: 7-89%) da necessidade de ventilação com balão e máscara em relação ao parto vaginal em recém-nascidos a termo (De Almeida et al, 2010).</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui
22/05/2015	Secretaria Estadual de Saúde	<p>1ª: Sugiro a introdução do quarto medicamento para analisar o uso do mesmo neste protocolo (Ombitasvir/veruprevir/ritonavir+dasabuvir).</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui
23/05/2015	Instituição de ensino	<p>1ª: O tratamento precoce dos portadores da Hepatite C, evita complicações causadas pelo vírus. Portanto é necessário tratar todos os infectados com o vírus com os novos medicamentos. Assim os pacientes irão ganhar qualidade de vida, serão ativos por mais anos e terão menos complicações, câncer e fila de transplante. Os portadores de fibrose grau F2 também devem ser incluídos no protocolo para uso dos novos medicamentos. Tratar quem está com a doença no início das manifestações dos sintomas, para evitar danos e redução de agravos.</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui
23/05/2015	Sociedade médica	<p>1ª: O tratamento precoce das pacientes com hepatite C evita complicações causadas pela doença, aumenta expectativa de vida, diminui a incidência de câncer, reduz risco de transmissão a terceiros (parceiros, gestantes). Assim, os portadores de hep. C tb devem ser incluídos no protocolo dos novos medicamentos do SUS.</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
24/05/2015	Outra	<p>1ª: A)No suplemento 2 do PCDT para HEPATITE VIRAL C de outubro de 2013 , tivemos nas indicações de tratamento a inclusão dos pacientes metavir F2 há mais de 3 anos, considerando a possível evolução da doença. No documento atual essa situação não esta contemplada o que configura um grande retrocesso , já que alguns desses pacientes não responderam ao tratamento com IP de primeira geração o que os colocam como candidatos ao tratamento com as novas drogas que serão disponibilizadas.B)Em relação as opções terapêuticas temos ainda indicação de esquemas com interferon apesar do documento enfatizar muito bem o maior numero de efeitos adversos e taxas de RVS menores como demonstrado no quadro3 .Por outro lado demonstrando taxas de 96 a 100% com veruprevir,ritonavir,ombitasvir e dasabuvir.Outro dado que chama atenção em relação ao trabalho apresentado no EASL 2015 (TURQUOISE-II fase III) foi o fato de que existia um numero de pacientes participantes do protocolo bastante significativo o que configura um peso estatístico que deve ser considerado na tomada de decisão..Com a experiência que temos nos esquema com antirretrovirais termos mais opções no arsenal nos ajuda a individualizar melhor a conduta terapêutica</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
25/05/2015	Outra	<p>1ª: Genótipo 1b Inclusão de opções terapêuticas livres de interferon Infectados com o genótipo 1b se encontram discriminados no Relatório de Recomendação dos medicamentos de ação direta para tratamento da hepatite C. Os infectados com o genótipo 1b representam 50% do universo total de infectados com o genótipo 1 do vírus C. Pela proposta ficam discriminados em relação aos infectados com o genótipo 1 a. Os infectados com o genótipo 1 a receberão tratamentos totalmente orais de 12 semanas de duração sem necessidade da utilização do interferon, já os dois tratamentos propostos para infectados com o genótipo 1b são de duração de 24 semanas e, ainda, com utilização do interferon peguilado injetável. É o seguinte o esquema proposto no Relatório de Recomendação para o genótipo 1b: - Infectados virgens de tratamento: Proposto tratamento de 24 semanas com daclatasvir/PEG-IFN/RBV - Pacientes previamente tratados ou intolerantes ao interferon: Proposto tratamento de 24 semanas com sofosbuvir/daclatasvir EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS Considerando que existem evidências científicas robustas e irrefutáveis para tratamento do genótipo 1b com Simeprevir ou com o esquema denominado 3D (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir) é necessário incluir no texto final do PCDT tais opções, dando oportunidade ao médico indicar o melhor para cada paciente específico, respeitando assim o ato médico e beneficiando os pacientes infectados com o genótipo 1b. EM RELAÇÃO A TRATAMENTOS COM SIMEPREVIR OS ESQUEMAS DE TRATAMENTO SÃO: - Infectados com genótipo 1b sem cirrose, tratamento com interferon peguilado/ribavirina/daclastavir de 12 semanas sem ribavirina. - Infectados com genótipo 1b com cirrose, tratamento interferon peguilado/ribavirina/daclastavir de 12 semanas com ribavirina. Em infectados com o genótipo 1b sem cirrose o tratamento com simeprevir uma vez ao dia, com sofosbuvir, uma vez ao dia, com ou sem ribavirina, em infectados virgens ou experimentados. RVS12: resposta virológica sustentada de 97% em tratamento de 12 semanas de duração e de 92% em tratamento de 8 (OITO) semanas de duração. (Anexo Optimist 1) Em infectados com o genótipo 1b com cirrose o tratamento com simeprevir uma vez ao dia, com sofosbuvir, uma vez ao dia, com ou sem ribavirina, em infectados virgens ou experimentados. RVS12: resposta virológica sustentada de 84% em tratamento de 12 semanas de duração. (Anexo Optimist 2) O estudo TARGET avaliou a segurança e eficácia de sofosbuvir combinado ao simeprevir com ou sem ribavirina para o tratamento de pacientes com infecção pelo genótipo 1 tratados em 53 centros médicos dos Estados Unidos, incluindo 989 pacientes (283 genótipo 1b) sendo que 772 receberam tratamento com sofosbuvir/ribavirina e 217 sofosbuvir/simeprevir/ribavirina. A RVS no genótipo 1b foi de 92% nos tratados sem ribavirina e de 93% nos tratados com ribavirina. Em pacientes naive a RVS foi de 89% e 87% respectivamente e nos pacientes experimentados a RVS foi de 85% e 86% respectivamente. (Anexo Target) As evidências científicas comprovam a efetividade terapêutica da utilização do simeprevir em tratamento oral sem interferon no genótipo 1b. Acompanhamos os arquivos anexos publicados. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS EM RELAÇÃO A TRATAMENTOS COM OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR/DASABUVIR (3D) OS ESQUEMAS DE TRATAMENTO SÃO: - Infectados com genótipo 1b sem cirrose, tratamento 3D de 12 semanas sem ribavirina. - Infectados com genótipo 1b com cirrose, tratamento 3D de 12 semanas com ribavirina. Resultados: - Estudo Shapire II, 123 infectados com genótipo 1b – RVS de 96,7%. (Anexo Shapire II) - Estudo Turquoise II, 68 infectados com genótipo 1b – RVS de 100%. (Anexo Turquoise II) - Estudo Pearl III, 210 infectados com</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>genótipo 1b – RVS de 99%.(Anexo Pearl III)CUSTO DOS TRATAMENTOSA Tabela 3 do Relatório de Recomendação, constante na página 43, coloca o preço dos medicamentos a valores atuais:- Sofosbuvir, R\$. 280,13- Daclatasvir, R\$. 97,11- Simeprevir, R\$. 112,05- Interferon peguilado, R\$. 250,00 (média ponderada).- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir (3D) não consta no Relatório de Recomendação o preço proposto pelo fabricante.Com os valores atualizados o custo do tratamento do genótipo 1 a é de:- 12 semanas de sofosbuvir/simeprevir, R\$. 32.943,12- 12 semanas de sofosbuvir/daclatasvir, R\$. 31.688,16Considerando os valores atuais, o custo do tratamento do genótipo 1b é de:- 24 semanas de sofosbuvir/daclatasvir, R\$. 63.376,32- 24 semanas de interferon peguilado/ribavirina/daclatasvir, R\$. 22.314,48- 12 semanas de sofosbuvir/simeprevir, R\$. 32.943,12- 8 semanas de sofosbuvir/simeprevir, R\$. 21.962,08- 12 semanas de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir (3D), R\$. (sem preço constante no Relatório)CONCLUSÃO:Fica evidente que a inclusão dos tratamentos com simeprevir ou 3D não representam um aumento de despesas, pelo contrario, até existe uma economia substancial em algumas das comparações, ainda, tratamentos sem interferon peguilado resultam em menos consultas, menos exames, menor duração do tratamento e a não necessidade de medicamentos para efeitos adversos, com benefícios para o sistema de saúde e para os infectados.Carlos VaraldoGrupo Otimismohepato@hepato.com www.hepato.com ANEXOS:SIMEPREVIR:- Optimist-1 – Poster EASL 2015- Optimist-2 Poster EASL 2015-TARGET - Poster OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR/DASABUVIR (3D):- Shapire II- Turquoise II- Pearl III 2ª: -</p>	
25/05/2015	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª: Prezados, segue anexo em arquivo .zip dois documentos: as contribuições da Janssen e os artigos completos dos estudos que dão suporte técnico às considerações feitas. 2ª: -</p>	Clique aqui
25/05/2015	Outra	<p>1ª: Sou não respondedor, Metavir A2 F4 com cirrose, fibrose esteatose e Diabético tipo 2, usei Peginterferon/Ribavirina e a péssima experiencia dos efeitos colaterais me afastaram do tratamento. Diversas consultas frustrantes ao HFB no Rio de Janeiro, onde recebia a informação da inexistência de tratamento para o genotipo 1/1b, soavam como uma sentença de morte. graças à Deus surge uma luz no fim do tunel. espero em breve estar usando estes medicamentos. 2ª: -</p>	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
26/05/2015	Instituição de saúde	<p>1ª: Dados sobre pacientes após transplante hepático ainda são escassos com as medicações propostas para tratamento sem interferon. Esses pacientes fazem uso de imunossuppressores, que podem potencialmente ter interações indesejáveis com a terapêutica antiviral. Sugiro a inclusão de possibilidades terapêuticas voltadas a essa população e estou enviando material específico propondo tratamento com uma das medicações aprovadas recentemente pela ANVISA, que teve bons resultados após transplante hepático, e que no Brasil tem o nome de Viekira Pak.</p> <p>2ª: Dados sobre portadores de insuficiência renal ainda são escassos com as medicações propostas para tratamento sem interferon. Sugiro a inclusão de possibilidades terapêuticas voltadas a a essa população e estou enviando material específico propondo tratamento com uma das medicações aprovadas recentemente pela ANVISA, que teve bons resultados após transplante hepático, e que no Brasil tem o nome de Viekira Pak.</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>
26/05/2015	Instituição de saúde	<p>1ª: Solicito inclusão dos portadores de hepatite C com genotipo 1 e fibrose F2. Trato de diversos pacientes com genotipo 1 e fibrose F2 que apresentam baixa qualidade de vida e complicações pelo vírus da hepatite c. O SUS é para todos e deve tratar todos os portadores de hepatite C com novas drogas, com maiores taxas de cura e menores efeitos colaterais.</p> <p>2ª: -</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/05/2015	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª: São Paulo, 27 de maio de 2015 Prezados Senhores, É com grande satisfação que recebemos o Relatório de Recomendação: "Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções" que encontra-se sob consulta pública. Parabenizamos o DDAHV/SVS/MS pela iniciativa de disponibilizar tecnologias de última geração aos pacientes portadores de Hepatite C Crônica, pelo Sistema Único de Saúde. Gostaríamos, respeitosamente, de contribuir para esta consulta pública tendo em vista recentes evidências científicas que demonstram que as combinações à base de Sofosbuvir com outras drogas recentemente aprovadas (Daclatasvir e Simeprevir) demonstram excelentes taxas de resposta virológica sustentada (RVS) utilizando regimes mais simplificados e de curta duração (12 semanas). Fica evidente, como veremos a seguir, que, nos pacientes com genótipo 1, não é necessária a diferenciação por subtipo (p.ex. 1a e 1b), e também que a extensão do tratamento por 24 semanas pode ser benéfica apenas em subgrupo restrito de pacientes (p.ex. cirróticos previamente tratados). O estudo de fase 3, ALLY-2 (1) utilizou a combinação de Sofosbuvir 400mg e Daclatasvir 30/60/90mg, com dose ajustada pelo esquema antirretroviral, em dose única diária, por 8 a 12 semanas em 203 pacientes com hepatite pelo vírus C (HCV) coinfectados com HIV, genótipos (GT) 1 a 6 (>80% com GT 1), tanto virgens de tratamento como experimentados. Sabendo que esta população historicamente tem resposta inferior àquela observada nos monoinfectados com HCV, é possível extrapolar os dados deste estudo para monoinfectados, com resultados semelhantes. Os grupos incluíram de 9 a 29% de pacientes com Metavir F4 e predominava o genótipo 1a, mais frequente nos EUA, além de aproximadamente 1/3 de afro-americanos. Observou-se que a RVS foi de 96 a 100% tanto em pacientes com GT 1a ou 1b, e tanto em pacientes virgens de tratamento ou previamente experimentados, incluindo não respondedores a inibidores de protease de primeira (telaprevir, boceprevir ou simeprevir). Assim, fica evidente que a combinação de Sofosbuvir + Daclatasvir, administrada em tomada diária única, dispensa a realização de subgenotipagem e permite que o tratamento seja feito por apenas 12 semanas. Além disso, com este regime, não é necessário o uso de terapia guiada pela resposta, pois a duração do tratamento é fixa, 12 semanas, já que o esquema de 8 semanas demonstrou resultados sub-ótimos, com RVS de 76%, contra uma média de 97% nos dois grupos infectados pelo GT1 que utilizaram por 12 semanas. Outro estudo de fase 3, ALLY-1 (2) utilizou a mesma combinação de Sofosbuvir e Daclatasvir associados a ribavirina (RBV), por 12 semanas, porém em 60 pacientes cirróticos, incluindo descompensados (classificação Child-Pugh B e C) e 53 pacientes submetidos a transplante hepático (TxH), sendo 29 com fibrose avançada (Metavir F3-F4) e . As taxas de RVS variaram de 82% em pacientes com cirrose descompensada a 95% em pacientes pós-TxH (97% GT1a e 90% GT 1b, p=NS). Não houve clara diferenciação de RVS entre subtipos 1a e 1b. Ainda, resultados com a combinação de Sofosbuvir com Simeprevir por até 12 semanas, com tomada única diária, foram apresentados recentemente através de dois estudos de fase 3. O estudo OPTIMIST-1 (3), estudo multicêntrico realizado nos EUA e Canadá, incluiu pacientes com HCV genótipo 1 virgens de tratamento e experimentados, todos sem cirrose. Dos 155 pacientes tratados por 12 semanas, 150 (97%) alcançaram a RVS, sem diferenças entre a resposta no genótipo 1a (112/116, 97%) e 1b (38/39, 97%). Nenhum evento adverso levou a descontinuação do tratamento. Enquanto o estudo OPTIMIST-2 (4) incluiu também 103 pacientes com HCV genótipo 1 virgens de tratamento (n=50) e experimentados (n=53), porém todos com cirrose, em centros dos</p>	Clique aqui

EUA e Canadá. No primeiro estudo, em paciente sem cirrose, as taxas de RVS com tratamento de 12 semanas foram de 97% tanto em pacientes com GT 1a como naqueles com GT 1b. No segundo estudo, apesar de realizado com uma população difícil de tratar (maioria GT 1a, mediana de IMC 29, quase ¼ IL28b não-CC) em pacientes cirróticos, as taxas de RVS foram de 83 e 84% em pacientes com GT 1a e 1b, respectivamente, não demonstrando diferença estatística entre os subgrupos do GT 1. No grupo com polimorfismos na região NS5A presente antes do início da terapia, 100% alcançou RVS. A segurança foi comprovada por apenas 5% de eventos adversos sérios, nenhum deles relacionado ao tratamento. Além dos estudos clínicos de fases 2 e 3, recentemente tem sido publicados diversos estudos que observam o uso destes medicamentos na prática clínica diária, denominados no meio acadêmico como “Estudos de Vida Real”. Estes estudos têm demonstrado que o uso das combinações de Sofosbuvir com Daclatasvir ou Simeprevir nestas condições se assemelha, tanto em eficácia quanto em segurança, aos achados dos estudos clínicos. Neste sentido, um estudo de vida real europeu (5) utilizou a combinação Sofosbuvir e Daclatasvir com ou sem Ribavirina por 24 semanas em 109 pacientes com doença hepática avançada, incluindo 40% destes com cirrose descompensada e a maioria já tendo falhado tratamento prévio. A RVS observada foi idêntica nos subtipos 1a e 1b do HCV, sendo 98% em cada grupo. O uso de Ribavirina não concedeu benefício adicional. A combinação de Sofosbuvir com Simeprevir foi avaliada em dois grandes estudos de vida real, TRIO (6) e TARGET (7). O estudo TRIO incluiu 317 pacientes com genótipo 1 nos Estados Unidos em 30 centros acadêmicos e 112 comunitários, que usaram esta combinação por 12 semanas. Destes, 45% tinham cirrose e 52% eram experimentados. A RVS observada foi de 82% em genótipo 1a e 88% em genótipo 1b, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Vale ressaltar que a população do estudo era predominantemente composta por subtipo 1a, e também, que esta população tem incidência importante da mutação Q80K, a qual diminui a resposta à esta combinação. No Brasil, evidências mostram que esta mutação é rara (8). O estudo TARGET, assim como o TRIO, incluiu 852 pacientes com genótipo 1 que utilizaram Sofosbuvir e Simeprevir em 38 centros acadêmicos e 15 comunitários nos Estados Unidos, Alemanha e Canadá. Aproximadamente, 60% eram cirróticos e 60% experimentados. Além disso, cerca de 47% tinham histórico de descompensação hepática (ascite, icterícia, encefalopatia e/ou sangramento digestivo alto). A RVS de 4 semanas observada foi de 89%, sendo 89% nos pacientes com genótipo 1a e 95% naqueles com genótipo 1b. Cabe aqui o mesmo comentário do parágrafo anterior, sobre a importância da mutação Q80K na população americana. Outrossim, vale destacar que os métodos de biologia molecular atualmente disponíveis na maioria das regiões do Brasil utilizados para realizar a genotipagem do HCV (INNO-LiPA HCV 2.0 e Abbott RealTime HCV Genotype II) não conseguem, de forma precisa, diferenciar os subtipos 1a e 1b em todos os pacientes. Um estudo realizado em 500 pacientes HCV genótipo 1 confirmou que estes métodos apresentam taxas de erro na identificação do subtipo 1a de 2,5 a 7% e do subtipo 1b de 4% a 11% dos pacientes (9). Concluindo, podemos ver que as combinações à base de Sofosbuvir, tanto com Daclatasvir como com Simeprevir, podem ser utilizadas por 12 semanas, nos pacientes com GT 1 independentemente do subtipo. Atenciosamente, Anita Campos M. Silva, MD Diretora Médica Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Rua Henri Dunant, 1383 - 15 andar Sao Paulo – SP CEP: 04709-111 Fone: + 55 11 3036.9920

anita.campos@gilead.com

Referências: 1. Myles DL, et al. Daclatasvir in Combination With Sofosbuvir for HIV/HCV Coinfection: ALLY-2 Study. CROI, 2015 (Oral). 2. Poordad F, et al. Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin Combination for HCV Patients with Advanced Cirrhosis or Post-transplant Recurrence: ALLY-1 Phase 3 Study. EASL, 2015 (Oral). 3. Iwo P, et al. A Phase 3, randomised, open-label study to evaluate the efficacy and safety of 12 and 8 weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve and -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection without cirrhosis: OPTIMIST-1. EASL (Poster). 4. Lawitz E, et al. A Phase 3, open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of 12 weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve or -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis: OPTIMIST-2. EASL (Poster). 5. Velzel TM, et al. Daclatasvir Plus Sofosbuvir With or Without Ribavirin for the Treatment of HCV in Patients With Severe Liver Disease: Interim Results of a Multicenter Compassionate Use Program. EASL 2015 (Poster). 6. Dietrich D, et al. Final evaluation of HCV patients treated with 12 week regimens containing sofosbuvir +/- simeprevir in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. EASL 2015 (Poster). 7. Jensen DM, et al. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort. AASLD 2014 (Oral). 8. Bisboa-Neto G, et al. Resistance mutations are rare among protease inhibitor treatment-naïve hepatitis C genotype-1 patients with or without HIV coinfection. Antiviral Ther, 2014 (3). 9. Chevaliez S, et al. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. PLoS One. 2009 Dec 8; 4 (12).

2ª: -

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/05/2015	Outra	<p>1ª: CUSTO BENEFICIO FAVORÁVEL SE COMPARADO AOS GASTOS EM TRANSPLANTES HEPÁTICOS</p> <p>2ª: Compared to treatment with pegylated interferon and ribavirin (PR), and a protease inhibitor for HCV genotype (G) 1 and PR alone for G2/3, treatment with PR and Sofosbuvir (PRS) for G1/4 and treatment with Sofosbuvir and ribavirin (SR) for G2/3 increased QALYs by 555 226, reduced deaths by 80 682, and increased costs by \$26.2 billion at an ICER of \$47 304 per QALY gained. As compared to PRS/SR, treating with an all oral regimen of Sofosbuvir and Simeprevir (SS) for G1/4 and SR for G2/3, increased QALYs by 1 110 451 and reduced deaths by an additional 164 540 at an incremental cost of \$80.1 billion and an ICER of \$72 169. In sensitivity analysis, where treatment with SS effectiveness was set to the list price of Viekira Pak and then Harvoni, treatment cost \$24 921 and \$25 405 per QALY gained as compared to PRS/SR. CONCLUSIONS: New treatments are cost-effectiveness per person treated, but pent-up demand for treatment may create challenges for financing. Em comparação ao tratamento com interferon peguilado e ribavirina (PR), e um inibidor da protease para o genótipo HCV (G) 1 e sozinho PR para G2 / 3 , o tratamento com PR e sofosbuvir (PRS) para G1 / 4 e tratamento com sofosbuvir e ribavirina (SR) para o G2 / 3 aumentou QALYs por 555 226, mortes reduziu em 80 682, e aumentou os custos em 26,2 bilhões dólares em um ICER de 47 \$ 304 por QALY ganho . Em comparação com PRS / SR , tratando todos com um regime oral de sofosbuvir e Simeprevir (SS) para G1 / 4 e SR para G2 / 3, aumentou QALYs por 1 110 451 e reduziu as mortes por um adicional de 164 540 a um custo incremental de 80.100 milhões dólar e um ICER de US \$ 72 169. na análise de sensibilidade , onde o tratamento com SS eficácia foi definida como o preço de lista de Viekira Pak e depois Harvoni , o tratamento custa 24 \$ 921 e US \$ 25 405 por QALY ganho em relação ao PRS / SR . CONCLUSÕES: Novos tratamentos são de custo-efetividade por pessoa tratada , mas a demanda reprimida por tratamento pode criar desafios para financiamento.</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>
27/05/2015	Secretaria Estadual de Saúde	<p>1ª: Tendo em vista a característica da doença e dos efeitos adversos dos tratamentos para HCV observamos que a adesão ao tratamento pode ser comprometida, especialmente pelo uso do Interferon como base terapêutica em especial no GT1B. Sugerimos que seja incluída no novo protocolo de tratamento para HCV um tratamento livre de Interferon, já que há no mercado o combo Viekira Pak (ombitasvir/veruprevir/ritonavir/dasabuvir) que apresentou eficácia no tratamento dos GT1A e GT1B e diminui significativamente os efeitos adversos e reduzindo o tempo de uso para 12 semanas, incentivando a adesão do paciente ao tratamento, e o principal: é totalmente livre de Interferon. Dessa forma haveria a adesão, conseqüentemente, a Política Nacional do Uso Racional de Medicamentos.</p> <p>2ª: -</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/05/2015	Outra	<p>1ª: Inclusão de não respondedores ao tratamento interferon/peguilado na proposta de incorporação dos DAAs. Pacientes não respondedores ao tratamento com interferon peguilado/ribavirina não estão contemplados para retratamento com os novos medicamentos livres de interferon. É contraproducente negar tratamento a quem fracassou com o tratamento e possui um grau de fibrose inferior a F3, sendo condenado a aguardar o agravamento do dano hepático para ser contemplado. O estado psicológico do infectado não respondedor afeta de maneira significativa sua qualidade de vida. (anexo "STIGMA AND DISCRIMINATION IN VIRAL HEPATITIS - THE VOICE OF THE PATIENT"). Um indivíduo não respondedor, pelo simples fato de ter fracassado a um tratamento, possui uma carga emocional elevada, afetando sua vida social, familiar e laborativa. Infectados com hepatite C têm uma pior qualidade de vida que aqueles com outras doenças hepáticas crônicas. Nos infectados com hepatite C os efeitos psicológicos da doença merecem maior atenção nos que não respondem ao tratamento. A possibilidade de retratamento possui um efeito maior na qualidade de vida que a de assistência psiquiátrica e psicológica. (anexo "THE IMPACT OF INFECTION, THE EXPERIENCE OF THE PATIENT PATHWAY AND THE BARRIERS TO, AND SIGNIFICANCE OF, A CURE"). No atual protocolo (encontrado em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/49960/protocolo_hepatitec_marc_pdf_29595.pdf) recomenda-se tratamento para os pacientes que apresentem (A, 1A): - Fibrose &#8805; F2 (METAVIR) e seus correspondentes (SBP &#8805; 2 e ISHAK &#8805; 3), independentemente da atividade inflamatória; ou - Atividade inflamatória &#8805; A2 (METAVIR) e seus correspondentes (SBP e ISHAK &#8805; 2) com presença de fibrose &#8805; F1 (METAVIR) e seus correspondentes (SBP e ISHAK &#8805; 1). Negar retratamento com os novos medicamentos para indivíduos já contemplados em protocolos anteriores constituirá uma afronta a direitos adquiridos pelos infectados o que ocasionará uma enxurrada de ações judiciais nas quais o Judiciário dará imediato ganho de causa aos pacientes. É necessário evitar a judicialização que muito prejudica os cofres da saúde. Enquanto co-infectados HIV/HCV poderão ter tratamento independentemente do grau de fibrose, assim como outras comorbidades também contempladas, não se justifica excluir pacientes não respondedores ao tratamento com interferon. A não resposta a um tratamento anterior deve ser considerada, também, uma comorbidade e ser contemplada com o retratamento com os DAAs. Não incluir o tratamento dos não respondedores configura uma clara e evidente discriminação na saúde pública. Em termos econômicos, lamentavelmente não existem dados estatísticos no Ministério da Saúde que possam atestar quantos infectados com fibrose inferior a F3 receberam tratamento, também, não existe controle algum sobre quantos infectados com hepatite C obtiveram a RVS, quantos interromperam o tratamento ou quantos obtiveram já foram a obito. Com o sistema atual de APACs somente é contabilizada a entrega dos medicamentos. Finalizando, para evitar ações judiciais ou até a atuação do Ministério Público por negar um direito já contemplado no Protocolo de 2011, sugiro contemplar na incorporação dos novos medicamentos os infectados que já utilizaram interferon sem conseguir obter a RVS. Anexos: - THE IMPACT OF INFECTION, THE EXPERIENCE OF THE PATIENT PATHWAY AND THE BARRIERS TO, AND SIGNIFICANCE OF, A CURE. - STIGMA AND DISCRIMINATION IN VIRAL HEPATITIS - THE VOICE OF THE PATIENT. Link para o Protocolo em</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
--------------	-----------------	---------------------------	------------

		http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/49960/protocolo_hepatitec_marc_pdf_29595.pdf 2ª: -	
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
28/05/2015	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª: São Paulo, 28 de maio de 2015. À Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE Ministério da Saúde - MSRef.: Consulta Pública n.º 11 - Sofosbuvir, Daclatasvir e Simeprevir para Hepatite C – DOU 14/05/2015 Prezados Senhores, BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA. (“BMS”), pessoa jurídica de direito privado, sediada na Rua Verbo Divino, 1711 – Chácara Santo Antonio – São Paulo-SP, inscrita no CNPJ/MF sob nº 56.998.982/0001-07, por seus representantes legais abaixo assinados, vem, respeitosamente, por meio desta, contribuir com a Consulta Pública CONITEC/SCTIE nº 11, iniciada em 15 de maio de 2015, apresentando suas considerações e proposta, que certamente estão em linha com as expectativas e com a avaliação econômica desta Comissão. Inicialmente é importante destacar o compromisso da BMS com o desenvolvimento de novas tecnologias e em compartilhar seus benefícios clínicos de forma transparente tendo como objetivo o melhor tratamento aos pacientes. Nesse sentido é a presente contribuição conforme segue abaixo. Avaliamos o “Relatório de Recomendação denominado: Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções”, elaborado por esta r. Comissão com a finalidade de incorporação de novas tecnologias para o tratamento da Hepatite C. No relatório acima referido, encontra-se no item 4.3 - Evidências Clínicas, na página 34, o Quadro 6 denominado “Estratégias de Tratamento de Acordo com as Principais Evidências Disponíveis”. Este quadro resumiria todas as evidências clínicas existentes para os medicamentos analisados. Apesar do relatório estar devidamente alinhado com as evidências clínicas atuais, entendemos que se faz necessário um maior detalhamento de todos dados clínicos, para que seja aprimorada a eficácia e segurança do tratamento. Assim, seguindo a metodologia do relatório de recomendação sugerimos a tabela abaixo que traz o detalhamento mencionado acima. É importante observar que os tópicos constantes da tabela sugerida serão explicitados posteriormente baseados nas evidências científicas publicadas.</p> <p>Genótipo Tratamento prévio Regime monoinfectado Regime coinfectado HIV-HCV Regime Não cirróticos Regime Cirróticos compensados Regime Cirróticos descompensados Pacientes com recorrência de HCV pós transplante GT1a Virgем de tratamento Daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 12 semanas Daclatasvir + sofosbuvir+ ribavirina 24 semanas Daclatasvir + sofosbuvir+ ribavirina 12 semanas GT1a Previamente tratado com Peg/RBV GT1a Previamente tratado com IP Daclatasvir + sofosbuvir 24 semanas Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 24 semanas GT1b Virgем de tratamento Daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 12 semanas GT1b Previamente tratado com Peg/RBV GT1b Previamente tratado com IP Daclatasvir + sofosbuvir 24 semanas Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 24 semanas GT1b Virgем de tratamento Daclatasvir + sofosbuvir 24 semanas Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 24 semanas GT2 Virgем de tratamento Daclatasvir + sofosbuvir 24 semanas Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 24 semanas Não recomendado GT 3 Virgем de tratamento ou previamente tratado Daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 24 semanas Daclatasvir + sofosbuvir+ ribavirina 12 semanas GT 4 Virgем de tratamento ou previamente tratado Daclatasvir + alfapeginterferona +ribavirina 24 semanas b Não recomendado a Em pacientes com cirrose Child Pugh A pode ser considerado o uso de ribavirina. Pacientes com Child Pugh é recomendado o uso de ribavirina. b RNA de HCV deve ser monitorado nas Semanas 4 e 12 de tratamento. Se</p>	Clique aqui

o paciente atingir resposta virológica, definida como RNA de HCV indetectável em ambas as Semanas 4 e 12, todos os três componentes do regime devem ser descontinuados após 24 semanas. Se o paciente atingir RNA de HCV indetectável, mas não em ambas as semanas 4 e 12, daclatasvir deve ser descontinuado na semana 24 e a alfapeginterferona + ribavirina devem ser mantidos por um total de 48 semanas. Para a construção da tabela acima foram inseridos como sugestão ao relatório de recomendação os seguintes itens que trazem um maior detalhamento das evidências clínicas: 1. Co-infectados com HIV 2. Cirrose avançada ou recorrência de HCV pós transplante de fígado 3. Pacientes Genótipo 3 cirróticos 4. Contra indicação de tratamento com daclatasvir 5. Segurança de daclatasvir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina 6. Segurança de daclatasvir em combinação com sofosbuvir 7. Posologia recomendada

1. Co-infectados com HIV 1.1. Evidência científica: COMMAND-HIV (AI444043) Estudo COMMAND-HIV (AI444043), um estudo fase 3, aberto, com braço único em adultos virgens de tratamento com infecção por HCV crônico do genótipo 1 co-infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) avaliou a eficácia de daclatasvir e PegIFN/RBV por 24 semanas. Pacientes que atingiram a resposta virológica (RNA de HCV indetectável nas semanas 4 e 12) receberam tratamento até semana 24 enquanto aqueles que não atingiram a resposta virológica receberam tratamento adicional por 24 semanas com PegIFN/ ribavirina até completar um total de 48 semanas de terapia. Características do estudo: Foram incluídos 301 pacientes • Mediana de idade 47 anos [22 a 69] • 52% dos pacientes eram infectados com HCV genótipo 1a e 48% com genótipo 1b. • Dose de daclatasvir utilizada: Ajuste de dose para 30 mg (44%), sem ajuste de dose 60 mg (21%) e ajuste de dose 90mg (35%) dos pacientes • Objetivo primário de eficácia foi RVS na 12ª semana após tratamento (74%) maior que a taxa de RVS histórica de PegIFN/ribavirina e similar àqueles observados com pacientes monoinfectados com HCV no estudo AI444-052 Conclusão do estudo A taxa de RVS na 12ª semana foi de 74% nos pacientes tratados com daclatasvir em combinação com PegIFN/ribavirina por 24 semanas.

1.2. Evidência científica: ALLY-2, AI444216 Estudo ALLY-2, fase 3, aberto, avaliou a eficácia e segurança do regime daclatasvir em combinação com sofosbuvir por 12 semanas em pacientes virgens de tratamento e em pacientes previamente tratados com infecção crônica por hepatite C e co-infectados com HIV. A dose de daclatasvir foi de 60 mg uma vez ao dia [dose ajustada para o uso concomitante com antiretroviral: 30 mg uma vez ao dia para regimes com inibidores de protease (IP) potencializados com ritonavir e 90 mg uma vez ao dia para regimes com inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeos (ITRNN)] e a dose de sofosbuvir foi de 400 mg uma vez ao dia. Característica do estudo: Foram incluídos 153 pacientes • Mediana de idade de 53 anos [24 a 71] • Distribuição por genótipo: GT1a= 68%; GT1b= 15%; GT2= 8%; GT3= 7%; GT4= 2% • 16% eram portadores de cirrose compensada • A fibrose hepática ≥ F3 estava presente em 45% • Terapia concomitante para HIV incluiu regimes baseados em IPs para 46% dos pacientes, regimes baseados em ITRNNs para 26% dos pacientes e outros regimes para 27% dos pacientes • Os resultados de eficácia são expressos em RVS na 12ª semana após tratamento, de acordo com genótipo de tratamento prévio: Pacientes virgem de tratamento = 97% (n=98/101)  Virgem de tratamento GT1a= 96% (68/71)  Pacientes virgem de tratamento com Fibrose hepática ≥ F3 = 98% (n=40/41) • Pacientes previamente tratados = 98% (n=51/52)  Previamente tratado

genótipo 1a = 97% (32/33); Pacientes previamente tratado com Fibrose hepática F3 = 96% (n=27/28) • Genótipo 1b= 100% (n=11 virgem de tratamento e n=11 previamente tratados) • Genótipo 2= 100% (n=13) • Genótipo 3 = 100% (n=10) • Genótipo 4= 100% (n=3) Conclusão: Daclatasvir + sofosbuvir uma vez por dia durante 12 semanas alcançou RVS na 12ª semana em 97% dos pacientes co-infectados com HIV e HCV genótipos 1, 2 e 3 , e foi seguro e bem tolerado. 2. Cirrose avançada ou com recorrência de HCV pós-transplante de fígado Evidência científica: Estudo ALLY 1 (A1444-215) • estudo fase 3, aberto, avaliou a eficácia e segurança de daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina em pacientes com cirrose avançada (Child-Pugh A, B, ou C) e com recorrência de HCV pós transplante hepático tratados previamente ou virgem de tratamento. Os pacientes com cirrose avançada deveriam possuir biopsia ou exames nãoinvasivos (Fibrotest ou Fibroscan), ter o escore de MELD entre 8 e 40 e ser elegível para transplante hepático. Pacientes com hepatocarcinoma foram incluídos baseado no critério de Milan. Pacientes randomizados no grupo de cirrose avançada poderiam ser transplantados durante o estudo e a terapia com daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina deveria ser estendida por 12 semanas imediatamente após o transplante. O grupo pós-transplante foi definido como transplante hepático superior a três meses sem evidência de rejeição do órgão. Características do estudo: • estudo incluiu 60 pacientes com cirrose avançada e 53 pós-transplante • Cirrose avançada Genótipo 1: 1a (57%); 1b (18%) • Pós-transplante Genótipo 1: 1a (58%); 1b (19%) • Na coorte de cirrose avançada o MELD mediano foi 13 [8-27], Child-Pugh A: 20%, Child-Pugh B: 53% e Child-Pugh C: 27% • Os pacientes previamente tratados eram 58% (n=67) do total, 87% (n=57/67) com regime PegIFN ou PegIFN+RBV, 13% (n=9/67) PegIFN+RBV com telaprevir ou boceprevir e monoterapia com RBV 1,5% (1/67) • O desfecho primário de eficácia foi a RVS na 12ª semana em pacientes com genótipo 1, que foi similar a observada no coorte. • Coorte de cirrose avançada RVS na 12ª semana = 83% (n=50/60) • Genótipo 1 - Cirrose avançada RVS na 12ª semana = 82% (n= 37/45), 1a (76%, n=26/34); 1b (100%, n=11/11) • Coorte Pós-transplante: RVS na 12ª semana = 94% (n= 50/53) • Genótipo 1 - Pós-transplante: RVS na 12ª semana = 95% (n= 39/41), 1a (97%, n=30/31); 1b (90%, n=9/10) • Os pacientes GT1a que não atingiram RVS na 12ª semana (n=8) eram 62.5% Child-Pugh C (n=5/8), essa população na coorte demonstraram taxas menores de RVS em comparação Child-Pugh A & B. O restante era Child-Pugh B (25%, n=2/8) e Child-Pugh A (12.5%, n=1/8). • Quatro pacientes, portadores de hepatocarcinoma, receberam transplante hepático após iniciarem o tratamento [1-71 dias]. Três receberam 12 semanas de tratamento estendido após o transplante e um foi tratado somente 23 dias após o transplante. Todos atingiram RVS na 12ª semana, dois eram GT1a, um paciente GT3 e GT4. A terapia foi reiniciada 1 a 5 dias após o transplante. • DCV+ sofosbuvir +RBV foi geralmente bem tolerado nesse estudo, eventos adversos mais comuns de acordo com o grupo de randomização foram: • Cirrose avançada: Artralgia (2%), Diarréia (8%), cefaléia (15%), Náusea (17%), Fadiga (18%), Anemia (20%) • Pós-Transplante: Náusea (6%), Artralgia (13%), Diarréia (19%), Anemia (19%), Fadiga (28%), cefaléia (36%) • Não ocorreram mortes em ambos os grupos. • Todos os eventos adversos não foram relacionados às drogas do estudo. • Houve uma descontinuação de DCV+ sofosbuvir devido à cefaléia na coorte pós-transplante. • A descontinuação da ribavirina ocorreu em 14 pacientes em ambas as coortes, causas: anemia (7), rash cutâneo (2), fadiga (1), transplante hepático (2),

hiperbilirrubinemia pós transplante (1), e artralgia (1) Conclusões: A taxa de RVS na 12ª semana foi de 94% dos receptores de transplante de fígado com recorrência de HCV, não foram observadas interações medicamentosas que exigiram alterações nos regimes de imunossupressores e não houve rejeição do enxerto. A taxa de RVS na 12ª semana foi de 92% em pacientes com Child-Pugh A ou B e, 56% na classe C Child-Pugh. Os pacientes que haviam interrompido o tratamento para transplante de fígado alcançaram RVS na 12ª semana após tratamento pós-transplante de extensão por 12 semanas. O regime de daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina foi seguro e bem tolerado em ambos os grupos de pacientes. 3. Pacientes Genótipo 3 cirróticos Evidência científica: estudo de vida real Francês Entre 28 de Março e 27 de outubro de 2014, mais de 4000 doentes infectados com HCV foram inscritos no programa de acesso expandido da França, em 221 centros. Os dados acerca dos pacientes infectados com genótipo 3 e que receberam daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina foram apresentados no “The International Liver Congress™ 2015, 50th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver” que ocorreu entre 22-26 de Abril de 2015. O objetivo do programa de uso compassivo francês era fornecer tratamento de daclatasvir aos pacientes sem opções de tratamento disponíveis. Esta análise interina descreve a população do estudo e relata os resultados de eficácia para pacientes portadores de genótipo 3 sem opções de tratamento. Os critérios de inclusão do estudo foram: idade > 18 anos, doença hepática avançada (F3), ou manifestações extra-hepáticas de HCV, ou recorrência pós-transplante hepático da infecção pelo HCV, ou indicação para transplante de fígado ou rins. Os critérios de exclusão foram: contra-indicação ou história de alergia a daclatasvir, ou gravidez. Resultados: • Em total de 601 pacientes HCV infectados com genótipo 3 foram incluídos nesta análise • A tabela abaixo demonstra as características clínicas dos pacientes Característica Pacientes (N = 601) Idade, mediana em anos 54 (27–83) Sexo masculino, n (%) 442 (75.1%) Transplante de fígado, n (%) 53 (8.8%) Pacientes em período pré transplante de fígado ou rim, n (%) 50 (8.3%) Tratamento prévio, n (%) 438 (72.7%) Virgem de tratamento, n (%) 163 (27.3) Coinfecção HIV-HCV, n (%) 95 (15.8%) Categoria Child-Pugh category, n (%) A (F3/F4) 420 (69.9%) B 55 (9.2%) C 26 (3.2%) Estágio de fibrose, n (%) F4 47 (7.5%) F0-F3 45 (24.5%) Carcinoma hepatocelular, n (%) 50 (8.4%) Duração de tratamento, n (%) 12 semanas 1 (6.8%) 24 semanas 60 (93.2%) Regime de tratamento, n (%) daclatasvir + sofosbuvir 481 (80.4%) daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina 117 (19.6%) • A taxa de RVS na 4ª semana foi de 76% para pacientes cirróticos tratados por 12 semanas e 92% para os cirróticos tratados por 24 semanas. • A taxa de RVS na 4ª semana foi de 88% para os pacientes sem cirrose tratados por 12 semanas e 83% para os tratados por 24 semanas. Conclusões: Esta análise preliminar é consistente com resultados anteriores e demonstra que 12 semanas de daclatasvir + sofosbuvir em pacientes infectados com genótipo 3 não cirróticos possui altas taxas RVS na 4ª semana Em pacientes cirróticos, a duração estendida de 24 semanas alcançou maiores taxas de RVS na 4ª semana em comparação com o grupo tratado com 12 semanas. 4. Contra-indicação de tratamento com daclatasvir Daclatasvir é contra-indicado para uso em pacientes com hipersensibilidade demonstrada anteriormente a daclatasvir ou qualquer componente do produto. Daclatasvir também é contra-indicado quando combinado com medicamentos que induzem de forma potente a CYP3A4 e, conseqüentemente, possam provocar menor exposição e perda de sua eficácia. Os

medicamentos contraindicados incluem, mas não estão limitados a estes: Anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital), agentes antimicrobianos (rifampicina, rifabutina, rifapentina), glicocorticoides (dexametasona sistêmica) e produtos fitoterápicos erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*).5. Segurança de daclatasvir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina A segurança de daclatasvir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina foi avaliada em 989 pacientes com infecção crônica por HCV em oito estudos clínicos controlados. Em dados agrupados de sete, desses oito estudos clínicos (n=587), o perfil de segurança de daclatasvir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina foi comparável ao observado com alfapeginterferona e ribavirina isoladamente (n=216), inclusive entre pacientes com cirrose. Astenia, pele ressecada e sintomas gripais foram as únicas reações adversas que ocorreram com frequência ao menos 5% maior entre o grupo de pacientes tratados com daclatasvir em comparação ao grupo tratado com placebo, alfapeginterferona e ribavirina. Nestes sete estudos controlados, as reações adversas com severidade de no mínimo Grau 3 reportadas com maior frequência (frequência de 1% ou maior) entre os pacientes tratados com daclatasvir foram neutropenia, anemia e linfopenia. A frequência de reações adversas sérias e descontinuação do tratamento devido às reações adversas foram semelhantes entre os grupos tratados com daclatasvir e com placebo. O perfil de segurança do regime de daclatasvir, alfapeginterferona e ribavirina em pacientes co-infectados por HCV/HIV foi similar ao observado em pacientes mono-infectados por HCV e tratados com daclatasvir, alfapeginterferona e ribavirina nos estudos clínicos de fase 2 e 3.6. Segurança de daclatasvir em combinação com sofosbuvir A segurança de daclatasvir em combinação com sofosbuvir (com ou sem ribavirina) foi avaliada em (um) 4 estudos clínicos abertos, randomizados (AI444040, ALLY-1, ALLY-2, e ALLY-3) em pacientes com infecção por HCV de genótipo 1, 2, ou 3, 4 ou 6 incluindo pacientes com co-infecção por HIV, pacientes com cirrose avançada e pacientes com recorrência de HCV pós-transplante de fígado. Os pacientes foram tratados por 12 ou 24 semanas. A maioria das reações adversas apresentou severidade branda ou moderada. Cinco por cento dos pacientes experimentaram eventos adversos sérios. Três por cento dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos, somente um foi considerado relacionado à terapia. Foram observadas arritmias cardíacas, incluindo bradicardia severa, em pacientes recebendo amiodarona com daclatasvir e sofosbuvir. Um antiarrítmico alternativo deve ser considerado neste caso. Se amiodarona for administrada com daclatasvir + sofosbuvir é recomendado o monitoramento cardíaco rigoroso.7. Posologia recomendada Baseado nos dados dos estudos AI444052, AI444042 e COMMAND-HIV (AI444043), o regime recomendado de daclatasvir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina no genótipo 1 e 4, incluindo pacientes mono-infectados por HCV e co-infectados por HCV/HIV-1 é apresentado na tabela abaixo. Tabela 1. Regime recomendado de daclatasvir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina nos genótipo 1 e 4.

População	Tratamento	Duração
Pacientes com ou sem cirrose compensada genótipo 1	daclatasvir + alfapeginterferona + ribavirina	24 semanas de daclatasvir em combinação com 24-48 semanas de alfapeginterferona + ribavirina
Pacientes com ou sem cirrose compensada genótipo 4 virgem de tratamento e mono-infectados por HCV	daclatasvir + alfapeginterferona + ribavirina	24 semanas de daclatasvir em combinação com 24-48 semanas de alfapeginterferona + ribavirina

Baseado nos dados dos

estudos A1444040, ALLY 1, ALLY 2 e ALLY 3, o regime recomendado de daclatasvir em combinação com sofosbuvir com ou sem ribavirina para mono infectados por HCV ou co-infectados por HCV/HIV, com ou sem cirrose, com ou sem tratamento prévio, de acordo com a presença de cirrose é demonstrado abaixo. Tabela 2. Regime recomendado, daclatasvir em combinação com sofosbuvir ± ribavirina no genótipo 1, 2 ou 3, incluindo pacientes mono infectados por HCV e co-infectados por HCV/HIV. População Tratamento Duração Pacientes sem cirrose Daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas^{b,e} Pacientes GT1 sem cirrose + falha prévia a IP Daclatasvir + sofosbuvir 24 semanas^{b,e,f} Pacientes com cirrose: Child-Pugh A e B Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina 12 semanas^b Pacientes GT1 com cirrose (Child-Pugh A e B) + falha prévia a IP Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 24 semanas Pacientes com cirrose: Child-Pugh C Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina 24 semanas^b Pacientes com recorrência de HCV pós transplante Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina 12 semanas^a Genótipo 1, pacientes com cirrose (Child-Pugh A): daclatasvir + sofosbuvir sem ribavirina pode ser considerado. b Genótipo 1, pacientes falhados na terapia anterior com um inibidor de protease: a duração recomendada de DAKLINZA + sofosbuvir é de 24 semanas [com ou sem ribavirina se cirrose (Child-Pugh A ou B) estiver presente]. c Genótipo 1, pacientes com cirrose (Child-Pugh A): Daclatasvir + sofosbuvir sem ribavirina pode ser considerado. d Genótipo 2: eficácia não foi estabelecida com Daclatasvir + sofosbuvir ou daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina em pacientes com infecção por HCV genótipo 2 que foram previamente tratados ou pós-transplantados. e Genótipo 2, pacientes virgens de tratamento: a duração recomendada de Daclatasvir + sofosbuvir é 24 semanas [com ou sem ribavirina se cirrose (Child-Pugh A ou B) estiver presente]. f Genótipo 3, pacientes com cirrose (Child-Pugh A ou B): considerar duração de tratamento de 24 semanas (com ou sem ribavirina). Dessa forma, nossa contribuição visa incluir no Quadro 6, da página 34, do Relatório de Recomendação desta r. Comissão sub-grupos de pacientes com tratamento prévio com inibidor de protease, co-infecção HIV-HCV, cirrose compensada, cirrose descompensada, recorrência de HCV pós transplante hepático e critérios para uso de ribavirina. Levando-se em consideração o universo complexo de tratamento desta patologia, essas inclusões se mostram importantes para que o melhor tratamento seja endereçado à cada sub-grupo específico de pacientes infectados com HCV. Atenciosamente, Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

2ª: -

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
28/05/2015	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª: São Paulo, 28 de maio de 2015. À Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE Ministério da Saúde - MSRef.: Consulta Pública n.º 11 - Sofosbuvir, Daclatasvir e Simeprevir para Hepatite C – DOU 14/05/2015 Prezados Senhores, BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA. (“BMS”), pessoa jurídica de direito privado, sediada na Rua Verbo Divino, 1711 – Chácara Santo Antonio – São Paulo-SP, inscrita no CNPJ/MF sob nº 56.998.982/0001-07, por seus representantes legais abaixo assinados, vem, respeitosamente, por meio desta, contribuir com a Consulta Pública CONITEC/SCTIE nº 11, iniciada em 15 de maio de 2015, apresentando suas considerações e proposta, que certamente estão em linha com as expectativas e com a avaliação econômica desta Comissão. Inicialmente é importante destacar o compromisso da BMS com o desenvolvimento de novas tecnologias e em compartilhar seus benefícios clínicos de forma transparente tendo como objetivo o melhor tratamento aos pacientes. Nesse sentido é a presente contribuição conforme segue abaixo. Avaliamos o “Relatório de Recomendação denominado: Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções”, elaborado por esta r. Comissão com a finalidade de incorporação de novas tecnologias para o tratamento da Hepatite C. No relatório acima referido, encontra-se no item 4.3 - Evidências Clínicas, na página 34, o Quadro 6 denominado “Estratégias de Tratamento de Acordo com as Principais Evidências Disponíveis”. Este quadro resumiria todas as evidências clínicas existentes para os medicamentos analisados. Apesar do relatório estar devidamente alinhado com as evidências clínicas atuais, entendemos que se faz necessário um maior detalhamento de todos dados clínicos, para que seja aprimorada a eficácia e segurança do tratamento. Assim, seguindo a metodologia do relatório de recomendação sugerimos a tabela abaixo que traz o detalhamento mencionado acima. É importante observar que os tópicos constantes da tabela sugerida serão explicitados posteriormente baseados nas evidências científicas publicadas.</p> <p>Genótipo Tratamento prévio Regime monoinfectado Regime coinfectado HIV-HCV Regime Não cirróticos Regime Cirróticos compensados Regime Cirróticos descompensados Pacientes com recorrência de HCV pós transplante</p> <p>GT1a Virgем de tratamento Daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 12 semanas Daclatasvir + sofosbuvir+ ribavirina 24 semanas Daclatasvir + sofosbuvir+ ribavirina 12 semanas GT1a Previamente tratado com Peg/RBV GT1a Previamente tratado com IP Daclatasvir + sofosbuvir 24 semanas Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 24 semanas GT1b Virgем de tratamento Daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 12 semanas GT1b Previamente tratado com Peg/RBV GT1b Previamente tratado com IP Daclatasvir + sofosbuvir 24 semanas Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 24 semanas GT1b Virgем de tratamento Daclatasvir + sofosbuvir 24 semanas Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 24 semanas GT2 Virgем de tratamento Daclatasvir + sofosbuvir 24 semanas Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 24 semanas Não recomendado GT 3 Virgем de tratamento ou previamente tratado Daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 24 semanas Daclatasvir + sofosbuvir+ ribavirina 12 semanas GT 4 Virgем de tratamento ou previamente tratado Daclatasvir + alfapeginterferona +ribavirina 24 semanas b Não recomendado a Em pacientes com cirrose Child Pugh A pode ser considerado o uso de ribavirina. Pacientes com Child Pugh é recomendado o uso de ribavirina. b RNA de HCV deve ser monitorado nas Semanas 4 e 12 de tratamento. Se</p>	Clique aqui

o paciente atingir resposta virológica, definida como RNA de HCV indetectável em ambas as Semanas 4 e 12, todos os três componentes do regime devem ser descontinuados após 24 semanas. Se o paciente atingir RNA de HCV indetectável, mas não em ambas as semanas 4 e 12, daclatasvir deve ser descontinuado na semana 24 e a alfapeginterferona + ribavirina devem ser mantidos por um total de 48 semanas. Para a construção da tabela acima foram inseridos como sugestão ao relatório de recomendação os seguintes itens que trazem um maior detalhamento das evidências clínicas: 1. Co-infectados com HIV 2. Cirrose avançada ou recorrência de HCV pós transplante de fígado 3. Pacientes Genótipo 3 cirróticos 4. Contra indicação de tratamento com daclatasvir 5. Segurança de daclatasvir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina 6. Segurança de daclatasvir em combinação com sofosbuvir 7. Posologia recomendada

1. Co-infectados com HIV 1.1. Evidência científica: COMMAND-HIV (AI444043) Estudo COMMAND-HIV (AI444043), um estudo fase 3, aberto, com braço único em adultos virgens de tratamento com infecção por HCV crônico do genótipo 1 co-infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) avaliou a eficácia de daclatasvir e PegIFN/RBV por 24 semanas. Pacientes que atingiram a resposta virológica (RNA de HCV indetectável nas semanas 4 e 12) receberam tratamento até semana 24 enquanto aqueles que não atingiram a resposta virológica receberam tratamento adicional por 24 semanas com PegIFN/ ribavirina até completar um total de 48 semanas de terapia. Características do estudo: Foram incluídos 301 pacientes • Mediana de idade 47 anos [22 a 69] • 52% dos pacientes eram infectados com HCV genótipo 1a e 48% com genótipo 1b. • Dose de daclatasvir utilizada: Ajuste de dose para 30 mg (44%), sem ajuste de dose 60 mg (21%) e ajuste de dose 90mg (35%) dos pacientes • Objetivo primário de eficácia foi RVS na 12ª semana após tratamento (74%) maior que a taxa de RVS histórica de PegIFN/ribavirina e similar àqueles observados com pacientes monoinfectados com HCV no estudo AI444-052 Conclusão do estudo A taxa de RVS na 12ª semana foi de 74% nos pacientes tratados com daclatasvir em combinação com PegIFN/ribavirina por 24 semanas.

1.2. Evidência científica: ALLY-2, AI444216 Estudo ALLY-2, fase 3, aberto, avaliou a eficácia e segurança do regime daclatasvir em combinação com sofosbuvir por 12 semanas em pacientes virgens de tratamento e em pacientes previamente tratados com infecção crônica por hepatite C e co-infectados com HIV. A dose de daclatasvir foi de 60 mg uma vez ao dia [dose ajustada para o uso concomitante com antiretroviral: 30 mg uma vez ao dia para regimes com inibidores de protease (IP) potencializados com ritonavir e 90 mg uma vez ao dia para regimes com inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeos (ITRNN)] e a dose de sofosbuvir foi de 400 mg uma vez ao dia. Característica do estudo: Foram incluídos 153 pacientes • Mediana de idade de 53 anos [24 a 71] • Distribuição por genótipo: GT1a= 68%; GT1b= 15%; GT2= 8%; GT3= 7%; GT4= 2% • 16% eram portadores de cirrose compensada • A fibrose hepática ≥ F3 estava presente em 45% • Terapia concomitante para HIV incluiu regimes baseados em IPs para 46% dos pacientes, regimes baseados em ITRNNs para 26% dos pacientes e outros regimes para 27% dos pacientes • Os resultados de eficácia são expressos em RVS na 12ª semana após tratamento, de acordo com genótipo de tratamento prévio: Pacientes virgem de tratamento = 97% (n=98/101)  Virgem de tratamento GT1a= 96% (68/71)  Pacientes virgem de tratamento com Fibrose hepática ≥ F3 = 98% (n=40/41) • Pacientes previamente tratados = 98% (n=51/52)  Previamente tratado

genótipo 1a = 97% (32/33) e 1b = 96% (n=27/28) • Genótipo 1b = 100% (n=11 virgem de tratamento e n=11 previamente tratados) • Genótipo 2 = 100% (n=13) • Genótipo 3 = 100% (n=10) • Genótipo 4 = 100% (n=3) Conclusão: Daclatasvir + sofosbuvir uma vez por dia durante 12 semanas alcançou RVS na 12ª semana em 97% dos pacientes co-infectados com HIV e HCV genótipos 1, 2 e 3, e foi seguro e bem tolerado. 2. Cirrose avançada ou com recorrência de HCV pós-transplante de fígado Evidência científica: Estudo ALLY 1 (A1444-215) • Estudo fase 3, aberto, avaliou a eficácia e segurança de daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina em pacientes com cirrose avançada (Child-Pugh A, B, ou C) e com recorrência de HCV pós transplante hepático tratados previamente ou virgem de tratamento. Os pacientes com cirrose avançada deveriam possuir biopsia ou exames não-invasivos (Fibrotest ou Fibroscan), ter o escore de MELD entre 8 e 40 e ser elegível para transplante hepático. Pacientes com hepatocarcinoma foram incluídos baseado no critério de Milan. Pacientes randomizados no grupo de cirrose avançada poderiam ser transplantados durante o estudo e a terapia com daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina deveria ser estendida por 12 semanas imediatamente após o transplante. O grupo pós-transplante foi definido como transplante hepático superior a três meses sem evidência de rejeição do órgão. Características do estudo: • O estudo incluiu 60 pacientes com cirrose avançada e 53 pós-transplante • Cirrose avançada Genótipo 1: 1a (57%); 1b (18%) • Pós-transplante Genótipo 1: 1a (58%); 1b (19%) • Na coorte de cirrose avançada o MELD mediano foi 13 [8-27], Child-Pugh A: 20%, Child-Pugh B: 53% e Child-Pugh C: 27% • Os pacientes previamente tratados eram 58% (n=67) do total, 87% (n=57/67) com regime PegIFN ou PegIFN+RBV, 13% (n=9/67) PegIFN+RBV com telaprevir ou boceprevir e monoterapia com RBV 1,5% (1/67) • O desfecho primário de eficácia foi a RVS na 12ª semana em pacientes com genótipo 1, que foi similar a observada no coorte. • Coorte de cirrose avançada RVS na 12ª semana = 83% (n=50/60) • Genótipo 1 - Cirrose avançada RVS na 12ª semana = 82% (n=37/45), 1a (76%, n=26/34); 1b (100%, n=11/11) • Coorte Pós-transplante: RVS na 12ª semana = 94% (n=50/53) • Genótipo 1 - Pós-transplante: RVS na 12ª semana = 95% (n=39/41), 1a (97%, n=30/31); 1b (90%, n=9/10) • Os pacientes GT1a que não atingiram RVS na 12ª semana (n=8) eram 62.5% Child-Pugh C (n=5/8), essa população na coorte demonstraram taxas menores de RVS em comparação Child-Pugh A & B. O restante era Child-Pugh B (25%, n=2/8) e Child-Pugh A (12.5%, n=1/8). • Quatro pacientes, portadores de hepatocarcinoma, receberam transplante hepático após iniciarem o tratamento [1-71 dias]. Três receberam 12 semanas de tratamento estendido após o transplante e um foi tratado somente 23 dias após o transplante. Todos atingiram RVS na 12ª semana, dois eram GT1a, um paciente GT3 e GT4. A terapia foi reiniciada 1 a 5 dias após o transplante. • DCV+ sofosbuvir +RBV foi geralmente bem tolerado nesse estudo, eventos adversos mais comuns de acordo com o grupo de randomização foram: • Cirrose avançada: Artralgia (2%), Diarréia (8%), cefaléia (15%), Náusea (17%), Fadiga (18%), Anemia (20%) • Pós-Transplante: Náusea (6%), Artralgia (13%), Diarréia (19%), Anemia (19%), Fadiga (28%), cefaléia (36%) • Não ocorreram mortes em ambos os grupos. • Todos os eventos adversos não foram relacionados às drogas do estudo. • Houve uma descontinuação de DCV+ sofosbuvir devido à cefaléia na coorte pós-transplante. • A descontinuação da ribavirina ocorreu em 14 pacientes em ambas as coortes, causas: anemia (7), rash cutâneo (2), fadiga (1), transplante hepático (2),

hiperbilirrubinemia pós transplante (1), e artralgia (1) Conclusões: A taxa de RVS na 12ª semana foi de 94% dos receptores de transplante de fígado com recorrência de HCV, não foram observadas interações medicamentosas que exigiram alterações nos regimes de imunossupressores e não houve rejeição do enxerto. A taxa de RVS na 12ª semana foi de 92% em pacientes com Child-Pugh A ou B e, 56% na classe C Child-Pugh. Os pacientes que haviam interrompido o tratamento para transplante de fígado alcançaram RVS na 12ª semana após tratamento pós-transplante de extensão por 12 semanas. O regime de daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina foi seguro e bem tolerado em ambos os grupos de pacientes. 3. Pacientes Genótipo 3 cirróticos Evidência científica: estudo de vida real Francês Entre 28 de Março e 27 de outubro de 2014, mais de 4000 doentes infectados com HCV foram inscritos no programa de acesso expandido da França, em 221 centros. Os dados acerca dos pacientes infectados com genótipo 3 e que receberam daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina foram apresentados no “The International Liver Congress™ 2015, 50th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver” que ocorreu entre 22-26 de Abril de 2015. O objetivo do programa de uso compassivo francês era fornecer tratamento de daclatasvir aos pacientes sem opções de tratamento disponíveis. Esta análise interina descreve a população do estudo e relata os resultados de eficácia para pacientes portadores de genótipo 3 sem opções de tratamento. Os critérios de inclusão do estudo foram: idade > 18 anos, doença hepática avançada (F3), ou manifestações extra-hepáticas de HCV, ou recorrência pós-transplante hepático da infecção pelo HCV, ou indicação para transplante de fígado ou rins. Os critérios de exclusão foram: contra-indicação ou história de alergia a daclatasvir, ou gravidez. Resultados: • Em total de 601 pacientes HCV infectados com genótipo 3 foram incluídos nesta análise • A tabela abaixo demonstra as características clínicas dos pacientes Característica Pacientes (N = 601) Idade, mediana em anos 54 (27–83) Sexo masculino, n (%) 442 (75.1%) Transplante de fígado, n (%) 53 (8.8%) Pacientes em período pré transplante de fígado ou rim, n (%) 50 (8.3%) Tratamento prévio, n (%) 438 (72.7%) Virgem de tratamento, n (%) 163 (27.3) Coinfecção HIV-HCV, n (%) 95 (15.8%) Categoria Child-Pugh category, n (%) A (F3/F4) 420 (69.9%) B 55 (9.2%) C 26 (3.2%) Estágio de fibrose, n (%) F4 47 (7.5%) F0-F3 45 (24.5%) Carcinoma hepatocelular, n (%) 50 (8.4%) Duração de tratamento, n (%) 12 semanas 1 (6.8%) 24 semanas 60 (93.2%) Regime de tratamento, n (%) daclatasvir + sofosbuvir 481 (80.4%) daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina 117 (19.6%) • A taxa de RVS na 4ª semana foi de 76% para pacientes cirróticos tratados por 12 semanas e 92% para os cirróticos tratados por 24 semanas. • A taxa de RVS na 4ª semana foi de 88% para os pacientes sem cirrose tratados por 12 semanas e 83% para os tratados por 24 semanas. Conclusões: Esta análise preliminar é consistente com resultados anteriores e demonstra que 12 semanas de daclatasvir + sofosbuvir em pacientes infectados com genótipo 3 não cirróticos possui altas taxas RVS na 4ª semana Em pacientes cirróticos, a duração estendida de 24 semanas alcançou maiores taxas de RVS na 4ª semana em comparação com o grupo tratado com 12 semanas. 4. Contra-indicação de tratamento com daclatasvir Daclatasvir é contra-indicado para uso em pacientes com hipersensibilidade demonstrada anteriormente a daclatasvir ou qualquer componente do produto. Daclatasvir também é contra-indicado quando combinado com medicamentos que induzem de forma potente a CYP3A4 e, conseqüentemente, possam provocar menor exposição e perda de sua eficácia. Os

medicamentos contraindicados incluem, mas não estão limitados a estes: Anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital), agentes antimicrobianos (rifampicina, rifabutina, rifapentina), glicocorticoides (dexametasona sistêmica) e produtos fitoterápicos erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*).5. Segurança de daclatasvir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina A segurança de daclatasvir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina foi avaliada em 989 pacientes com infecção crônica por HCV em oito estudos clínicos controlados. Em dados agrupados de sete, desses oito estudos clínicos (n=587), o perfil de segurança de daclatasvir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina foi comparável ao observado com alfapeginterferona e ribavirina isoladamente (n=216), inclusive entre pacientes com cirrose. Astenia, pele ressecada e sintomas gripais foram as únicas reações adversas que ocorreram com frequência ao menos 5% maior entre o grupo de pacientes tratados com daclatasvir em comparação ao grupo tratado com placebo, alfapeginterferona e ribavirina. Nestes sete estudos controlados, as reações adversas com severidade de no mínimo Grau 3 reportadas com maior frequência (frequência de 1% ou maior) entre os pacientes tratados com daclatasvir foram neutropenia, anemia e linfopenia. A frequência de reações adversas sérias e descontinuação do tratamento devido às reações adversas foram semelhantes entre os grupos tratados com daclatasvir e com placebo. O perfil de segurança do regime de daclatasvir, alfapeginterferona e ribavirina em pacientes co-infectados por HCV/HIV foi similar ao observado em pacientes mono-infectados por HCV e tratados com daclatasvir, alfapeginterferona e ribavirina nos estudos clínicos de fase 2 e 3.6. Segurança de daclatasvir em combinação com sofosbuvir A segurança de daclatasvir em combinação com sofosbuvir (com ou sem ribavirina) foi avaliada em (um) 4 estudos clínicos abertos, randomizados (AI444040, ALLY-1, ALLY-2, e ALLY-3) em pacientes com infecção por HCV de genótipo 1, 2, ou 3, 4 ou 6 incluindo pacientes com co-infecção por HIV, pacientes com cirrose avançada e pacientes com recorrência de HCV pós-transplante de fígado. Os pacientes foram tratados por 12 ou 24 semanas. A maioria das reações adversas apresentou severidade branda ou moderada. Cinco por cento dos pacientes experimentaram eventos adversos sérios. Três por cento dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos, somente um foi considerado relacionado à terapia. Foram observadas arritmias cardíacas, incluindo bradicardia severa, em pacientes recebendo amiodarona com daclatasvir e sofosbuvir. Um antiarrítmico alternativo deve ser considerado neste caso. Se amiodarona for administrada com daclatasvir + sofosbuvir é recomendado o monitoramento cardíaco rigoroso.7. Posologia recomendada Baseado nos dados dos estudos AI444052, AI444042 e COMMAND-HIV (AI444043), o regime recomendado de daclatasvir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina no genótipo 1 e 4, incluindo pacientes mono-infectados por HCV e co-infectados por HCV/HIV-1 é apresentado na tabela abaixo. Tabela 1. Regime recomendado de daclatasvir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina nos genótipo 1 e 4.

População	Tratamento	Duração
Pacientes com ou sem cirrose compensada genótipo 1	daclatasvir + alfapeginterferona + ribavirina	24 semanas de daclatasvir em combinação com 24-48 semanas de alfapeginterferona + ribavirina
Pacientes com ou sem cirrose compensada genótipo 4 virgem de tratamento e mono-infectados por HCV	daclatasvir + alfapeginterferona + ribavirina	24 semanas de daclatasvir em combinação com 24-48 semanas de alfapeginterferona + ribavirina

Baseado nos dados dos

estudos A1444040, ALLY 1, ALLY 2 e ALLY 3, o regime recomendado de daclatasvir em combinação com sofosbuvir com ou sem ribavirina para mono infectados por HCV ou co-infectados por HCV/HIV, com ou sem cirrose, com ou sem tratamento prévio, de acordo com a presença de cirrose é demonstrado abaixo. Tabela 2. Regime recomendado, daclatasvir em combinação com sofosbuvir ± ribavirina no genótipo 1, 2 ou 3, incluindo pacientes mono infectados por HCV e co-infectados por HCV/HIV.

População Tratamento Duração Pacientes sem cirrose Daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas^a, e Pacientes GT1 sem cirrose + falha prévia a IP Daclatasvir + sofosbuvir 24 semanas^b, e, f Pacientes com cirrose: Child-Pugh A e B Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina 12 semanas Pacientes GT1 com cirrose (Child-Pugh A e B) + falha prévia a IP Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 24 semanas Pacientes com cirrose: Child-Pugh C Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina 24 semanas Pacientes com recorrência de HCV pós transplante Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina 12 semanas

a Genótipo 1, pacientes com cirrose (Child-Pugh A): daclatasvir + sofosbuvir sem ribavirina pode ser considerado. b Genótipo 1, pacientes falhados na terapia anterior com um inibidor de protease: a duração recomendada de DAKLINZA + sofosbuvir é de 24 semanas [com ou sem ribavirina se cirrose (Child-Pugh A ou B) estiver presente]. c Genótipo 1, pacientes com cirrose (Child-Pugh A): Daclatasvir + sofosbuvir sem ribavirina pode ser considerado. d Genótipo 2: eficácia não foi estabelecida com Daclatasvir + sofosbuvir ou daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina em pacientes com infecção por HCV genótipo 2 que foram previamente tratados ou pós-transplantados. e Genótipo 2, pacientes virgens de tratamento: a duração recomendada de Daclatasvir + sofosbuvir é 24 semanas [com ou sem ribavirina se cirrose (Child-Pugh A ou B) estiver presente]. f Genótipo 3, pacientes com cirrose (Child-Pugh A ou B): considerar duração de tratamento de 24 semanas (com ou sem ribavirina). Dessa forma, nossa contribuição visa incluir no Quadro 6, da página 34, do Relatório de Recomendação desta r. Comissão sub-grupos de pacientes com tratamento prévio com inibidor de protease, co-infecção HIV-HCV, cirrose compensada, cirrose descompensada, recorrência de HCV pós transplante hepático e critérios para uso de ribavirina. Levando-se em consideração o universo complexo de tratamento desta patologia, essas inclusões se mostram importantes para que o melhor tratamento seja endereçado à cada sub-grupo específico de pacientes infectados com HCV. Atenciosamente, Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

2ª: -

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
28/05/2015	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª: São Paulo, 28 de maio de 2015. À Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE Ministério da Saúde - MSRef.: Consulta Pública n.º 11 - Sofosbuvir, Daclatasvir e Simeprevir para Hepatite C – DOU 14/05/2015 Prezados Senhores, BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA. (“BMS”), pessoa jurídica de direito privado, sediada na Rua Verbo Divino, 1711 – Chácara Santo Antonio – São Paulo-SP, inscrita no CNPJ/MF sob nº 56.998.982/0001-07, por seus representantes legais abaixo assinados, vem, respeitosamente, por meio desta, contribuir com a Consulta Pública CONITEC/SCTIE nº 11, iniciada em 15 de maio de 2015, apresentando suas considerações e proposta, que certamente estão em linha com as expectativas e com a avaliação econômica desta Comissão. Inicialmente é importante destacar o compromisso da BMS com o desenvolvimento de novas tecnologias e em compartilhar seus benefícios clínicos de forma transparente tendo como objetivo o melhor tratamento aos pacientes. Nesse sentido é a presente contribuição conforme segue abaixo. Avaliamos o “Relatório de Recomendação denominado: Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções”, elaborado por esta r. Comissão com a finalidade de incorporação de novas tecnologias para o tratamento da Hepatite C. No relatório acima referido, encontra-se no item 4.3 - Evidências Clínicas, na página 34, o Quadro 6 denominado “Estratégias de Tratamento de Acordo com as Principais Evidências Disponíveis”. Este quadro resumiria todas as evidências clínicas existentes para os medicamentos analisados. Apesar do relatório estar devidamente alinhado com as evidências clínicas atuais, entendemos que se faz necessário um maior detalhamento de todos dados clínicos, para que seja aprimorada a eficácia e segurança do tratamento. Assim, seguindo a metodologia do relatório de recomendação sugerimos a tabela abaixo que traz o detalhamento mencionado acima. É importante observar que os tópicos constantes da tabela sugerida serão explicitados posteriormente baseados nas evidências científicas publicadas.</p> <p>Genótipo Tratamento prévio Regime monoinfectado Regime coinfectado HIV-HCV Regime Não cirróticos Regime Cirróticos compensados Regime Cirróticos descompensados Pacientes com recorrência de HCV pós transplante</p> <p>GT1a Virgем de tratamento Daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 12 semanas Daclatasvir + sofosbuvir+ ribavirina 24 semanas Daclatasvir + sofosbuvir+ ribavirina 12 semanas GT1a Previamente tratado com Peg/RBV GT1a Previamente tratado com IP Daclatasvir + sofosbuvir 24 semanas Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 24 semanas GT1b Virgем de tratamento Daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 12 semanas GT1b Previamente tratado com Peg/RBV GT1b Previamente tratado com IP Daclatasvir + sofosbuvir 24 semanas Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 24 semanas GT1b Virgем de tratamento Daclatasvir + sofosbuvir 24 semanas Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 24 semanas GT2 Virgем de tratamento Daclatasvir + sofosbuvir 24 semanas Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 24 semanas Não recomendado GT 3 Virgем de tratamento ou previamente tratado Daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 24 semanas Daclatasvir + sofosbuvir+ ribavirina 12 semanas GT 4 Virgем de tratamento ou previamente tratado Daclatasvir + alfapeginterferona +ribavirina 24 semanas b Não recomendado a Em pacientes com cirrose Child Pugh A pode ser considerado o uso de ribavirina. Pacientes com Child Pugh é recomendado o uso de ribavirina. b RNA de HCV deve ser monitorado nas Semanas 4 e 12 de tratamento. Se</p>	Clique aqui

o paciente atingir resposta virológica, definida como RNA de HCV indetectável em ambas as Semanas 4 e 12, todos os três componentes do regime devem ser descontinuados após 24 semanas. Se o paciente atingir RNA de HCV indetectável, mas não em ambas as semanas 4 e 12, daclatasvir deve ser descontinuado na semana 24 e a alfapeginterferona + ribavirina devem ser mantidos por um total de 48 semanas. Para a construção da tabela acima foram inseridos como sugestão ao relatório de recomendação os seguintes itens que trazem um maior detalhamento das evidências clínicas: 1. Co-infectados com HIV 2. Cirrose avançada ou recorrência de HCV pós transplante de fígado 3. Pacientes Genótipo 3 cirróticos 4. Contra indicação de tratamento com daclatasvir 5. Segurança de daclatasvir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina 6. Segurança de daclatasvir em combinação com sofosbuvir 7. Posologia recomendada

1. Co-infectados com HIV 1.1. Evidência científica: COMMAND-HIV (AI444043) Estudo COMMAND-HIV (AI444043), um estudo fase 3, aberto, com braço único em adultos virgens de tratamento com infecção por HCV crônico do genótipo 1 co-infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) avaliou a eficácia de daclatasvir e PegIFN/RBV por 24 semanas. Pacientes que atingiram a resposta virológica (RNA de HCV indetectável nas semanas 4 e 12) receberam tratamento até semana 24 enquanto aqueles que não atingiram a resposta virológica receberam tratamento adicional por 24 semanas com PegIFN/ ribavirina até completar um total de 48 semanas de terapia. Características do estudo: Foram incluídos 301 pacientes • Mediana de idade 47 anos [22 a 69] • 52% dos pacientes eram infectados com HCV genótipo 1a e 48% com genótipo 1b. • Dose de daclatasvir utilizada: Ajuste de dose para 30 mg (44%), sem ajuste de dose 60 mg (21%) e ajuste de dose 90mg (35%) dos pacientes • Objetivo primário de eficácia foi RVS na 12ª semana após tratamento (74%) maior que a taxa de RVS histórica de PegIFN/ribavirina e similar àqueles observados com pacientes monoinfectados com HCV no estudo AI444-052 Conclusão do estudo A taxa de RVS na 12ª semana foi de 74% nos pacientes tratados com daclatasvir em combinação com PegIFN/ribavirina por 24 semanas.

1.2. Evidência científica: ALLY-2, AI444216 Estudo ALLY-2, fase 3, aberto, avaliou a eficácia e segurança do regime daclatasvir em combinação com sofosbuvir por 12 semanas em pacientes virgens de tratamento e em pacientes previamente tratados com infecção crônica por hepatite C e co-infectados com HIV. A dose de daclatasvir foi de 60 mg uma vez ao dia [dose ajustada para o uso concomitante com antiretroviral: 30 mg uma vez ao dia para regimes com inibidores de protease (IP) potencializados com ritonavir e 90 mg uma vez ao dia para regimes com inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeos (ITRNN)] e a dose de sofosbuvir foi de 400 mg uma vez ao dia. Característica do estudo: Foram incluídos 153 pacientes • Mediana de idade de 53 anos [24 a 71] • Distribuição por genótipo: GT1a= 68%; GT1b= 15%; GT2= 8%; GT3= 7%; GT4= 2% • 16% eram portadores de cirrose compensada • A fibrose hepática ≥ F3 estava presente em 45% • Terapia concomitante para HIV incluiu regimes baseados em IPs para 46% dos pacientes, regimes baseados em ITRNNs para 26% dos pacientes e outros regimes para 27% dos pacientes • Os resultados de eficácia são expressos em RVS na 12ª semana após tratamento, de acordo com genótipo de tratamento prévio: Pacientes virgem de tratamento = 97% (n=98/101)  Virgem de tratamento GT1a= 96% (68/71)  Pacientes virgem de tratamento com Fibrose hepática ≥ F3 = 98% (n=40/41) • Pacientes previamente tratados = 98% (n=51/52)  Previamente tratado

genótipo 1a = 97% (32/33); Pacientes previamente tratado com Fibrose hepática; F3 = 96% (n=27/28) • Genótipo 1b= 100% (n=11 virgem de tratamento e n=11 previamente tratados) • Genótipo 2= 100% (n=13) • Genótipo 3 = 100% (n=10) • Genótipo 4= 100% (n=3) Conclusão: Daclatasvir + sofosbuvir uma vez por dia durante 12 semanas alcançou RVS na 12ª semana em 97% dos pacientes co-infectados com HIV e HCV genótipos 1, 2 e 3, e foi seguro e bem tolerado. 2. Cirrose avançada ou com recorrência de HCV pós-transplante de fígado Evidência científica: Estudo ALLY 1 (A1444-215) • estudo fase 3, aberto, avaliou a eficácia e segurança de daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina em pacientes com cirrose avançada (Child-Pugh A, B, ou C) e com recorrência de HCV pós transplante hepático tratados previamente ou virgem de tratamento. Os pacientes com cirrose avançada deveriam possuir biopsia ou exames nãoinvasivos (Fibrotest ou Fibroscan), ter o escore de MELD entre 8 e 40 e ser elegível para transplante hepático. Pacientes com hepatocarcinoma foram incluídos baseado no critério de Milan. Pacientes randomizados no grupo de cirrose avançada poderiam ser transplantados durante o estudo e a terapia com daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina deveria ser estendida por 12 semanas imediatamente após o transplante. O grupo pós-transplante foi definido como transplante hepático superior a três meses sem evidência de rejeição do órgão. Características do estudo: • estudo incluiu 60 pacientes com cirrose avançada e 53 pós-transplante • Cirrose avançada Genótipo 1: 1a (57%); 1b (18%) • Pós-transplante Genótipo 1: 1a (58%); 1b (19%) • Na coorte de cirrose avançada o MELD mediano foi 13 [8-27], Child-Pugh A: 20%, Child-Pugh B: 53% e Child-Pugh C: 27% • Os pacientes previamente tratados eram 58% (n=67) do total, 87% (n=57/67) com regime PegIFN ou PegIFN+RBV, 13% (n=9/67) PegIFN+RBV com telaprevir ou boceprevir e monoterapia com RBV 1,5% (1/67) • O desfecho primário de eficácia foi a RVS na 12ª semana em pacientes com genótipo 1, que foi similar a observada no coorte. • Coorte de cirrose avançada RVS na 12ª semana = 83% (n=50/60) • Genótipo 1 - Cirrose avançada RVS na 12ª semana = 82% (n= 37/45), 1a (76%, n=26/34); 1b (100%, n=11/11) • Coorte Pós-transplante: RVS na 12ª semana = 94% (n= 50/53) • Genótipo 1 - Pós-transplante: RVS na 12ª semana = 95% (n= 39/41), 1a (97%, n=30/31); 1b (90%, n=9/10) • Os pacientes GT1a que não atingiram RVS na 12ª semana (n=8) eram 62.5% Child-Pugh C (n=5/8), essa população na coorte demonstraram taxas menores de RVS em comparação Child-Pugh A & B. O restante era Child-Pugh B (25%, n=2/8) e Child-Pugh A (12.5%, n=1/8). • Quatro pacientes, portadores de hepatocarcinoma, receberam transplante hepático após iniciarem o tratamento [1-71 dias]. Três receberam 12 semanas de tratamento estendido após o transplante e um foi tratado somente 23 dias após o transplante. Todos atingiram RVS na 12ª semana, dois eram GT1a, um paciente GT3 e GT4. A terapia foi reiniciada 1 a 5 dias após o transplante. • DCV+ sofosbuvir +RBV foi geralmente bem tolerado nesse estudo, eventos adversos mais comuns de acordo com o grupo de randomização foram: • Cirrose avançada: Artralgia (2%), Diarréia (8%), cefaléia (15%), Náusea (17%), Fadiga (18%), Anemia (20%) • Pós-Transplante: Náusea (6%), Artralgia (13%), Diarréia (19%), Anemia (19%), Fadiga (28%), cefaléia (36%) • Não ocorreram mortes em ambos os grupos. • Todos os eventos adversos não foram relacionados às drogas do estudo. • Houve uma descontinuação de DCV+ sofosbuvir devido à cefaléia na coorte pós-transplante. • A descontinuação da ribavirina ocorreu em 14 pacientes em ambas as coortes, causas: anemia (7), rash cutâneo (2), fadiga (1), transplante hepático (2),

hiperbilirrubinemia pós transplante (1), e artralgia (1) Conclusões: A taxa de RVS na 12ª semana foi de 94% dos receptores de transplante de fígado com recorrência de HCV, não foram observadas interações medicamentosas que exigiram alterações nos regimes de imunossupressores e não houve rejeição do enxerto. A taxa de RVS na 12ª semana foi de 92% em pacientes com Child-Pugh A ou B e, 56% na classe C Child-Pugh. Os pacientes que haviam interrompido o tratamento para transplante de fígado alcançaram RVS na 12ª semana após tratamento pós-transplante de extensão por 12 semanas. O regime daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina foi seguro e bem tolerado em ambos os grupos de pacientes. 3. Pacientes Genótipo 3 cirróticos Evidência científica: estudo de vida real Francês Entre 28 de Março e 27 de outubro de 2014, mais de 4000 doentes infectados com HCV foram inscritos no programa de acesso expandido da França, em 221 centros. Os dados acerca dos pacientes infectados com genótipo 3 e que receberam daclatasvir+ sofosbuvir ± ribavirina foram apresentados no “The International Liver Congress™ 2015, 50th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver” que ocorreu entre 22-26 de Abril de 2015. O objetivo do programa de uso compassivo francês era fornecer tratamento daclatasvir aos pacientes sem opções de tratamento disponíveis. Esta análise interina descreve a população do estudo e relata os resultados de eficácia para pacientes portadores de genótipo 3 sem opções de tratamento. Os critérios de inclusão do estudo foram: idade > 18 anos, doença hepática avançada (F3), ou manifestações extra- hepáticas de HCV, ou recorrência pós-transplante hepático da infecção pelo HCV , ou indicação para transplante de fígado ou rins. Os critérios de exclusão foram: contra-indicação ou história de alergia a daclatasvir , ou gravidez. Resultados: • Em total de 601 pacientes HCV infectados com genótipo 3 foram incluídos nesta análise • A tabela abaixo demonstra as características clínicas dos pacientes Característica Pacientes (N = 601) Idade, mediana em anos 54 (27–83) Sexo masculino, n (%) 442 (75.1%) Transplante de fígado, n (%) 53 (8.8%) Pacientes em período pré transplante de fígado ou rim, n (%) 50 (8.3%) Tratamento prévio, n (%) 438 (72.7%) Virgem de tratamento, n (%) 163 (27.3) Coinfecção HIV-HCV, n (%) 95 (15.8%) Categoria Child-Pugh category, n (%) A (F3/F4) 420 (69.9%) B 55 (9.2%) C 26 (3.2%) Estágio de fibrose, n (%) F4 47 (7.5%) F0-F3 45 (24.5%) Carcinoma hepatocelular, n (%) 50 (8.4%) Duração de tratamento, n (%) 12 semanas 1 (6.8%) 24 semanas 60 (93.2%) Regime de tratamento, n (%) daclatasvir + sofosbuvir 481 (80.4%) daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina 117 (19.6%) • A taxa de RVS na 4ª semana foi de 76% para pacientes cirróticos tratados por 12 semanas e 92% para os cirróticos tratados por 24 semanas. • A taxa de RVS na 4ª semana foi de 88% para os pacientes sem cirrose tratados por 12 semanas e 83% para os tratados por 24 semanas. Conclusões: Esta análise preliminar é consistente com resultados anteriores e demonstra que 12 semanas de daclatasvir + sofosbuvir em pacientes infectados com genótipo 3 não cirróticos possui altas taxas RVS na 4ª semana Em pacientes cirróticos, a duração estendida de 24 semanas alcançou maiores taxas de RVS na 4ª semana em comparação com o grupo tratado com 12 semanas. 4. Contra-indicação de tratamento com daclatasvir Daclatasvir é contra-indicado para uso em pacientes com hipersensibilidade demonstrada anteriormente a daclatasvir ou qualquer componente do produto. Daclatasvir também é contra-indicado quando combinado com medicamentos que induzem de forma potente a CYP3A4 e, conseqüentemente, possam provocar menor exposição e perda de sua eficácia. Os

medicamentos contraindicados incluem, mas não estão limitados a estes: Anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital), agentes antimicrobianos (rifampicina, rifabutina, rifapentina), glicocorticoides (dexametasona sistêmica) e produtos fitoterápicos erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*).⁵ Segurança de daclatasvir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina A segurança de daclatasvir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina foi avaliada em 989 pacientes com infecção crônica por HCV em oito estudos clínicos controlados. Em dados agrupados de sete, desses oito estudos clínicos (n=587), o perfil de segurança de daclatasvir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina foi comparável ao observado com alfapeginterferona e ribavirina isoladamente (n=216), inclusive entre pacientes com cirrose. Astenia, pele ressecada e sintomas gripais foram as únicas reações adversas que ocorreram com frequência ao menos 5% maior entre o grupo de pacientes tratados com daclatasvir em comparação ao grupo tratado com placebo, alfapeginterferona e ribavirina. Nestes sete estudos controlados, as reações adversas com severidade de no mínimo Grau 3 reportadas com maior frequência (frequência de 1% ou maior) entre os pacientes tratados com daclatasvir foram neutropenia, anemia e linfopenia. A frequência de reações adversas sérias e descontinuação do tratamento devido às reações adversas foram semelhantes entre os grupos tratados com daclatasvir e com placebo. O perfil de segurança do regime de daclatasvir, alfapeginterferona e ribavirina em pacientes co-infetados por HCV/HIV foi similar ao observado em pacientes monoinfetados por HCV e tratados com daclatasvir, alfapeginterferona e ribavirina nos estudos clínicos de fase 2 e 3.⁶ Segurança de daclatasvir em combinação com sofosbuvir A segurança de daclatasvir em combinação com sofosbuvir (com ou sem ribavirina) foi avaliada em (um) 4 estudos clínicos abertos, randomizados (AI444040, ALLY-1, ALLY-2, e ALLY-3) em pacientes com infecção por HCV de genótipo 1, 2, ou 3, 4 ou 6 incluindo pacientes com co-infecção por HIV, pacientes com cirrose avançada e pacientes com recorrência de HCV pós-transplante de fígado. Os pacientes foram tratados por 12 ou 24 semanas. A maioria das reações adversas apresentou severidade branda ou moderada. Cinco por cento dos pacientes experimentaram eventos adversos sérios. Três por cento dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos, somente um foi considerado relacionado à terapia. Foram observadas arritmias cardíacas, incluindo bradicardia severa, em pacientes recebendo amiodarona com daclatasvir e sofosbuvir. Um antiarrítmico alternativo deve ser considerado neste caso. Se amiodarona for administrada com daclatasvir + sofosbuvir é recomendado o monitoramento cardíaco rigoroso.⁷ Posologia recomendada Baseado nos dados dos estudos AI444052, AI444042 e COMMAND-HIV (AI444043), o regime recomendado de daclatasvir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina no genótipo 1 e 4, incluindo pacientes monoinfetados por HCV e coinfetados por HCV/HIV-1 é apresentado na tabela abaixo.

Tabela 1. Regime recomendado de daclatasvir em combinação com alfapeginterferona e ribavirina nos genótipo 1 e 4.

População	Tratamento	Duração
Pacientes com ou sem cirrose compensada genótipo 1	Daclatasvir + alfapeginterferona + ribavirina	24 semanas de daclatasvir em combinação com 24-48 semanas de alfapeginterferona + ribavirina
Pacientes com ou sem cirrose compensada genótipo 4 virgem de tratamento e monoinfetados por HCV	Daclatasvir + alfapeginterferona + ribavirina	24 semanas de daclatasvir em combinação com 24-48 semanas de alfapeginterferona + ribavirina

Baseado nos dados dos

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>estudos A1444040, ALLY 1, ALLY 2 e ALLY 3, o regime recomendado de daclatasvir em combinação com sofosbuvir com ou sem ribavirina para mono infectados por HCV ou co-infectados por HCV/HIV, com ou sem cirrose, com ou sem tratamento prévio, de acordo com a presença de cirrose é demonstrado abaixo. Tabela 2. Regime recomendado, daclatasvir em combinação com sofosbuvir ± ribavirina no genótipo 1, 2 ou 3, incluindo pacientes mono infectados por HCV e co-infectados por HCV/HIV. População Tratamento Duração Pacientes sem cirrose Daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas b, e Pacientes GT1 sem cirrose + falha prévia a IP Daclatasvir + sofosbuvir 24 semanas b, e, f Pacientes com cirrose: Child-Pugh A e B Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina 12 semanas Pacientes GT1 com cirrose (Child-Pugh A e B) + falha prévia a IP Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina 24 semanas Pacientes com cirrose: Child-Pugh C Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina 24 semanas Pacientes com recorrência de HCV pós transplante e Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina 12 semanas a Genótipo 1, pacientes com cirrose (Child-Pugh A): daclatasvir + sofosbuvir sem ribavirina pode ser considerado. b Genótipo 1, pacientes falhados na terapia anterior com um inibidor de protease: a duração recomendada de DAKLINZA + sofosbuvir é de 24 semanas [com ou sem ribavirina se cirrose (Child-Pugh A ou B) estiver presente]. c Genótipo 1, pacientes com cirrose (Child-Pugh A): Daclatasvir + sofosbuvir sem ribavirina pode ser considerado. d Genótipo 2: eficácia não foi estabelecida com Daclatasvir + sofosbuvir ou daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina em pacientes com infecção por HCV genótipo 2 que foram previamente tratados ou pós-transplantados. e Genótipo 2, pacientes virgens de tratamento: a duração recomendada de Daclatasvir + sofosbuvir é 24 semanas [com ou sem ribavirina se cirrose (Child-Pugh A ou B) estiver presente]. f Genótipo 3, pacientes com cirrose (Child-Pugh A ou B): considerar duração de tratamento de 24 semanas (com ou sem ribavirina). Dessa forma, nossa contribuição visa incluir no Quadro 6, da página 34, do Relatório de Recomendação desta r. Comissão sub-grupos de pacientes com tratamento prévio com inibidor de protease, co-infecção HIV-HCV, cirrose compensada, cirrose descompensada, recorrência de HCV pós transplante hepático e critérios para uso de ribavirina. Levando-se em consideração o universo complexo de tratamento desta patologia, essas inclusões se mostram importantes para que o melhor tratamento seja endereçado à cada sub-grupo específico de pacientes infectados com HCV. Atenciosamente, Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.</p> <p>2ª: -</p>	
29/05/2015	Secretaria Municipal de Saúde	<p>1ª: Inclusão da indicação de tratamento para os pacientes com grau de metavir F2, uma vez que estudos sugerem resposta em torno de 90%.</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
29/05/2015	Instituição de saúde	1ª: Sugiro revisão da terapia com do PEGINF no genótipo 1b, Sugiro revisão e solicitação de inclusão do OMBISTAVIR /VERUPREVIR/RITONAVIR+ DASABUVIR EM PACIENTES f3/f4. 2ª: -	Clique aqui
29/05/2015	Instituição de saúde	1ª: Sugiro inclusão de pacientes com metavir F1 e F2 no novo protocolo e terapia livre de interferon peguilado para genótipo 1. 2ª: -	Clique aqui
29/05/2015	Instituição de saúde	1ª: Sugiro a inclusão dos pacientes com grau de Metavir F1 / F2 na nova terapia com base na taxa de resposta do novo tratamento e a terapia com Interferon free para pacientes portadores de genótipo 1. 2ª: -	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
29/05/2015	Outra	<p>1ª: Sou médico infectologista. Atuo no ambulatório municipal de Barueri e de Carapicuíba, área metropolitana de São Paulo. Quero dar algumas sugestões, de natureza prática, como quem lida com o problema de perto.Considerações:1) Os pacientes estão cientes das novas drogas. Querem ser tratados. Será muito difícil lidar com pacientes portadores de fibrose Metavir F2, caso eles não sejam alcançados pelo protocolo. 2) Sei que é muito difícil contemplar todos os portadores de fibrose Metavir F2, devido à questão de gastos com essas novas drogas. Sugestão:Sugiro abranger portadores de hepatite C com fibrose Metavir F2 se: (1) Portadores do vírus HCV genótipo 3, que está associado a maior esteatose e a progressão mais rápida para cirrose hepática. Sabemos que a prevalência desse genótipo não é alta no Brasil. A inclusão de portadores do genótipo 3 não irá repercutir tanto nos gastos.(2) Distúrbio psiquiátrico grave, com tentativa de autoextermínio, que impossibilite o uso de interferon, mediante apresentação de laudo do psiquiatra.(3) Ausência de resposta à terapia com peguinterferon com ribavirina. OBSERVAÇÃO: Acho muito importante incluir portadores de fibrose Metavir F2 não respondedores, pelas seguintes razões: 1) Alguma terapia foi tentada e foi malsucedido, o que gera muita ansiedade no paciente. Provavelmente o portador de fibrose Metavir F2 não respondedor à terapia com peguinterferon e ribavirina irá recorrer ao ministério público, se for deixado sem possibilidade de retratamento pela nova diretriz. 2) Muitos pacientes irão responder à terapia com peguinterferon e ribavirina, variando de 30-90%, a depender do genótipo e de outros preditores de resposta virológica sustentada. Portanto, eu acredito que abranger portadores de fibrose Metavir F2 não respondedores à terapia com peguinterferon e ribavirina talvez não impacte tanto no orçamento do programa. 3) É muito possível que pacientes com biópsia ou elastometria compatível com Metavir F2 seja F3. Assim, aumentamos a segurança de nossos pacientes, ao incluir Metavir F2, nem que seja com as restrições citadas (e outras que forem sugeridas por colegas).OBSERVAÇÃO: Acho fundamental manter peguinterferon e ribavirina para portadores de hepatite C com Metavir F0, F1 e F2. Também precisaremos da ribavirina para tratar os pacientes cirróticos, mesmo que se opte pelo esquema simeprevir + sofosbuvir.Deixo aqui minha modesta contrilbuição. Grato.</p> <p>2ª: -</p>	<p>Clique aqui</p>
31/05/2015	Instituição de ensino	<p>1ª: 1. Inclusão dos pacientes com estágio de fibrose 2 (escala Metavir). Esperar a progressão para fibrose 3 coloca o paciente em risco para carcinoma hepatocelular e desenvolvimento de cirrose. 2. Substituição da opção interferon peguilado associado a ribavirina e daclatasvir por uma opção livre de interferon para o subgenótipo 1b. Terapias baseadas em interferon associam-se com diversos eventos adversos e se foi disponibilizado terapia livre de interferon para subgenótipo 1a o mesmo poderia ser feito para subgenótipo 1b.3. Incorporação da medicação ombitasvir/veruprevir/ritonavir + dasabuvir. Essa medicação apresenta altas taxas de resposta virológica e segurança na sua utilização.</p> <p>2ª: -</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
01/06/2015	Instituição de ensino	<p>1ª: Os pacientes F2, merecem ser incluídos de alguma forma no PCDT, ainda que, por questões orçamentárias, tenham que ser tratados com esquemas baseados em Interferon. Estes paciente já tinham indicação de tratamento no protocolo anterior e fica difícil reconhecer, baseado em evidências, que algo mudou no sentido de não mais ser necessário o seu tratamento. O único argumento possível seria a restrição orçamentária. No entanto, a exclusão dos paciente F2, seguramente será um impulsionador de medidas judiciais (pois que sempre foram reconhecidos como com indicação de tratamento), e melhor talvez seja, até do ponto de vista estratégico (evitar medidas judiciais) prever o seu tratamento, da forma como for possível, do que deixá-los de fora, com tratamentos a serem decididos pela justiça. Essa situação do F2 é particularmente sensível no tocante aos já tratados previamente sem sucesso, que são um dos que mais aguardam novas opções terapêuticas, ao lado obviamente dos F3 e F4.</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui
01/06/2015	Ministério da Saúde	<p>1ª: Primeiramente, quero falar do avanço que é termos medicamentos tão importante para nosso tratamento, mas acho que deveriam pensar em ter todos os novos produtos disponíveis. Soube que os custos são iguais para todos esses novos produtos, mas parece que no protocolo que vcs escreveram falta um que é melhor que os outros e tudo junto no comprimido (3 em 1), acho que veikira. Aguardo informacoes.</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui
02/06/2015	Instituição de saúde	<p>1ª: GOSTARIA DE DESTACAR A IMPORTÂNCIA DA INCORPORAÇÃO DAS DROGAS OMBITASVIR/VERUPRE VIR/RITONAVIR+DASABUVIR, BASEADOS EM: APROVAÇÃO DA ANVISA, DOCUMENTO DA CONITEC PÁGINA 24, ESTUDOS DE REGISTRO, GUIDELINES EUROPEUS E AMERICANOS, ESTUDOS PUBLICADOS EM JORNAIS, REVISTAS, PERIÓDICOS, DEMONSTRANDO RVS DE 92 A 100% .</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui
02/06/2015	Instituição de saúde	<p>1ª: Sugestões em populações específicas, vide o documento em anexo.</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
02/06/2015	Secretaria Estadual de Saúde	<p>1ª: São Paulo, 02 de junho de 2015. Contribuições do Programa Estadual de Prevenção e Controle das Hepatites Virais do Centro de Vigilância Epidemiológica “Professor Alexandre Vranjac” da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e dos médicos especialistas: Simone de Barros Tenore, Paulo Roberto Abrão Ferreira, José Valdez R. Madruga, Mariliza H. Silva, Celia Regina Cicolo da Silva, Roberto Focaccia, Maria Cassia Mendes Corrêa, Mário G. Pessoa, Ana Catharina de Seixas Santos, Carlos Eduardo Baia e Maria Lucia Ferraz. Para o aperfeiçoamento do Relatório de Recomendações “Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções” para o tratamento da hepatite C crônica, sugerimos:</p> <p>a. Fibrose grau 2 Conforme Suplemento 2 publicado em 2013 (sobre a utilização de inibidores de protease de primeira geração Boceprevir e Telaprevir) referente ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C, manter tratamento para todos os pacientes fibrose grau 2 por tratar-se de doença claramente progressiva e onde os riscos de complicações da doença já existem 1,2. Como sugestão intermediária quanto à priorização para os pacientes fibrose grau 2: - Pacientes sem tratamento prévio ou com evidência de fibrose grau 2 menor que três anos, utilizar interferon peguilado e ribavirina. - Pacientes que foram tratados previamente, mas que não obtiveram resposta virológica ou com evidência de fibrose grau 2 maior que três anos, utilizar os mesmos critérios de tratamento de fibrose grau 3, conforme genótipo 3-4.</p> <p>b. Coinfecção HIV/HCV Realizar tratamento para todo paciente coinfectado HIV/HCV, independente do estadiamento da fibrose hepática. Utilizar os mesmos critérios, conforme genótipo, e para os cirróticos, associar ribavirina e duração de tratamento por 24 semanas, se possível. Destacar as interações medicamentosas com a terapia antirretroviral.</p> <p>c. Genótipo 1a. A indicação de interferon peguilado e ribavirina associado à daclatasvir por 24 semanas para portadores do genótipo 1b não se sustenta. Estudos com a associação de simeprevir e sofosbuvir, e daclatasvir com sofosbuvir mostram melhor eficácia e muito menor toxicidade, além de menor tempo de tratamento do que o regime com interferon peguilado, sendo assim custo-efetivos 5-9.</p> <p>b. Inclusão no protocolo do genótipo 1, a associação Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir e Dasabuvir, já aprovada pela ANVISA, e que apresenta excelentes resultados na terapêutica desses pacientes com estudos robustos em pacientes cirróticos 10-12, coinfectados HIV/HCV 13 e além de se constituir na principal opção que tínhamos para tratamento dos portadores de insuficiência renal crônica 14. O rol de medicamentos essenciais da WHO, recentemente atualizado, já contempla tal escolha. Portanto, caberia introduzir esse esquema nas posições em que se coloca como alternativa válida.</p> <p>c. Para o genótipo 1 em relação à duração do tratamento e indicação da ribavirina, sugerimos que os cirróticos devem tratar por 12 semanas com ribavirina, ou 24 semanas sem ribavirina, ou 24 semanas com ribavirina em casos de prognóstico desfavorável (genótipo 1a, não respondedor prévio e/ou CHILD B) 15.</p> <p>d. Para Genótipo 1a e 1b, em relação à hierarquia de tratamento: Em genótipo 1a o uso do simeprevir com sofosbuvir fica melhor qualificado como alternativa, e não como primeira opção; sendo sua melhor indicação como uma das opções para genótipo 1b (tabelas abaixo).</p> <p>Genótipo 1a Virgem Não cirrótico SOF + DCV SOF + SMV 12 semanas 12 semanas Cirrótico SOF + DCV ± RBV 12 a 24 semanas Experimentado Não cirrótico SOF + DCV SOF + SMV 12 a 24 semanas 12 semanas Cirrótico SOF + DCV ± RBV 12 a 24 semanas Genótipo 1b Virgem Não cirrótico SOF + DCV SOF + SMV 12 semanas 12 semanas Cirrótico SOF + DCV ± RBV 12 a 24 semanas Experimentado Não cirrótico SOF +</p>	Clique aqui

DCV12 a 24 semanas
 CirróticoSOF + DCV ± RBV12 a 24 semanasd. Genótipo 2Cabe incluir a opção DCV+SOF por 24 semanas em cirróticos, não respondedores prévios, intolerantes a IFN, opcionalmente com RBV 16.e. Genótipo 3Pacientes cirróticos genótipo 3 apresentam baixa resposta ao tratamento com sofosbuvir e ribavirina ou sofosbuvir e daclatasvir, atingindo65% a 70% de resposta em 12 ou mais semanas de tratamento 17-18. Duas outras alternativas mostram melhores resultados nesses pacientes: a utilização de interferon peguilado, ribavirina e sofosbuvir ou sofosbuvir, daclatasvir com ribavirina por 12 semanas em não cirróticos ou 24 semanas em pacientes cirróticos. Assim, taxas de resposta virológica sustentada superiores a 80% podem ser alcançadas para essa terapêutica 19.f. Genótipo 4Utilizar as mesmas indicações de tratamento do genótipo 1 por 24 semanas e com terapia guiada por resposta.g. Genótipo 5 e Genótipo 6O tratamento deverá ser avaliado pelos Comitês Técnicos Estaduais, conforme fluxos locais.h. Transplante de órgão sólido e pacientes em fila de transplantePacientes CHILD A devem ser tratados de acordo com o genótipo.Pacientes no pós-transplante: tratar qualquer grau de fibrose e destacar as interações medicamentosas com os imunossupressores.Pacientes com carcinoma hepatocelular, considerando o tratamento dos curáveis, utilizar os mesmos critérios conforme genótipos.Sugerimos excluir das contraindicações ao uso dos DAAs o antecedente de transplante que não seja de fígado.i. Pacientes acometidos por outras comorbidades hepáticasNos casos de esteatohepatite, hepatite autoimune, hemocromatose, doença de Wilson, e outras comorbidades hepáticas, a sugestão é pela priorização de tratamento, conforme estadiamento do grau de fibrose e genótipo.Destacar as interações medicamentosas.j. Manifestações extra-hepáticasConforme protocolo anterior, manter tratamento para todos os pacientes com manifestações extra-hepáticas, independente do estadiamento de fibrose.Utilizar os mesmos critérios, conforme genótipo.Destacar as interações medicamentosas.k. ResgateO tratamento deverá ser avaliado pelos Comitês Técnicos Estaduais, conforme fluxos locais.Referências1. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *The Lancet*, 825–832, 1997.2. Alberti A, Chemello L, Benvegnù L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 1999; 31 Suppl 1:17-24.3. O213: Daclatasvir vs telaprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin in treatment-naive patients with HCV genotype 1: phase 3 COMMAND-3 results. *J Viral Hepat [Internet]*. 2014 Oct 8 [cited 2015 Apr 27];21:7–8. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/jvh.12332_8.4. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky V V, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet [Internet]*. 2014 Aug 2 [cited 2014 Nov 2];384(9941):403–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24907225>.5. Salvalaggio P, Afonso RC, Pereira LA, Ferraz-Neto BH.The MELD system and liver transplant waiting-list mortality in developing countries: lessons learned from São Paulo, Brazil. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012;10(3):278-285.6. De Ledinghen et al, Safety and efficacy of Sofosbuvir-containing regimens in the French cohort- ANRS CO22 HEPATHER, EASL 2015.7. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *The Lancet* 2014; 384: 1756-1765.8. Hézode C, Hirschfield GM,

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>Ghesquiere W, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. <i>Gut</i>. 2015; 6: 948-56.9. Pol S, Bourliere M, Lucier S, et al. Safety and efficacy of the combination Daclatasvir – Sofosbuvir in HCV genotype 1 Mono-Infected patients from the French Observational Cohort ANRS CO22 HEPATHER*. <i>J Hepatol</i> 2015, 62: S258.10. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. <i>N Engl J Med</i>. 2014; 370: 1973-82.11. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. <i>Gastroenterology</i>. 2014; 147: 359-365.12. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. <i>N Engl J Med</i>. 2014; 370:1983-92.13. Sulkowski MS et al. Ombitasvir, Paritaprevir Co-dosed With Ritonavir, Dasabuvir, and Ribavirin for Hepatitis C in Patients Co-infected With HIV-1: a randomized trial. <i>JAMA</i>. 2015;313(12):1223-1231.doi:10.1001/jama.2015.1328.14. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, et al. Safety of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir for treating HCV GT1 infection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease. The International Liver Congress™ 2015, 50th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver, Vienna, Austria, April 22-26, 2015. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. <i>J Hepatol</i> 2015, 62: S257.15. Sulkowski MS et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. <i>N Engl J Med</i>. 2014 Jan 16; 370(3):211-21.16. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. <i>J Hepatol</i> (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025.17. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. <i>Hepatology</i>. 2015; 61: 1127-35.18. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM et al. Daclatasvir, sofosbuvir and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or posttransplant recurrence: phase 3 ALLY-1 study. <i>J Hepatol</i> 2015, 62: S261-2.19. Foster G, Pianko S, Cooper C, et al. Sofosbuvir + Peginterferon/ Ribavirin for 12 weeks VS Sofosbuvir + Ribavirin for 16 or 24 weeks in genotype 3 HCV infected patients and treatment experienced cirrhotic patients with genotype 2 HCV. The Boson study. <i>J Hepatol</i> 2015, 62:S259-260.</p>	
		2ª: -	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
03/06/2015	Secretaria Municipal de Saúde	<p>1ª: Equipe SAE HEpatites Virais da Prefeitura Municipal de Porto Alegre em reunião de equipe gostaria de fazer as seguintes considerações a respeito do relatório para incorporação de novos agentes anti-virais para o tratamento da Hepatite C Crônica:1-No relatório há a recomendação de tratamento para cirrose compensada, e um comentário para que não se trate insuficiência hepática. Não fica claro que critérios são utilizados para definição de insuficiência hepática, já que pacientes com cirrose descompensada, CHILD B por exemplo, segundo literatura recente, como o Consenso Europeu, recomenda priorizar estes pacientes. 2-Nos posicionamos pela incorporação de tratamento livre de interferon para os pacientes com grau de fibrose F 2 ,pois caso estes pacientes, sejam tratados com esquemas menos eficazes, existe a possibilidade de evolução para estágios mais avançados de fibrose, e portanto, serão pacientes que se manterão "ad eternum" em acompanhamento especializado, o que trará ônus maior ao SUS , maior morbimortalidade e prejuízo da qualidade de vida dos pacientes.Salientamos este posicionamento seja considerado especialmente para os que tenha grau de fibrose F2e sejam experimentados a peginterferon ribavirina com falha terapêutica.3-Nos posicionamos a favor da liberação de esquema livre de interferon para pacientes virgens de tratamento , genótipo 1b.4-Nos posicionamos pela incorporação no PCDT do esquema 3D, por ser outra alternativa para os pacientes, cujos estudos de registros demonstraram excelentes taxas de RVS, com numero expressivo de cirróticos incluídos.</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui
03/06/2015	Secretaria Municipal de Saúde	<p>1ª: Esclarecer no PCDT quais são os exames necessários para o acompanhamento clínico do paciente e, caso julguem necessário, os exames obrigatórios para a dispensação dos medicamentos nas Farmácias de Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. A ausência desta padronização nos PCDTs anteriores gerou dúvidas entre os médicos autorizadores e os auditores, fato que comprometeu o tempo de disponibilização dos medicamentos aos pacientes e trouxe reflexos negativos ao tratamento.</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
03/06/2015	Empresa	<p>1ª: RESPOSTA À CONSULTA PÚBLICA CONITEC Nº 11/2015 A incorporação das novas terapias para o tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) representa uma grande evolução no processo de incorporação de novos medicamentos e está alinhado ao avanço tecnológico do SUS previsto na Lei Federal nº 12.401/2011(1). Conforme disposto na Consulta Pública da CONITEC (2), “Tal recomendação fica condicionada à revisão deste documento frente a fatos novos, novas evidências em prol do aperfeiçoamento do tratamento da hepatite C no SUS”. Neste sentido, o presente documento visa levar à luz do conhecimento os benefícios que a incorporação de Viekira Pak® (ombitasvir/veruprevir/ritonavir e dasabuvir) trará no futuro Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Sistema Único de Saúde (SUS). Este documento está alinhado à Lei Federal nº 12.401/2011 por estar embasado em sólidas evidências científicas, bem como apresenta, do ponto de vista econômico, maior vantagem ao SUS por promover importante redução do impacto orçamentário, pois o preço proposto (R\$ 29.800) é o menor dentre as terapias em avaliação, fato que contribui para sustentabilidade do sistema de saúde brasileiro. EVIDÊNCIA CLÍNICA: Tratamento para pacientes portadores do genótipo 1 (GT1) Para pacientes portadores do genótipo 1, o Relatório de Recomendação da CONITEC sugere a utilização dos regimes terapêuticos contendo sofosbuvir e daclatasvir (por 12 e 24 semanas), sofosbuvir e simeprevir (por 12 semanas) e daclatasvir associado ao PEG-IFN/RBV (por 24 semanas). As terapias em análise apresentam RVS entre 93 e 100%. Porém, esta recomendação das associações livres de interferon foi baseada em estudos de fase II (A1444040(3) e COSMOS(4)), com limitado número de pacientes cirróticos: daclatasvir + sofosbuvir (n = 26) e simeprevir + sofosbuvir (n = 41). Quando comparado às associações supracitadas, Viekira Pak® apresenta um robusto Programa Clínico composto por 8 estudos (5-12), sendo 7 de fase III, e apresentou valores médios globais de RVS de 97% (n = 1.052/1.083), e na população de pacientes GT1 cirróticos foi de 91,8% (IC95, 87,6% – 96,1%) (12). Além disso, o Programa Clínico de Viekira Pak® para pacientes cirróticos incluiu mais de 380 pacientes e foi o único, dentre as associações das tecnologias em avaliação pela CONITEC, que realizou um estudo específico para avaliar o desfecho do tratamento em pacientes cirróticos (Estudo Turquoise II). Além disso, o fato de Viekira Pak® apresentar RVS médio de 97%, independentemente do subgenótipo, justifica sua utilização para pacientes do genótipo 1, uma vez que em média 20% destes apresentam-se indefinidos na análise de subgenotipagem 1a e 1b, e a maioria dos pacientes previamente tratados (PEG-IFN/RBV) já foram genotipados e esta “retestagem” acarretará aumento nos custos, bem como aumento no tempo de espera para início do tratamento. Adicionalmente, Viekira Pak® possui o menor custo dentre as associações das tecnologias livres de interferon em avaliação pela CONITEC, sendo 6% menor do que a associação de sofosbuvir e daclatasvir (por 12 semanas), e 10% menor do que a associação de sofosbuvir e simeprevir (por 12 semanas). Tratamento para pacientes portadores do genótipo 1 (GT1a) Para pacientes GT1a o Relatório de Recomendação da CONITEC sugere a utilização das associações livres de interferon (DAC + SOF e SIM + SOF) por um período de 12 ou 24 semanas. O tratamento de pacientes mono infectados pelo GT1a do HCV, virgens ou previamente experimentados a PEG-IFN/RBV, METAVIR F3-F4, com SIM + SOF por 12 semanas foi baseado no estudo COSMOS (4) (estudo de fase 2, aberto, randomizado). O estudo avaliou 14 pacientes com o esquema proposto no relatório de recomendação, sendo 79%(n=11) genótipo 1a, 50% (n=7) F4 e 50% (n=7) virgens de</p>	<p>Clique aqui</p>

tratamento. A proporção de pacientes que atingiram SVR12 foi de 93.3% (n=14/15). Adicionalmente, um estudo de fase 3 do esquema proposto, recentemente apresentado no EASL 2015 (13), (OPTIMIST-2), avaliou a eficácia e segurança do esquema SIM+SOF por 12 semanas em pacientes virgens de tratamento e experimentados com PEG-IFN/RBV (n = 103), sendo 70% GT1a, 49% (n=50) naïves e 51% (n=53) experimentados. A resposta global de SVR12 com SMV + SOF alcançou 84%, sendo SVR12 de genótipo 1a de 83%. A análise por história prévia de tratamento apresentou dados de SVR12 em pacientes naïves de 88% e em pacientes experimentados de 79%. Com relação aos dados da associação DAC+SOF, o documento da CONITEC sugere seu uso por 12 semanas para pacientes GT1a virgens de tratamento. Essa recomendação é baseada no estudo publicado A14440401. Sendo a prioridade de pacientes a serem tratados pelo SUS, pacientes que tenham doença mais avançada, os dados disponíveis até o momento para corroborar a indicação deste regime de tratamento são escassos, uma vez que apenas 12% (n = 6/41) dos pacientes em uso de DAC+SOF por 12 semanas no estudo A14440401 eram cirróticos. Por outro lado, a eficácia e segurança de Viekira Pak® em pacientes GT1a, cirróticos, virgens ou experimentados (PegIFN/RBV), foi avaliada no estudo TURQUOISE II (12), aberto de fase 3, randomizado, multicêntrico. Foram avaliados 380 pacientes, desses 140 eram GT1a e estavam no grupo randomizado para receber tratamento por 12 semanas. As taxas globais de RVS12 para pacientes GT1a com cirrose alcançou na análise realizada de acordo com o história prévia de tratamento para pacientes naïves 92,4% (n=61/66), com recidiva prévia a tratamento 92,8% (n=13/14), respondedores parciais 100% (n=11/11) e respondedores nulos 80% (n=40/50). Sendo assim, Viekira Pak® apresenta taxas de RVS similares às terapias em avaliação pela CONITEC, com estreito intervalo de confiança e melhor nível de evidência e, com base em sua proposta de preço à CONITEC, a terapia mais custo-efetiva também para pacientes GT1a.

Tratamento para pacientes portadores do genótipo 1 (GT1b) Para pacientes portadores do GT1b virgens de tratamento, a atual Consulta Pública sugere, como única opção, a utilização de DAC+ PEG-IFN/RBV por 24 semanas, com RVS de 85%, baseado nos resultados do estudo de Fase III COMMAND-3 (14). Contudo, ressalta-se que no braço de pacientes cirróticos do estudo COMMAND-3 a taxa de RVS foi de 77%. Este subgrupo é importante uma vez que é o foco do novo PCDT de HCV (Pacientes F3-F4), porém, o esquema terapêutico contendo interferon, na disponibilidade dos regimes livres de interferon, dificilmente será utilizado pelos médicos, informação esta obtida por meio de painéis de especialistas. Para pacientes experimentados GT1b, o regime terapêutico proposto (DAC+SOF) aumenta significativamente os custos (R\$ 63.375,48), bem como o tempo de tratamento (24 semanas). Recentes evidências sugerem a eficácia do esquema DAC+SOF por 12 semanas, com taxa média de RVS de 85%. Por outro lado, Viekira Pak® apresentou RVS médio de 98,5% para pacientes cirróticos, portadores do genótipo GT1b, a um custo 6% menor que a associação de DAC + SOF (por 12 semanas) e 53% menor que DAC + SOF (por 24 semanas), configurando como a terapia mais custo-efetiva também para este subgrupo de pacientes.

RENAIS CRÔNICOS A eficácia de Viekira Pak® em pacientes renais crônicos está sendo estudada pela AbbVie e resultados preliminares foram divulgados no congresso da EASL (Estudo RUBY)(13). Neste congresso foi apresentada uma análise interina de 14 pacientes, na qual 100% atingiram a RVS. Além disso, dentre as terapias livres de interferon em análise na Consulta Pública da CONITEC (SIM+SOF e DAC+SOF), o

uso de sofosbuvir não está recomendado para pacientes com doença renal crônica e clearance renal abaixo de 30 mL/min. POSOLOGIA E ADESAO Os estudos clínicos das terapias em avaliação pela CONITEC sugerem, para uma maior efetividade, a adição de ribavirina aos tratamentos livres de interferon para pacientes com fibrose avançada (F3-F4). Neste sentido, vale ressaltar que em todas as associações livres de interferon os pacientes terão duas tomadas diárias. Com relação ao número de comprimidos, pacientes em uso da associação de simeprevir e sofosbuvir necessitarão de 6-7 cps/dia (adesão de 98,4%)(4), pacientes em uso de daclatasvir e sofosbuvir de 6-7 cps/dia (adesão de 100%)(3) e pacientes em uso de Viekira Pak de 8-9 cps/dia (99,7% de adesão)(12). Além disso, vale ressaltar que, do ponto de vista farmacocinético, a utilização de dois comprimidos ao dia reduz os riscos naqueles pacientes que “perdem” uma tomada diária (meia vida da droga).

COMPARAÇÃO DE PREÇO DOS REGIMES TERAPÊUTICOS EM CONSULTA PÚBLICA proposta de preço protocolada no dia 11 de Maio de 2015 para a incorporação de Viekira Pak®, atendendo ao interesse público brasileiro, foi de U\$D 9.500,00, o que à taxa de 3,1374 utilizada pela CONITEC na elaboração do Relatório de Recomendação em Consulta Pública, representa R\$ 29.805,30, i.e., o menor preço dentre as terapias livres de interferon consideradas nesta Consulta Pública. É importante ressaltar que esta proposta de preço atende ao disposto no item IV deste Relatório de Recomendação: “às propostas apresentadas pelos fabricantes independente de volumes mínimos de compra” e, além de ser a melhor oferta de preço oficializada, tem por objetivo a participação no processo de negociação para a incorporação neste PCDT. Considerando a eficácia e a efetividade de Viekira Pak® para o Genótipo 1, nos subtipos “a” e “b”, e a possibilidade de incorporação no SUS para este genótipo, a redução potencial de custos para o SUS seria:--> Genótipo 1a: (1) para pacientes virgens de tratamento, uma redução entre 5,9% e 9,5% quando comparado a Sofosbuvir + Daclatasvir (12 semanas) e Sofosbuvir + Simeprevir (12 semanas), respectivamente (SOF+DAC = R\$ 31.687,74 e SOF+SIM = R\$ 32.942,70); (2) para pacientes experimentados a PegINF + RBV esta redução estaria entre 9,5% e 53% quando comparado a sofosbuvir + simeprevir (12 semanas) e sofosbuvir + daclatasvir (24 semanas).--> Genótipo 1b: (1) para pacientes virgens de tratamento, se considerada a opção Daclatasvir + PEGINF/RBV, haveria um incremento potencial de até 28,1% com a incorporação de Viekira Pak® neste subgrupo. No entanto, é importante observar os pontos supracitados quanto à eficácia e a tolerabilidade daquele regime no subgrupo de cirróticos, objeto deste protocolo e, não menos importante, o percentual de utilização deste regime no protocolo, que seria de apenas 9,3%; (2) para pacientes experimentados a economia seria significativa para o SUS, cerca de 53% quando comparado a daclatasvir + sofosbuvir (24 semanas). Ademais, se considerada a alteração do protocolo reduzindo o tempo de tratamento para 12 semanas, mesmo assim seriam poupados 5,9% por paciente tratado com DAC+SOF.--> Coinfectados (HCV-HIV): pacientes GT1a e b cuja a opção foi DAC+SOF em 12 ou 24 semanas, a redução seria igualmente positiva para o SUS, variando entre 5,9% e 53% para pacientes experimentados, que representam cerca de 70% do total.

COMPARAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO análise de Impacto Orçamentário da incorporação de Viekira Pak® foi adaptada do Relatório de Recomendação e demonstra que haveria uma economia potencial significativa para o SUS, seguindo o quantitativo de pacientes de 15.000 para o primeiro ano, 30.000 para os demais até 2019 e os preços dos regimes em Consulta Pública, bem como a proposta de Viekira Pak® para a CONITEC. Esta

economia, decorrente das reduções de custo apresentadas no item acima, seria de no máximo R\$ 127,9 Milhões já em 2015 (-22%), se considerada a utilização de Viekira Pak® para todos os pacientes GT1, e, no pior cenário, qual seja, de utilização dos regimes terapêuticos de maior custo, incluindo Viekira Pak® para pacientes GT1b não experimentados, seria de incremento de no máximo R\$ 8,6 Milhões (+1,3%). Se considerada a redução em um período de cinco anos, o impacto para o SUS seria ainda maior, e estaria entre R\$ 1,2 Bilhão e um incremento de no máximo R\$ 77,5 Milhões, considerando a utilização para todos os pacientes dos regimes de maior custo. Este intervalo expressivo decorre das diferenças de custo significativas relacionadas à utilização de regimes terapêuticos com duração de tratamento de 24 semanas, principalmente DAC+SOF, proposta para pacientes experimentados, devido aos resultados de SOF, SIM e DAC. Por outro lado, mesmo considerando-se a utilização de DAC+SOF em 12 semanas para pacientes GT1b experimentados a economia seria de até 5,9%, dado o preço proposto para Viekira Pak® (R\$ 22 milhões em 2015 e R\$ 275 em cinco anos).

CONCLUSÃO O robusto programa clínico de Viekira Pak®, composto por 8 estudos clínicos randomizados (7 de fase III), e sua proposta de preço (US\$ 9.500) além de atenderem ao disposto na Lei 12.401/2011, atendem também ao interesse público (redução dos gastos do governo) e corroboram sua incorporação no futuro PCDT para pacientes GT1. Vale a pena reforçar que a oferta de preço da AbbVie para 12 semanas de tratamento (US\$ 9.500) é a melhor dentre as opções “interferon-free” disponíveis na Consulta Pública, mesmo sem a oportunidade de negociar até o presente momento. Uma vez Viekira Pak incorporado e conhecidas suas indicações, esta proposta não é a final, podendo sofrer alterações. Assim, a AbbVie Farmacêutica reforça seu compromisso em colaborar com este Governo e se coloca à disposição imediata para os esclarecimentos necessários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Presidência da República. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Brasília (DF); 2011 [citado 2015 jun 03]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm
2. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Consulta Pública nº11/2015. Solicitação de incorporação dos medicamentos sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir para o tratamento da Hepatite C crônica. [citado 2015 jun 03]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>
3. Sulkowski et al. N Engl J Med 2014;370:211-214.
4. Lawitz, et al. Lancet 2014; 384: 1756–655.
5. Lawitz E. J Hepatol. 2013;59:18–23
6. Poordad et al. N Engl J Med. 2013 Jan 3;368(1):45-537.
7. Howdley et al. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):222-328.
8. Feld et al. N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1594-6039.
9. Zeuzem et al. N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1604-14
10. Iwano et al. N Engl J Med. 2014 Dec 18;371(25):2375-8211.
11. Poordad et al., N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1983-9212.
12. The International Liver Congress 2015. [citado 2015 jun 03]. Disponível em: <https://ilc-congress.eu/>
13. Jacobson et al., Daclatasvir vs telaprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: phase 3 COMMAND-3 results. EASL Congress (O213).
14. <http://www.hcvguidelines.org/>
15. <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2015>
16. 19th WHO Model List of Essential Medicines (April 2015)
17. Sulkowski et al. JAMA. doi:10.1001/jama.2015.132818.
18. Iwano et al. N Engl

J Med 2014;371:2375-82

2ª: RESPOSTA À CONSULTA PÚBLICA Nº 11/2015 GUIDELINES INTERNACIONAIS Guideline Americano AASLD. O guideline da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), revisado em janeiro de 2015, incluiu Viekira Pak® no protocolo de tratamento da hepatite C com nível de evidência A e Classe I de recomendação. A associação SIM + SOF também foi incluída neste guideline, porém com nível de evidência IIa e grau de recomendação B. A associação de DAC + SOF não está contemplada neste guideline, pois o daclatasvir não está aprovado pelo FDA(15). Guideline Europeu EASL: O guideline da European Association for the Study of the Liver (EASL), revisado em abril de 2015(16), assim como o guideline da AASLD, incluiu VIEKIRA PAK® no esquema terapêutico para tratamento da hepatite C com nível de evidência A1. Adicionalmente, as associações SIM+SOE e DAC+SOE também foram incluídas neste guideline, porém com nível de evidência B1 para a população a ser tratada no PCDT do Ministério da Saúde GT1 (pacientes F3-F4). LISTA DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE A lista de medicamentos essenciais publicada pela Organização Mundial da Saúde(17), atualizada em abril de 2015, incluiu Viekira Pak no rol de medicamentos essenciais, fato que demonstra a importância deste regime terapêutico na estratégia de erradicação do HCV, como uma opção aos medicamentos em debate. ESTUDOS NA POPULAÇÃO BRASILEIRA A AbbVie preocupa-se em subsidiar a CONITEC com dados locais, o que atende “aos esforços do Ministério da Saúde para a obtenção de dados de efetividade e segurança após sua implementação no SUS”, expresso no item VI do Relatório de Recomendação, por isso, há dois estudos em andamento, sendo (a) o estudo clínico Topaz II, um estudo clínico intervencional de fase IIIb, com 220 pacientes GT1, F3-F4, distribuídos em 13 Centros de Referência, que avaliará a eficácia e segurança de Viekira Pak® especificamente na população brasileira e (b) o estudo epidemiológico Ágata I, avaliou o padrão de tratamento da hepatite C, a frequência dos diferentes estágios de fibrose na população brasileira, a adesão ao tratamento e a utilização de recursos do Sistema de Saúde em 318 pacientes distribuídos em 9 Centros de Referência, que será publicado ainda neste ano. ABBVIE CARE AbbVie Cuidar é um programa personalizado e exclusivo, para fornecer informações de fácil compreensão e apoio essencial ao longo de toda a jornada de tratamento da hepatite c, com o objetivo de contribuir com a adesão, uma vez que Viekira Pak apresenta elevadas taxas de RVS e estreito intervalo de confiança. POPULAÇÕES ESPECIAIS (COINFECTADOS E TRANSPLANTADOS) As buscas na base de dados Pubmed foram refeitas, onde foram encontradas novas evidências para pacientes coinfectados e transplantados dos novos tratamentos livres de interferon para o tratamento da hepatite c. COINFECTADOS HCV/HIV De acordo com a Consulta Pública da CONITEC, a recomendação para tratamento de hepatite C em pacientes coinfectados com HIV é a mesma para pacientes mono infectados. Isso devido às evidências científicas anteriores que sugerem que a RVS nos dois grupos é semelhante, além de seguir as recomendações presentes também em outros guidelines como a última publicação do European Association for the Study of the Liver – EASL 2015. A particularidade é que nesses pacientes o ajuste de dose pode ser necessário devido à interação medicamentosa. A exceção a esta recomendação igual para mono e coinfectados é para o genótipo 1a, em que o esquema de tratamento deve ser daclatasvir (24 semanas), e dessa forma não é recomendado simeprevir para este perfil de pacientes. Os estudos citados ao longo do

[Clique aqui](#)

documento que incluem pacientes com hepatite C genótipo 1 e são coinfectados com HIV não incluem o esquema recomendado de sofosbuvir e daclatasvir. Além de ser dito na página 14, linha 18, que “A segurança e a eficácia de daclatasvir no tratamento da infecção crônica por HCV não foram estabelecidas em pacientes coinfectados por HIV ou HBV”. Sendo assim são necessárias maiores evidências científicas para corroborar a recomendação. Dessa forma, é fundamental considerar como esquema de tratamento Viekira Pak® para pacientes com hepatite C genótipo 1 coinfectados com HIV devido à relevância dos dados apresentados com esse esquema de tratamento no estudo Turquoise I(18).O estudo Turquoise I é um estudo randomizado, aberto, que avaliou o uso do esquema de tratamento de Viekira Pak durante 12 versus 24 semanas, onde foram incluídos pacientes com hepatite C virgens de tratamento ou experimentados a PEG/INF, cirróticos Child-Pugh A ou sem cirrose. O desfecho primário avaliado foi RVS na semana 12 após tratamento. No grupo de 12 semanas de tratamento eram 31 pacientes, sendo que 29 (93,5%) atingiram RVS 12. Um paciente retirou o consentimento antes do término do tratamento, mas apresentava carga viral HCV indetectável na última visita do estudo (semana 10). Outro paciente experimentado apresentou relapso na semana 2. Entre os 32 pacientes do grupo de 24 semanas de tratamento 91% atingiram RVS12. Conclui-se que pacientes coinfectados HIV/HCV genótipo 1, virgens de tratamento e experimentados, com e sem cirrose, apresentam altas taxas de RVS e baixo índice de descontinuação de tratamento o que é consistente com a resposta de pacientes mono-infectados com HCV em uso de Viekira Pak. TRANSPLANTADOS (HEPÁTICO)A eficácia de Viekira Pak® foi avaliada em estudo clínico específico para pacientes pós-transplantados do fígado (CORAL-I)(19), que incluiu 34 indivíduos, sendo 85% portadores do GT1a e 71% previamente falhados à PEGINF/RBV, em uso de Viekira Pak associado à ribavirina por 24 semanas. 97% dos pacientes atingiram a RVS12 e modificações nas doses de tacrolimos e de ciclosporina foram necessárias durante o tratamento com Viekira Pak®.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS1. Presidência da República. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Brasília (DF); 2011 [citado 2015 jun 03]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm2. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Consulta Pública nº11/2015. Solicitação de incorporação dos medicamentos sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir para o tratamento da Hepatite C crônica. [citado 2015 jun 03]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas> 3. Sulkowski et al. N Engl J Med 2014;370:211-214. 4. Lawitz, et al. Lancet 2014; 384: 1756–655. 5. Lawitz E. J Hepatol. 2013;59:18–23 6. Poordad et al. N Engl J Med. 2013 Jan 3;368(1):45-537. 7. Rowdley et al. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):222-328. 8. Feld et al. N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1594-6039. 9. Zeuzem et al. N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1604-14 10. Iwano et al. N Engl J Med. 2014 Dec 18;371(25):2375-8211. 11. Poordad et al., N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1983-9212. 12. The International Liver Congress 2015. [citado 2015 jun 03]. Disponível em: <https://ilc-congress.eu/> 13. Jacobson et al., Daclatasvir vs telaprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: phase 3 COMMAND-3 results. EASL Congress (O213).14. <http://www.hcvguidelines.org/>15. <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-201516>.19th

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		WHO Model List of Essential Medicines (April 2015)17. Sulkowski et al. JAMA. doi:10.1001/jama.2015.132818. Iwo et al. N Engl J Med 2014;371:2375-82	
03/06/2015	Sociedade médica	1ª: MANIFESTAÇÃO DAS SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA SOBRE CONSULTA PUBLICA AO PROTOCOLO DE TRATAMENTO DA HEPATITE C CRONICA E COINFECÇÕES 2ª: -	Clique aqui
03/06/2015	Sociedade médica	1ª: MANIFESTAÇÃO DAS SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA SOBRE CONSULTA PUBLICA AO PROTOCOLO DE TRATAMENTO DA HEPATITE C CRONICA E COINFECÇÕES 2ª: -	Clique aqui
03/06/2015	Secretaria Municipal de Saúde	1ª: USO DE INTERFERON EM TRATAMENTO DE GENÓTIPO 1B OCASIONA RISCO DE QUEDA DE EFICÁCIA (MAIOR TEMPO DE TRATAMENTO E DE EFEITOS ADVERSOS). 2ª: OPÇÃO DE USO DE INTERFERON + RIBAVIRINA + SOFOSBUVIR EM GENÓTIPO 3 COM CIRROSE (MAIOR TAXA DE RESPOSTA ATÉ O MOMENTO - ESTUDOS BOSON E LONESTAR 2). OPÇÃO DE AUMENTO DO TEMPO DE TRATAMENTO COM SOFOSBUVIR + DACLATASVIR + RIBAVIRIBNA NESTE MESMO GENÓTIPO EM PACIENTES COM PREDITORES DE MÁ-RESPOSTA (CIRROSE, HIV...).	Clique aqui Clique aqui
03/06/2015	Outra	1ª: O protocolo está muito bom, porém gostaria de considerar a opção do medicamento Viekira, uma vez que o mesmo esta sendo utilizado no HC de São Paulo com eficácia de 98,5%, porém sempre negociando o preço para que possa ser viável para nossa realidade. 2ª: -	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
03/06/2015	Empresa	<p>1ª: Prezados Senhores, PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A., sociedade com sede na Cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, na Avenida Engenheiro Billings, 1729, Jaguaré, inscrita no CPNJ/MF sob o n.º 33.009.945/0001-23, por seus representantes legais abaixo assinados, vem, respeitosamente, por meio desta, contribuir com a Consulta Pública da CONITEC/SCTIE nº 11/2015, iniciada em 15 de maio 2015. A Roche entende a importância da estruturação e transparência dos processos de incorporação para a saúde pública e o impacto de tal política na saúde dos pacientes brasileiros. A publicação da Consulta Pública da CONITEC/SCTIE nº 11/2015, com a recomendação sobre proposta de incorporação no SUS dos medicamentos simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções, representa um relevante papel dentro do Programa Nacional de Hepatites Virais. Os arquivos anexos apresentam nossas considerações referentes às informações contidas no Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC "Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções". Atenciosamente, Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.</p> <p>2ª: Continuação da contribuição: Referências clínicas.</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>
03/06/2015	Instituição de ensino	<p>1ª: sugestão da incorporação de novas elegibilidades possibilidades terapêuticas para pacientes com hepatite C crônica</p> <p>2ª: -</p>	<p>Clique aqui</p>
03/06/2015	Sociedade médica	<p>1ª: Sugestões técnicas no documento anexado.</p> <p>2ª: -</p>	<p>Clique aqui</p>
03/06/2015	Secretaria Municipal de Saúde	<p>1ª: O protocolo está muito bom, porém os pacientes GT 1b (1/2 dos pacientes GT1 64%) terão como opção terapêutica o daclatasvir + interferon + ribavirina, que apresentou RVS de 77%, além de ter todos os eventos adversos decorrentes da utilização do interferon e da ribavirina, tem o manuseio da medicação injetável, dificultando a adesão. Como opção terapêutica acho importante considerar o produto Viekira, que já começou a ser utilizado no Hospital das Clínicas por meio de um estudo clínico, e para esta população de pacientes (GT1b) apresentou eficácia de 98,5% em estudo específico para pacientes cirróticos (Turquoise II), em apenas 12 semanas vs. 24 da opção considerada no protocolo. Além disso, o Viekira está no Guideline tanto na Europa quanto nos EUA como opção de maior nível de evidência, já o produto Daklinza não foi aprovado nos EUA.</p> <p>2ª: -</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
04/06/2015	Sociedade médica	<p>1ª: Venho apresentar minha contribuição na tentativa de alterar a indicação do tratamento de pacientes com hepatite C relacionada ao subtipo do genótipo. Isso porque não há motivo, nos estudos de fase II e vida real, para que a escolha do tratamento no genótipo 1 seja guiada pela subgenotipagem 1a e 1b. Temos boa resposta virológica tanto ao tratamento Sofosbuvir/Daclastavir como com o Sofosbuvir/Simeprevir com e sem Ribavirina nos dois genótipos 1a e 1b. Vale ressaltar, que, no Brasil, temos menos de 5% dos pacientes com a mutação Q80K que pode prejudicar a resposta ao tratamento. Exemplificando o citado acima - no estudo COSMOS: 1- paciente com fibrose F3/4 Metavir com Genótipo 1b SOF + SMV/ 12 semanas = 100% de RVS 2- paciente com fibrose F3/4 Metavir com Genótipo 1b SOF + SMV + RBV/12 semanas = 100% de RVS Sendo assim, não vi motivo para que o esquema de Sofosbuvir/Simeprevir só possa ser prescrito para pacientes com o subgenótipo 1a. Há condições para estender o tratamento com esse esquema também para os pacientes 1b. Deixando assim, o critério do médico decidir sobre o uso de SOF/SIM ou SOF/Daclastavir.</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
04/06/2015	Instituição de saúde	<p>1ª: Propostas para consulta pública sobre tratamento das hepatite C crônica com DAAs Sugestões para serem acrescentadas:</p> <p>1- Tratamento é justificável em pacientes com hepatite C crônica com fibrose moderada Metavir F2 (virgem ou experimentados, com falhas a tratamento anteriores com terapia dupla ou tripla) considerando alto risco de evolução para graus de fibrose avançado (Metavir F3 e F4) e complicações hepática. A primeira escolha de tratamento para estes pacientes, considerando maiores taxas de RVS, menos efeitos colaterais e contra-indicações de tratamento, deve ser com esquemas com Interferon Free. Considerando os medicamentos aprovados em nosso país pela ANVISA, os esquemas abaixo são opções terapêuticas com eficácia semelhantes, de acordo com Guidelines Americano e Europeu - AASLD/ IDSA, EASL.</p> <p>F2 de Metavir, genótipo 1a ou 1b, virgem de tratamento ou experimentados (falha ao tratamento com interferon peguilado + RBV):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuvir + daclastavir – 12 semanas ou • Sofosbuvir + simeprevir – 12 semanas ou • Paritaprevir/ritonavir/ombistavir/dasabuvir -12 sem (Genótipo 1b) associado a RBV - 12 semanas (Genótipo 1a) <p>F2 de Metavir, genótipo 1a ou 1b experimentado (Falha ao tratamento com Interferon peguilado + RBV + Inibidor de protease – telaprevir ou Boceprevir):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuvir + daclastavir + RBV – 12 semanas <p>F2 de Metavir, genótipo 2, virgem de tratamento ou experimentado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuvir + RBV - 12 sem <p>F2 de Metavir, genótipo 3 Virgem de tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuvir + RBV- 24 sem <p>Experimentado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuvir + Daclastavir + RBV – 24 semanas • Esquema alternativo, se elegível ao IFN: PegIFN + sofosbuvir + RBV – 12 semanas. <p>F2 de Metavir, genótipo 4, virgem de tratamento ou experimentado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuvir + daclastavir – 12 semanas ou • Sofosbuvir + simeprevir - 12 semanas ou • Sofosbuvir + ribavirina – 24 semanas <p>F2 de Metavir, genótipo 5 e 6 , virgem de tratamento ou experimentado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuvir + daclastavir – 12 semanas • Sofosbuvir + daclastavir – 12 semanas ou 24 semanas (impossibilidade de uso de ribavirina) <p>Situações Especiais: Pré Transplante hepático (cirrose hepática descompensada Child B, C) e pós Transplante hepático, independente do genótipo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuvir + Daclastavir + RBV (iniciar com doses baixas – 600mg, ajustar dose conforme tolerância) - 12 semanas • Impossibilidade de uso de ribavirina – hemoglobina < 10g/dl • Sofosbuvir + daclastavir – 24 semanas <p>Pacientes renais crônicos ou em hemodiálise</p> <p>Genótipo 1a - Paritaprevir/ritonavir/ombistavir/dasabuvir + RBV (200 ou 250mg/dia) -12 sem</p> <p>Genótipo 1b- Paritaprevir/ritonavir/ombistavir/dasabuvir - 12 sem</p> <p>Baseado no estudo Rubby 1 – Late breaking – EASL 2015</p> <p>Sugestões para serem modificadas</p> <p>F3 e F4 de Metavir (cirrose hepática compensada child A), genótipo 1a ou 1b, virgem ou experimentado- falha a tratamento com interferon peguilado e ribavirina, deveriam receber tratamento com interferon free, associado a ribavirina por 12 semanas (devido menor chance de RVS). Pacientes com limitações para uso de ribavirina, é recomendável extensão do tempo de tratamento para 24 semanas. Os esquemas abaixo possuem eficácia terapêutica semelhante:</p> <p>Genótipo 1a ou 1b</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuvir + daclastavir + RBV - 12 semanas ou • Sofosbuvir + simeprevir + RBV – 12 semanas ou • Paritaprevir/ritonavir/ombistavir/dasabuvir + RBV -12 semanas (Genótipo 1B) ou por 24 semanas (genótipo 1a) <p>F3 e F4 de Metavir (cirrose hepática compensada Child A), genótipo 1a ou 1b experimentado – Falha ao tratamento anterior com PEG + RBV + inibidor de protease – Telaprevir ou boceprevir</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuvir + daclastavir + RBV – 24 semanas (mesma sugestão em relação ao relatório de recomendações) <p>F3 e F4 (cirrose</p>	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>hepática compensada Child A), genótipo 2, com impossibilidade de uso de RBV: • Sofosbuvir + daclastavir – 24 sem F3 e F4 (cirrose hepática compensada Child A), genótipo 3a, experimentado: • Sofosbuvir + Daclastavir + RBV – 24 semanas • Esquema alternativo, se elegível ao IFN: PegIFN + Sofosbuvir + RBV – 12 semanas. F3 e F4, genótipo 4a (cirrose hepática compensada Child A), virgem de tratamento ou experimentado: • Sofosbuvir + daclastavir + RBV – 12 semanas ou • Sofosbuvir + simeprevir + RBV – 12 semanas • OBS: Recomendável extensão do tratamento por 24 semanas, na impossibilidade de uso de ribavirina</p> <p>2ª: -</p>	
05/06/2015	Secretaria Estadual de Saúde	<p>1ª: Existem evidências científicas de que os pacientes HCV com fibrose escala METAVIR F2 atingem altos níveis de RVS se tratados com as novas medicações propostas nessa consulta pública. Se esses pacientes não forem incluídos nesse protocolo de tratamento proposto pelo Ministério da Saúde, ocorrerá ônus muito elevado aos Estados, pois a judicialização será muito aumentada. E essas solicitações judiciais estarão justificadas pelos estudos atuais, a exemplo dos referidos no consenso europeu EASL 2015, publicado no Journal of Hepatology (tratamento é justificado nos pacientes com fibrose moderada METAVIR escore F2). Com as revisões científicas apresentadas e a incorporação do Combo (Ombitasvir, Veruprevir/Ritonavir, Dasabuvir) pela ANVISA, acreditamos que é direito dos pacientes e dos médicos contar com essa opção no novo protocolo também, portanto sugerimos que ele seja incluído. Pacientes HCV genótipo 1b naïve poderiam receber terapia livre de interferon como opção terapêutica, não apenas se tivessem contra-indicação de interferon, como proposto nesta consulta pública. Opções de tratamento para esse grupo seriam: Opção 1: Ombitasvir, Veruprevir/Ritonavir, Dasabuvir (combo) mais ribavirina por 12 semanas, com RVS 100%, estudo TURQUOISE-II. Opção 2: Simeprevir e Sofosbuvir mais ribavirina por 12 semanas, com RVS 93%, estudo COSMOS-II.</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui
05/06/2015	Sociedade médica	<p>1ª: Sugestões em anexo</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
05/06/2015	Outra	<p>1ª: Os preços negociados com os fabricantes, ainda representam um gargalo para o acesso universal aos medicamentos através do SUS. Um comprimido de sofosbuvir custará R\$ 366,40 (taxa de câmbio atual). Tratamentos em 24 semanas ultrapassam aos 60 mil reais, e isto acontece em retratamentos do Genótipo 1B, o mais frequente.a) Solicitamos a incorporação do Viekira Pak da AbbVie, de forma a incentivar a concorrência entre os fabricantes e baixar o preço do tratamento. A AbbVie já negociou um preço menor que o de Sovaldi da Gilead e o tratamento para o Genótipo 1B, previsto para 24 semanas, poderia representar economia considerável para o SUS. Além disso o produto já foi testado em Transplantados de Fígado (estudo Coral-1) e pode representar uma opção a mais para estes pacientes que requerem maiores cuidados.</p> <p>2ª: b) Considerando o Genótipo 2, no Estudo Bolson (estudo GS-US-334-0153, # LB05), recém divulgado pela Gilead, é mostrado que SOF+Riba+Peginf por 12 semanas é superior a SOF+Riba por 24 semanas (no quadro 6 da pág. 34 do Relatório, está previsto SOF+Riba por 16 a 20 semanas). Tratar em 12 semanas representa uma grande economia por tratamento. O comunicado da Gilead pode ser acessado em http://www.gilead.com/news/press-releases/2015/4/gilead-announces-results-from-studies-evaluating-sofosbuvirbased-regimens-in-chronic-hepatitis-c-patients-with-genotypes-25Conforme o item 5 - Considerações Finais deste Relatório – A busca por novas evidências deve ser valorizada, no contexto de falta de recursos para o SUS.</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
05/06/2015	Outra	<p>1ª: Considerando que o genótipo 3 em pacientes com cirrose, ou experimentados recidivantes, tem baixa resposta a todas as gerações de tratamento; Considerando que o genótipo 3 é o que mais rapidamente progride para cirrose; Considerando que o genótipo 3 apresenta a maior prevalência de recidivas após a RVS; Considerando que as novas medicações antivirais de ação direta têm um percentual superior de RVS que as demais terapias, e que sob o ângulo de custo-benefício parece lógico que, do ponto de vista financeiro, é mais vantajoso tratar mais precocemente pacientes com um genótipo de progressão rápida; Considerando que sob o aspecto assistencial oferecer a esses pacientes a chance de sucesso, terapêutico maior, evitando evoluções muito graves sem um gasto muito superior; Faço a sugestão da inclusão de pacientes F2 com genótipo 3 para receber DAA. É vasta a literatura que demonstra a dificuldade em tratar pacientes com esse genótipo, a rapidez com que evoluem para formas graves com grande velocidade em relação aos demais, e especialmente a alta percentagem de recidivas após RVS. A meu juízo de valor, justifica-se plenamente o tratamento precoce desses pacientes.</p> <p>• Probst A, T Dang T, Bochud M, Egger M, Negro F and P.-Y. Bochud P.-Y. Role of Hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression – a systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Viral Hepatitis</i>, 2011, 18, 745–759.</p> <p>• Bochud P-Y, Tao Cai T, Kathrin Overbeck K et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis. <i>J Hepatology</i> 51 (2009) 655–666.</p> <p>• Shah SR, Patel K, Marcellin P Steatosis is an independent predictor of relapse following rapid virologic response in patients with HCV genotype 3. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2011 Aug; 9(8):688-93.</p> <p>• Sarin, S.K.; Kumar, C.K.N.- Treatment of patients with genotype 3 chronic hepatitis C-current and future therapies. <i>Liver International</i> 32 (Suppl. I): 141 – 145, 2012.</p> <p>• Restivo L, Zampino R, Guerrera B et al. Steatosis is the predictor of relapse in HCV genotype 3- but not 2-infected patients treated with 12 weeks of pegylated interferon-2a plus ribavirin and RVR. <i>J Viral Hepat</i> 2012 MAY; 19(5):346-53.</p> <p>• Massard J, Ratzu V, Thabut D et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. <i>J Hepatol</i> 2006;44:S19–S24.</p> <p>• Muller K, Rodgers A, Wundke R et al. A single centre experience with pegylated interferon and ribavirin for hepatitis C: looking back before moving forward. <i>Intern Med J.</i> 2012 Apr 4; 42(7):765-72.</p> <p>• Foster GR, Hézode C, Bronowicki JP, et al. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCVRNA in patients with genotype 2 but not genotype 3 infections. <i>Gastroenterology.</i> 2011;141:881-9.</p> <p>• Buti M, Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Therapy for hepatitis C genotype 3: moving forward. <i>J Viral Hepat.</i> 2015 May 13.</p> <p>• Nelson DR1, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, Freilich BF, Younes ZH, Harlan W, Ghalib R, Oguchi G, Thuluvath PJ, Ortiz-Lasanta G, Rabinovitz M, Bernstein D, Bennett M, Hawkins T, Ravendhran N, Sheikh AM, Varunok P, Kowdley KV, Hennicken D, McPhee F, Rana K, Hughes EA; ALLY-3 Study Team. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. <i>Hepatology.</i> 2015 Apr;61(4):1127-35.</p> <p>Prof. Dr. Roberto Focaccia- Coordenador do Núcleo de Hepatites do Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Editor Científico do “Tratado de Hepatites Virais e Doenças Associadas”, 3 a. edição, Ed. Atheneu.</p> <p>2ª: -</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
05/06/2015	Instituição de saúde	1ª: O Instituto de Infectologia Emílio Ribas de São Paulo, SP, através de seu Núcleo de Hepatites Virais, vem colaborar com a CONITEC e o Ministério da Saúde na elaboração do PCDT de Hepatite C crônica, fornecendo nossa visão do tratamento ideal dessa moléstia, com base na melhor evidência disponível no momento, procurando equilibrar melhor custo para o governo e benefício aos pacientes. 2ª: -	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
05/06/2015	Outra	<p>1ª: Todos os pacientes diagnosticados com hepatite C devem ser elegíveis para o tratamento, sem necessidade de apresentarem fibrose (metavir F3 ou F4).JUSTIFICATIVA:Quando o tratamento para hepatite C era uma terapia baseada no interferon (que é pouco tolerado, durava mais que um ano e somente curava metade das pessoas com genótipo 1 do HCV), os especialistas recomendavam que os pacientes somente iniciassem o tratamento quando houvesse progressão da doença hepática. Agora com os novos antivirais de ação direta que são efetivos e bem tolerados, muitos acreditam que todos os pacientes com hepatite C deveriam ser elegíveis para o tratamento. Os novos medicamentos não recuperação os danos já causados pela doença, apenas impedem que a doença progrida. Assim, quanto antes o paciente for tratado, menos danos terá para a sua saúde. Além disso, caso o paciente seja tratado apenas em estado avançado da doença, os danos já causados antes do tratamento poderão representar custos adicionais para o SUS. REFERÊNCIA:C Zahnd, LP Salazar-Vizcaya, J-F Dufour, et al (Swiss HIV and Hepatitis C Cohort Studies Team). Impact of Deferring HCV Treatment on Liver-Related Events in HIV+ Patients. 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, February 23-24, 2015.http://www.croiconference.org/sessions/impact-deferring-hcv-treatment-liver-related-events-hiv-patients</p>	Clique aqui
		<p>2ª: Inclusão de todos os pacientes com coinfeção HIV/HCV para tratamento imediato, sem necessidade de apresentarem fibrose (metavir F3 ou F4).JUSTIFICATIVA:A infecção crônica por hepatite C ao longo de anos ou décadas pode levar a doença hepática: insuficiência hepática, cirrose e carcinoma hepatocelular. Pacientes com coinfeção HIV/HCV apresentam progressão mais aceleradas da doença, em comparação àqueles que só apresentam HCV. Pacientes com coinfeção HIV/HCV que atrasam o tratamento de hepatite C permanecem em risco de insuficiência hepática, carcinoma hepatocelular e morte relacionada ao fígado, mesmo depois de terem sido curados. O risco de progressão da doença hepática não caem a zero mesmo depois de um tratamento bem sucedido, esses eventos podem ocorrer mesmo após a eliminação do vírus HCV. Se a terapia for adiada para os estágios F3 e F4, a maioria das mortes relacionadas ao fígado vão continuar ocorrendo, mesmo depois da cura da hepatite C.REFERÊNCIA:C Zahnd, LP Salazar-Vizcaya, J-F Dufour, et al (Swiss HIV and Hepatitis C Cohort Studies Team). Impact of Deferring HCV Treatment on Liver-Related Events in HIV+ Patients. 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, February 23-24, 2015.http://www.croiconference.org/sessions/impact-deferring-hcv-treatment-liver-related-events-hiv-patients</p>	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
05/06/2015	Outra	<p>1ª: O tratamento contra hepatite C deve ser iniciado o mais precocemente possível, não deve ser adiado até o avanço da doença.JUSTIFICATIVA:Foi feito estudo com um modelo matemático para predizer o impacto de diferentes estratégias de tratamento de HCV na progressão de fibrose hepática entre pacientes coinfectados com HIV/HCV. Os estágios de doença hepática incluídos no modelo variaram de “ausência de fibrose” (metavir F0) até cirrose hepática (metavir F4), incluindo doença hepática descompensada, carcinoma hepatocelular e morte. Os resultados mostraram que o início precoce do tratamento (após um mês ou um ano do diagnóstico) reduziu dramaticamente a proporção de pacientes com doença hepática descompensada, carcinoma hepatocelular e morte. Iniciar o tratamento em estágios metavir F2 ou F3 gradualmente aumentou o risco de eventos e morte relacionados ao fígado, com um salto abrupto quando o tratamento é adiado até o estágio F4. O tratamento somente após a progressão para cirrose aumentou o risco de morte relacionada ao fígado em mais de 5 vezes e a duração da infecção em 4 vezes.REFERÊNCIA:C Zahnd, LP Salazar-Vizcaya, J-F Dufour, et al (Swiss HIV and Hepatitis C Cohort Studies Team). Impact of Deferring HCV Treatment on Liver-Related Events in HIV+ Patients. 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, February 23-24, 2015.</p> <p>2ª: -</p>	<p>Clique aqui</p>
05/06/2015	Outra	<p>1ª: Aumento do número de pacientes a iniciar o tratamento com os novos AAD.JUSTIFICATIVA:Atualmente, são tratados em média 15.000 pacientes (com o antigo esquema) por ano. Segundo informações do Ministério da Saúde, a expectativa era dobrar esse número, portanto o impacto deveria ter sido calculado, pelo menos, para 30.000 pessoas por ano. Desde o anúncio sobre o acesso aos novos AAD, houve uma redução nos tratamentos à espera dos novos medicamentos, assim com o adiamento do início dos tratamentos. Assim, 15.000 tratamentos deve ser insuficiente para a demanda em espera. Adicionalmente, entendendo a importância do início precoce do tratamento com os novos AAD, em função dos benefícios relatados nos estudos, deveria ser feito um redimensionamento do número de pacientes a serem incluídos no protocolo de tratamento.Referência:Ministério da Saúde. Anvisa aprova novo medicamento para hepatite C. 11.03.2015. http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/17019-anvisa-aprova-novo-medicamento-para-hepatite-c</p> <p>2ª: -</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
05/06/2015	Outra	<p>1ª: Fazer estimativa do custo de produção e comparação com o preço de medicamentos genéricos de outros países para fixação do custo de tratamento.JUSTIFICATIVA:Os custos dos medicamentos foram tirados de bases de dados de registros de compras federais e das propostas dos fabricantes. Comparando os preços que esses medicamentos estão sendo vendidos em muitos países, houve uma queda significativa do preço acordado entre o MS e as empresas farmacêuticas. Mas não foi feita estimativa de custo de produção ou comparação com preços de medicamentos genéricos (já disponíveis em alguns países: Índia, Egito, Bangladesh) para a negociação do preço. Isso pode significar que, apesar da redução do preço, esse ainda pode estar superestimado. Estudo feito por pesquisadores e cientistas da Universidade de Liverpool estimou o custo de produção do sofosbuvir em US\$ 101 e do daclastavir em US\$ 20 por tratamento. Além disso, com a queda do preço dos regimes de tratamento, o custo-benefício para o tratamento de pacientes monoinfectados pode pender a favor do início de tratamento precoce, inclusive considerando custos de monitorização contínua e aumento da morbidade acumulada em função da espera ou da perda do acompanhamento.O preço proposto pelos fabricantes fará com que o acesso aos medicamentos seja restrito, em violação à obrigação de garantia de acesso universal estabelecida pela constituição e legislação brasileira. Possibilidades de redução do preço do medicamento mediante melhor negociação de preço ou a adoção de medidas que possibilitem a utilização de versões genéricas (tais como, emissão de licença compulsória caso os pedidos de patente sejam concedidos no Brasil) devem ser recomendadas pela CONITEC. REFERÊNCIA:Hill A, Khoo S, Fortunak J, Simmons B, Ford N. Minimum Costs for Producing Hepatitis C Direct-Acting Antivirals for Use in Large-Scale Treatment Access Programs in Developing Countries. Clinical Infectious Diseases. Apr 2014;58(7):928–936. http://cid.oxfordjournals.org/content/58/7/928.long.</p> <p>2ª: -</p>	<p>Clique aqui</p>
05/06/2015	Ministério da Saúde	<p>1ª: OBSERVAÇÕES PARA APRIMORAMENTO DO PROTOCOLO DE TRATAMENTO DA HEPATITE C SETOR DE GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA DO HOSPITAL FEDERAL DOS SERVIDORES DO ESTADOMINISTÉRIO DA SAÚDE – RIO DE JANEIRO/RJ</p> <p>2ª: -</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
05/06/2015	Outra	<p>1ª: Gostaria de chamar a atenção para o retrocesso em manter o uso do Interferon peguilado para o genotipo 1B, qdo é um anseio da comunidade médica e dos pacientes a não inclusão do interferon, pelos efeitos colaterais, pela necessidade de maior número de consultas de seguimento, pelo custo maior que poderá estar associado ao se utilizar outros fármacos para esses efeitos colaterais, a ex da filgastrima, eritropoietina, etc. Para o genotipo 1 não fica estratificado o tratamento para a fibrose avançada em relação ao cirrótico compensado, por ex o que apresente Hipertensão Portal, essa situação configurará contra-indicação ao Peguilado? No momento não gostaria de considerar ter que avaliar o Peguilado. Para mim é um contra-senso. De outro modo, por que qualquer paciente com co- infecção HIV terá acesso aos novos fármacos e o F2 será excluído. Sabemos que o F2 com Síndrome Metabólica, com mais de 60 anos, CV elevada tb poderá progredir doença de forma mais acelerada. Por último é preciso definir melhor o tratamento para o transplantado é pré tx, que consta do texto, mas não está claro na tabela</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui
05/06/2015	Instituição de saúde	<p>1ª: Como farmacêutica e Coordenadora do Programa DST/AIDS e Hepatites Virais do Município de Caçapava, acompanhando a logo tempo o tratamento dos pacientes portadores do vírus da hepatite C, vimos através desta solicitar a inclusão do tratamento com ombitasvir/veruprevir/ritonavir + dasabuvir neste PCDT, como citado neste relatório de contribuição, onde teremos a chance de tratar nossos pacientes com uma terapia livre de interferon e somente em doze semanas.</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui
05/06/2015	Ministério da Saúde	<p>1ª: Contribuição pessoal</p> <p>2ª: Endosso à Sociedade Brasileira de Hepatologia</p>	Clique aqui Clique aqui
05/06/2015	Ministério da Saúde	<p>1ª: Endosso a posição do GFRJ</p> <p>2ª: -</p>	Clique aqui