MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – SVS
DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS – DDAHV
SAF Sul, Trecho 2, Ed. Premium, Torre I, Térreo, Sala 12
CEP: 70.070-600 – Brasília - DF

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS – SCTIE
DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS – DAF
Esplanada dos Ministérios, Ministério da Saúde - Bloco G, 8º andar, sala 837
CEP: 70058-900 – Brasília - DF

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS – SCTIE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – DGITS
Esplanada dos Ministérios - Bloco G, 8º andar, sala 853
CEP 70.058 900 – Brasília - DF

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA
SUPERINTENDÊNCIA DE CONTROLE, FISCALIZAÇÃO E MONITORAMENTO – SUCOM
GERÊNCIA GERAL DE MONITORAMENTO DE PRODUTOS SUJEITOS À VIGILÂNCIA SANITÁRIA – GGMON
Setor de Indústria e Abastecimento (SIA) - Trecho 5, Área Especial 57
CEP: 71205-050 – Brasília - DF

NOTA INFORMATIVA CONJUNTA Nº 93/2015 – DDAHV/SVS/MS, DAF/SCTIE/MS, DGITS/SCTIE/MS E GGMON/SUCOM/ANVISA

Informa a respeito do fluxo para a dispensação e a farmacovigilância dos medicamentos de ação direta para o tratamento de hepatite C e coinfecções no Sistema Único de Saúde.

I – PROPÓSITO

Considerando o registro e a incorporação dos novos medicamentos de ação direta contra o vírus da hepatite C para o tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS), esta nota define os pré-requisitos da rede assistencial, os fluxos para solicitação e dispensação dos medicamentos, a forma de distribuição e as orientações relacionadas à farmacovigilância.

II – OS MEDICAMENTOS PARA HEPATITE C E COINFECÇÕES

Os novos medicamentos de ação direta contra o vírus da hepatite C (HCV) integram a mais recente estratégia de tratamento desenvolvida para esse agravo. Os antivirais de ação direta são **daclatasvir (DAC)**, **simeprevir (SIM)** e **sofosbuvir (SOF)**. Esses medicamentos foram registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e incorporados ao SUS – Portaria SCTIE n° 29, de 22 de junho de 2015 – após a recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), permitindo sua introdução na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e, consequentemente, no elenco de medicamentos do SUS. Os três medicamentos podem ser utilizados em associação com outros medicamentos já disponíveis para o tratamento da hepatite C e coinfecções – como alfapeginterferona (PEG-IFN), alfainterferona (IFN) e ribavirina (RIB).

A incorporação dos novos medicamentos não impede a conclusão de tratamentos iniciados com os medicamentos boceprevir (BOC) e telaprevir (TEL). Nesse sentido, o Ministério da Saúde garantirá a oferta desses medicamentos para a conclusão dos tratamentos. Todavia, os novos pacientes deverão ser tratados de acordo com as recomendações do novo *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas* (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções publicado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SCTIE/MS nº 37, de 24 de julho de 2015.

III – RECOMENDAÇÕES DO NOVO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Os medicamentos de ação direta (DAC, SIM, SOF) foram incorporados para tratamento dos pacientes infectados cronicamente pelos genótipos 1 (um), 2 (dois), 3 (três) e 4 (quatro) do HCV, conforme designado no novo PCDT publicado pelo Ministério da Saúde.

As recomendações do novo PCDT contemplam o tratamento de pacientes com fibrose avançada (Metavir F3 ou F4), identificada por biópsia hepática, elastografia hepática, escore APRI >1,5 ou escore FIB4 > 3,25; fibrose moderada (Metavir F2) diagnosticada por biópsia hepática há mais de três anos; insuficiência hepática com ausência de carcinoma hepatocelular; coinfecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV); pós-transplante de fígado e outros órgãos sólidos; presença de manifestações extra-hepáticas com acometimento neurológico motor incapacitante; porfiria cutânea; líquen plano grave com envolvimento de mucosa; crioglobulinemia com manifestação em órgão-alvo (olhos, pulmão, sistema nervoso periférico e central); glomerulonefrite; vasculites e poliarterite nodosa; sinais clínicos ou evidências ecográficas sugestivas de cirrose hepática (varizes de esôfago, ascite, alterações da morfologia hepática compatíveis com cirrose); púrpura trombocitopênica idiopática (PTI); linfoma; gamopatia monoclonal; mieloma múltiplo; e outras doenças hematológicas malignas e insuficiência renal crônica.

Além disso, o novo PCDT mantém o tratamento dos pacientes com infecção aguda pelo HCV com IFN alfa-2a ou alfa-2b por 24 semanas, associado ou não a RBV.

IV – REDE ASSISTENCIAL

A rede assistencial dos serviços públicos que poderão iniciar o uso dos novos antivirais para o tratamento da hepatite C deve garantir a abordagem técnica adequada dos pacientes que irão realizar esse tratamento, tendo em vista as indicações citadas no tópico III desta Nota Informativa e eventual acompanhamento especializado em caso de severidade da doença ou de comorbidades de relevância clínica. Esses requisitos não se aplicam às unidades responsáveis pela dispensação do medicamento.

A rede assistencial com abordagem técnica adequada deverá idealmente apresentar:

- Equipe multiprofissional básica composta por ao menos um médico, um enfermeiro, um farmacêutico, um psicólogo e um assistente social;
- Fluxo estabelecido para a realização da carga viral do vírus da hepatite C (HCV-RNA quantitativo) – PCR em "tempo real" com limite de detecção ≤12 UI/mL – e correto monitoramento dos pacientes. O período entre a solicitação e a entrega do resultado do HCV-RNA quantitativo não deverá ser maior que 15 dias.
- Fluxo estabelecido para a solicitação do HCV-RNA quantitativo, com preenchimento adequado do Laudo Médico para Emissão de BPA-I – Carga Viral do Vírus da Hepatite C. O sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) é

alimentado com os dados constantes nas fichas de solicitação preenchidas por médicos, unidades de saúde e laboratórios componentes do SUS. São de vital importância o correto preenchimento dos dados do paciente e as justificativas de solicitação dos exames. Dessa forma, é possível garantir a confiabilidade das informações no sistema e a resposta adequada às demandas identificadas no SUS.

- Fluxo estabelecido para a realização de exames laboratoriais de monitoramento dos pacientes, conforme o novo PCDT. O período entre a solicitação e a entrega do resultado dos exames não deverá ser maior que 15 dias.
- Farmácia com disponibilidade para o adequado armazenamento e dispensação dos medicamentos daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir, alfapeginterferona, alfainterferona e ribavirina.
- Diante da indicação de tratamento que inclua alfapeginterferona ou alfainterferona, a rede assistencial deverá dispor de farmácia com capacidade para o armazenamento de medicamentos termolábeis.
- Disponibilidade de profissional avaliador e autorizador para a correta execução das etapas do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

V – SOLICITAÇÃO E DISPENSAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

Todos os medicamentos para o tratamento da hepatite C estão no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), regulamentado pela Portaria GM/MS 1554, de 30 de julho de 2013 (disponível em www.saude.gov.br/ceaf). Para a garantia do acesso a esses medicamentos, é fundamental a observância das regras de gestão desse Componente.

1. SOLICITAÇÃO

A solicitação dos medicamentos para o tratamento da hepatite C segue as normas definidas pela Portaria GM/MS nº 1.554/2013. Dentre os documentos necessários, destacam-se:

- Cópia do Cartão Nacional de Saúde (CNS);
- Cópia de documento de identificação (RG);
- Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME), adequadamente preenchido;
- Prescrição médica devidamente preenchida;
- Cópia do comprovante de residência (exceto para a população privada de liberdade e indígenas). Ressalta-se que, de acordo com a Lei nº 7.115, de 29 de agosto de 1983, uma simples declaração firmada pelo interessado ou responsável pode ser considerada como comprovante de residência.

Para a solicitação de medicamentos para hepatite C aguda (CID-10 B17.1), são necessários os seguintes exames:

- Dois exames de anti-HCV: realizados com intervalo de 90 dias e que evidenciem a soroconversão; ou
- Exames anti-HCV e HCV-RNA quantitativo: realizados até 90 dias após o início dos sintomas ou da data da exposição; e
- Teste β-HCG para mulheres em idade fértil: realizado até 15 dias antes da solicitação dos medicamentos;
- Hemograma completo, creatinina sérica, TSH e T4 livre realizados até três meses antes da solicitação dos medicamentos.

Para a solicitação dos medicamentos para a hepatite C crônica (CID-10 B18.2), são necessários os seguintes exames (para todos os pacientes):

- Exame anti-HCV reagente ou exame de HCV-RNA quantitativo há mais de seis meses;
- Exame de HCV-RNA quantitativo: realizado até três meses – idealmente 30 dias – antes da solicitação dos medicamentos;
- Genotipagem: realizado em qualquer momento;
- Eletrocardiograma: realizado até três meses antes da solicitação dos medicamentos;
- Teste β-HCG para mulheres em idade fértil: realizado até 15 dias antes da solicitação dos medicamentos;
- Relatório médico que comprove a indicação de tratamento, conforme definido no novo PCDT e no tópico III desta Nota Informativa;
- Hemograma completo, creatinina sérica, TSH e T4 livre para as terapias que incluam alfapeginterferona: realizados até três meses antes da solicitação dos medicamentos.

2. COMPROVAÇÃO DA INDICAÇÃO DE TRATAMENTO

Os exames necessários que comprovem a indicação de tratamento da hepatite C crônica são apresentados conforme a situação clínica.

- Para os casos de fibrose hepática avançada:
  - Apresentação do cálculo dos escores APRI ou FIB4, acompanhado dos resultados dos exames AST, ALT e contagem de plaquetas até três meses antes da solicitação dos medicamentos; ou
  - Elastografia hepática com resultado em kPa, em qualquer momento; ou
  - Biópsia hepática com resultado Metavir F3 ou F4, em qualquer momento.

- Para os casos de paciente com METAVIR F2 há mais de três anos:
  - Biópsia hepática com resultado em Metavir F2 há mais de três anos.

- Para coinfecção HCV/HIV:
  - Número da ficha de notificação de Aids no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

- Para os casos com evidências ecográficas sugestivas de cirrose hepática:
  - Ultrassonografia de abdome superior realizado até três meses antes da solicitação dos medicamentos;
  - Endoscopia Digestiva Alta com sinais sugestivos de cirrose hepática (varizes de esôfago), realizada em qualquer momento.

- Para manifestações extra-hepáticas com acometimento neurológico motor incapacitante, porfiria cutânea, líquen plano grave com envolvimento de mucosa, linfoma, gamopatia monoclonal, mieloma múltiplo e outras doenças hematológicas malignas, pós-transplante de fígado, insuficiência hepática, glomerulonefrite, vasculites e poliarterite nodosa, crioglobulinemia com manifestação em órgão-alvo, insuficiência renal crônica e púrpura trombocitopênica idiopática:
  - Relatório médico e exames ou documentos que comprovem a doença.

3. DISPENSAÇÃO

A dispensação deve ser individualizada e realizada, preferencialmente, por farmacêutico ou profissional tecnicamente capacitado – que deverá realizar e registrar a orientação do paciente quanto à importância da adesão ao tratamento, ao uso correto dos medicamentos e aos possíveis eventos adversos decorrentes deles.

O profissional de saúde responsável pela dispensação deve estimular o paciente a informar a ocorrência de quaisquer eventos adversos e queixas após o início da terapia. Na ocasião, devem-se registrar essas informações no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm).

A dispensação antecipada desses medicamentos – isto é, a entrega de quantidade superior ao necessário para um mês de tratamento – não é recomendada. Contudo, as unidades devem assegurar que, uma vez iniciado o tratamento, o paciente o receba de forma ininterrupta, podendo-se diminuir o intervalo entre as dispensações para até 21 dias, se necessário, para garantir a administração diária dos medicamentos.

Para as pessoas privadas de liberdade, é prevista a dispensação única do quantitativo necessário para o tratamento de 12 semanas, salvo quando os gestores optarem pela dispensação mensal. Deve-se assegurar a possibilidade de dose oral assistida para a população em situação de rua, incapaz ou em condição que impossibilite a autoadministração dos medicamentos.

Faz-se necessário, ainda, providenciar a busca ativa dos pacientes que deixarem de retirar o medicamento no período previsto. E, por fim, é necessário orientar a devolução do medicamento – à unidade de saúde na qual foi retirado – em caso de desistência ou descontinuidade do tratamento.

As Coordenações Estaduais e Distrital de Hepatites Virais são responsáveis por fornecer a lista nominal dos serviços que estejam adequados a esta Nota Informativa ao Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle de DST, AIDS e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (DDAHV/SVS/MS) contendo o nome do responsável médico e do farmacêutico de referência com telefone, e-mail e previsão do número de pacientes com indicação de tratamento nos próximos três meses.

4. PROGRAMAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DOS MEDICAMENTOS

Todos os medicamentos para tratamento da hepatite C são adquiridos e distribuídos aos estados pela Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde. As aquisições são realizadas a partir dos critérios da Portaria GM/MS nº 1.554/2013 e os dados de consumo dos estados.

Os medicamentos serão distribuídos aos almoxarifados estaduais, trimestralmente, a partir da programação encaminhada pela Assistência Farmacêutica Estadual à Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde nos prazos estabelecidos pela Portaria GM/MS nº 1.554/2013.

VI – FARMACOVIGILÂNCIA

Os novos medicamentos, ainda que indicados e utilizados corretamente, podem ocasionar eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos – embora as pesquisas atestem níveis aceitáveis de eficácia e segurança com relação a eles. Se ocorrerem, devem-se notificar os eventos adversos pelo NOTIVISA, ou para a Vigilância Sanitária estadual ou municipal.

A ANVISA possui um setor específico para receber e avaliar as notificações de reações adversas e de não efetividade terapêutica. Assim, é imprescindível a colaboração de todos para a realização da notificação formal das suspeitas de reação adversa. Para acessar o sistema, é necessário se cadastrar e selecionar a opção "profissional de saúde". Esse cadastro pode ser realizado por meio do endereço a seguir:

http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/cadastro.htm. Após o cadastro, o profissional de saúde deverá entrar na página www.anvisa.gov.br e clicar no ícone "Notificação-NOTIVISA". Ao clicar, o notificador será remetido ao *hotsite* do sistema. Após a realização do cadastro, ele poderá entrar no NOTIVISA, com o e-mail e senha cadastrados, por meio do ícone "Acesso ao Sistema".

Para realizar a notificação, o profissional deverá acessar o sistema e clicar em "Notificar". Em seguida, deve escolher a opção "Medicamento" e responder "sim" à pergunta "Houve dano à saúde?". Assim, o "Formulário de Notificação de Evento Adverso a Medicamento" será aberto para que a notificação seja realizada. A comunicação de suspeitas de reação adversa também pode ser realizada utilizando outros canais disponíveis para o atendimento ao cidadão: a central de atendimento da ANVISA (ANVISA ATENDE - 0800-642-9782) e a Ouvidoria (disponível no site da ANVISA).

VII – CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

As estratégias indicadas nesta Nota Informativa são indispensáveis aos objetivos inerentes ao novo PCDT: aumentar a taxa de cura viral; melhorar a qualidade de vida dos pacientes tratados; minimizar o impacto dos potenciais eventos adversos; e realizar o adequado monitoramento dos pacientes. Para tanto, em atenção às recomendações da CONITEC, o Ministério da Saúde reuniu todos os esforços para reduzir os preços dos medicamentos; elaborou o novo PCDT; e otimizou o uso dos sistemas de informação em saúde. Sendo assim, a participação de todos é fundamental.

Esta Nota Informativa substitui as notas técnicas publicadas anteriormente: Nota Técnica Conjunta Nº 01/2013 – DDAHV/SVS/MS e DAF/SCTIE/MS: Fluxo para dispensação dos inibidores de protease para tratamento da Hepatite Crônica C no SUS; Nota Técnica Conjunta Nº 02/2013 – DDAHV/SVS/MS e DAF/SCTIE/MS: Fluxo para dispensação da terapia tripla para tratamento da Hepatite Crônica C no SUS.

Brasília, 20 de agosto de 2015.

FÁBIO MESQUITA
Diretor
Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle de DST, AIDS e Hepatites Virais
DDAHV/SVS/MS

RODRIGO FERNANDES ALEXANDRE
Diretor Substituto
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
DAF/SCTIE/MS

CLARICE PETRAMALE
Diretora
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
DGITS/SCTIE/MS

MARIA EUGÊNIA CURY
Gerente Geral
Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária
GGMON/SUCOM/ANVISA

EDUARDO HAGE CARMO
Superintendente
Superintendência de Controle, Fiscalização e Monitoramento
SUCOM/ANVISA