

Recomandari ale Comisiei de Experti ARSF privind tratamentul infectiei VHC

Impactul biologic si social al infectiei VHC ramane ridicat in lumea intreaga. In zonele geografice cu prevalenta crescuta peste 3%, costurile ingrijirii bolnavilor cu infectie VHC genereaza cheltuieli remarcabile. In Romania prevalenta VHC este de 5.6% cu o incidenta a infectiei in crestere datorita absentei unui vaccin eficace pe plan mondial. Riscul cirozei hepatice si a cancerului hepatic la pacientii infectati VHC este ridicat, infectia VHC fiind in Europa principala cauza de cancer hepatic si indicatie de transplant hepatic. Studii cost-eficienta au aratat ca eradicarea infectiei VHC prin tratament antiviral este posibila si justificata financiar avand in vedere posibilitatea prevenirii cirozei si a cancerului hepatic.

Eficienta tratamentului infectiei VHC a crescut remarcabil in ultimii 5 ani astfel incat noile molecule pot eradica infectia VHC cu o probabilitate de 98-100%. (vezi Anexa 1). Eradicarea infectiei VHC conduce la vindecarea si recuperarea bolnavilor cu hepatita cronica VHC cu posibilitatea reinsertiei sociale a acestora in marea majoritate a cazurilor. In acelasi timp eradicarea infectiei VHC previne aparitia cirozei sau a cancerului hepatic, boli cu costuri sociale si mortalitate ridicata.

Ghidurile terapeutice AASLD si EASL actualizeaza la fiecare 2-3 ani recomandarile terapeutice anterioare. Recomandarile expertilor iau in considerare numai datele studiilor clinice publicate sau comunicate la Congresele AASLD si EASL si validate de Comisii de Experti. Utilizarea noilor molecule cu actiune directa antivirala trebuie facute exclusiv in cadrul indicatiilor stabilite de FDA sau/si EMEA. Asociatiile medicale de profil pot imbunatati recomandarile ghidurilor pornind de la particularitatile regionale epidemiologice si de la resursele bugetare de care dispun Casele Nationale de Asigurari de Sanatate. Acolo unde

exista mai multe variante terapeutice cu costuri diferite se tine seama de bugetul si resursele financiare a Caselor Nationale de Asigurari de Sanatate, recomandarile expertilor prioritizand efectele terapeutice si costurile. Optimizarea tratamentului se face prin personalizarea acestuia, medicii cu drept de prescriere alegand pentru fiecare caz in parte dintre mai multe variante terapeutice propuse pe aceea cu cel mai bun randament terapeutic si mai putine efecte adverse.

Pacientii cu infectiei VHC vor fi grupati in pacienti cu **infectie acuta** si cu **infectie cronica**. Pacientii cu **infectie cronica** se sub-impart in categoria de pacienti **fara tratament anterior, pacienti cu tratament anterior si esec terapeutic (recaderi, non-responderi)** precum si in subgrupele pacienti cu **ciroza hepatica** si pacienti cu **stari comorbide asociate (categorii speciale de bolnavi)**: pacienti in pre si post transplant, pacienti cu co-infectii HIV sau/si VHB, pacienti cu insuficienta renala cronica in programe de dializa.

Pacienti genotip 1b

Fara tratament anterior	IFN+Riba pentru pacientii cu I128b CC	3 luni pacienti cu RVR
(vezi Anexa 3 pentru detalii)		12 luni pacienti fara RVR
	IFN+Riba+Sofosbuvir 12 sapt	RVS 80% (Neutrino)
	Sofosbuvir+Daclatasvir 12 sapt	RVS 100% (NEJM)
	Sofosbuvir + Simeprevir 12 sapt	RVS 100% (COSMOS)
Recaderi	Sofosbuvir + Simeprevir 12 sapt	RVS 100% (COSMOS)
(vezi Anexa 3 pentru detalii)	Sofosbuvir+Daclatasvir 24 sapt	RVS 100% (NEJM)
	Sofosbuvir+Daclatasvir + ribavirina 12 sapt	RVS 100% (NEJM)
Non-responderi	Sofosbuvir + Simeprevir 12 sapt	RVS 100% (COSMOS)
(vezi Anexa 3 pentru detalii)	Sofosbuvir+Daclatasvir 24 sapt	RVS 100% (NEJM)
	Sofosbuvir+Daclatasvir + ribavirina 12 sapt	RVS 100% (NEJM)
Pacienti cu genotip 1b cu esec terapeutic la tripla terapie cu Telaprevir sau	Sofosbuvir + Daclatasvir 24 sapt	RVS 100 (NEJM)

Boceprevir		
	VIEKIRAX®(ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) + EXVIERA® (dasabuvir)	RVS 95-100%

Monitorizarea tratamentului se va face conform anexei 4. Sunt precizate criteriile de reducere si criteriile de oprire a tratamentului. Deasemenea sunt precizate si criteriile de evaluare a raspunsului terapeutic: cu raspuns terapeutic sustinut, cu raspuns terapeutic partial, cu recadere si fara raspuns terapeutic.

CIROZA HEPATICA COMPENSATA

Pacientii cu fibroza avansata F3 si cu ciroza hepatica compensata F4 trebuie prioritizati pentru initierea terapiei antivirale, intrucat obtinerea unui raspuns virusologic sustinut la acesti pacienti conduce la o scadere semnificativa a decompensarilor clinice si a incidentei carcinomului hepatocelular (evidenta de grad ridicat).

Utilizarea inhibitorilor de proteaza (IP) de generatia a doua necesita determinarea genotipului VHC, inclusiv pentru a diferentia intre subtipurile 1a si 1b. Subiectii cu VHC genotip 1a vor fi testati pentru identificarea mutantului Q8aK care este rezistenta la simeprevir.

Pacienti cu boala hepatica bine compensata si fara contraindicii de IFN se recomanda una din urmatoarele scheme terapeutice:

- Peg-IFN + Ribavirina + Sofosbuvir, cu o durata de 12 saptamani;
- Peg-IFN + Ribavirina + Simeprevir, cu o durata de 12 saptamani. Dupa aceste prime 12 saptamani de tripla terapie se va continua tratamentul cu inca 12 saptamani de tratament cu Peg-IFN + Ribavirina in cazul pacientilor naivi terapeutic sau cu recadere sau cu inca 36 saptamani de tratament cu Peg-IFN + Ribavirina in cazul pacientilor cu raspuns partial sau non-responsivi.

Tratamentul se intrerupe daca valorile RNA-VHC se mentin la valori de peste 25 UI/ml la saptamanile 4, 12 sau 24 de tratament. **Aceasta schema este nerecomandata in cazul pacientilor cu genotip 1a si cu polimorfism Q80K;**

- Peg-IFN + Ribavirina + Daclatasvir, cu o durata de 12 saptamani. *Daca nu se obtine* RNA-VHC < 25 UI/ml la saptamana 4 si nedetectabil la saptamana 10 de tratament, se va continua tripla terapie inca 12 saptamani. *Daca se obtine* RNA-VHC < 25 UI/ml la saptamana 4 si nedetectabil la saptamana 10 de tratament, se va continua tratament doar cu Peg-IFN + Ribavirina inca 12 saptamani. **Aceasta schema este nerecomandata in cazul pacientilor cu genotip 1a;**
- Peg-IFN + Ribavirina timp de 4 saptamani, urmate de inca 44 saptamani de tratament cu Peg-IFN + Ribavirina + Boceprevir. Se vor aplica aceleasi reguli de oprire a terapiei ca in cazul hepatitei cronice;
- Peg-IFN + Ribavirina + Telaprevir timp de 12 saptamani, urmate de inca 36 saptamani de tratament cu Peg-IFN + Ribavirina. Se vor aplica aceleasi reguli de oprire a terapiei ca in cazul hepatitei cronice.
- VIEKIRAX® (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tablete) + EXVIERA® (dasabuvir tablete)

Pacienti care au contraindicii la IFN sau care nu tolereaza IFN vor fi tratati cu una din urmatoarele scheme terapeutice:

- Sofosbuvir + Simeprevir + Ribavirina, cu o durata de 24 saptamani;
- Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina, cu o durata de 12 saptamani in cazul pacientilor naivi terapeutic sau 24 saptamani la pacientii anterior tratati;

- Ledipasvir/Sofosbuvir, cu o durata de 12 saptamani in cazul pacientilor naivi terapeutic sau 24 saptamani in cazul pacientilor anterior tratati cu Peg-IFN + Ribavirina cu sau fara Boceprevir sau Telaprevir;
- Sofosbuvir + Ribavirina, cu o durata de 24 saptamani. **Aceasta schema terapeutică se recomanda doar in lipsa altor optiuni terapeutice la pacienti la care nu se poate administra IFN.**

Pacienti cu ciroza hepatica clasa Child-Pugh A aflati pe lista de asteptare pentru transplant hepatic, cu sau fara HCC

La aceasta categorie de pacienti se recomanda una din urmatoarele scheme terapeutice:

- Sofosbuvir + Ribavirina pana in momentul efectuării transplantului hepatic;
- Peg-IFN + Ribavirina + Sofosbuvir, cu o durata de 12 saptamani.

CIROZA HEPATICA DECOMPENSATA (clasa Child-Pugh B sau C)

Pot fi luati in considerare pentru initierea terapiei antivirale pacientii cu ciroza hepatica decompensata (clasa Child-Pugh B sau C) aflati pe lista de asteptare pentru transplant hepatic. Acesti pacienti trebuie monitorizati in centre cu inalta expertiza. La aceasta categorie de pacienti se recomanda una din urmatoarele scheme terapeutice:

- Sofosbuvir + Ribvirina pana in momentul efectuării transplantului hepatic;
- Sofosbuvir + Ribvirina + Daclatasvir pana in momentul efectuării transplantului hepatic;
- Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina (initial 600 mg/zi) timp de 12 saptamani;
- Ledipasvir/Sofosbuvir timp de 24 saptamani (in cazul in care nu se poate administra Ribavirina).

- VIEKIRAX® (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tablete) + EXVIERA® (dasabuvir tablete)

Pacienti cu infectie VHC recurenta post-transplant hepatic

La pacientii cu infectie recurenta VHC post-transplant hepatic se recomanda una din urmatoarele scheme terapeutice:

- Sofosbuvir + Simepevir + Ribavirina, cu o durata de 12-24 saptamani;
- Sofosbuvir + Simepevir + Daclatasvir, cu o durata de 12-24 saptamani;
- Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina, cu o durata de 12 saptamani;
- Ledipasvir/Sofosbuvir, cu o durata de 24 saptamani (in cazul in care nu se poate administra Ribavirina).
- VIEKIRAX® (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tablete) + EXVIERA® (dasabuvir tablete)

Pacienti aflati in hemodializa

Datorita faptului ca datele sunt limitate privind utilizarea antiviralelor directe in caz de clearance la creatinina < 30 ml/min sau la pacientii hemodializati, nu se pot formula recomandari privind administrarea acestor medicamente la aceasta categorie de pacienti.

In aceste conditii, la pacientii aflati in hemodializa se recomanda urmatoarea schema terapeutica:

- Peg-IFN α 2a 135 microgr/saptamana timp de 48 saptamani. In functie de tolerabilitate, se poate asocia Ribavirina in doza de 200 mg/zi sau 200 mg la 2 zile sau 200 mg x 3/saptamana dupa sedintele de dializa.

Pacienti cu coinfectie VHB+VHC

La pacienti cu co-infecție VHB+VHC se vor determina atât DNA-VHB cât și RNA-VHC.

- în cazul în care predomină replicarea VHC, pacienții vor fi tratați și urmăriți ca în cazul mono-infecției VHC;
- în cazul în care predomină replicarea VHB, la tratamentul anti-VHC se va adăuga un analog nucleozidic/nucleotidic.