



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Axa prioritară: Incluziune socială și combaterea sărăciei

Operațiunea: Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlu: „Optimizarea prevenției și tratamentului Hepatitelor cronice B și C prin creșterea competențelor personalului medical din România”

Contract: POCU 91/4/8/106781

Cismaru Cristina Mihaela

Hepatita cronică cu virusul hepatitei C, abordare terapeutică: DAA

Nu se mai recomandă terapia bazată pe interferon.

Terapia recomandată este cea cu DAA.

Contraindicațiile alte terapii cu DAA sunt:

- utilizarea concomitentă a unor medicamente care sunt metabolizate prin citocromul P450 (carbamazepină și fenitoină), datorită riscului de reducere a nivelurilor serice ale DAA și de eșec terapeutic (recomandare I A)
- terapia cirozei B sau C decompensată, cu inhibitori de protează NS3-4A (terminație – previr): Grazoprevir, Glecaprevir, Volixaprevir și Paritaprevir, precum și combinațiile lor (ex: Paritaprevir combinat cu Ritonavir, Ombitasvir și Dasabuvir), datorită riscului de toxicitate hepatică (I A)
- utilizarea sofosbuvirului la pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR <30 ml/min/1.73 m²), se recomandă doar dacă nu există alternative terapeutice eficiente (IB)

(Recommendations on Treatment of Hepatitis C, European Association for the Study of the Liver. *EASL. J Hepatol*, 2018).

- gravitatea
- vârsta sub 12 ani; se temporizează medicația antivirală cu DAA, până la 12 ani și greutatea de minimum 35 kg

(World Health Organisation, Guidelines for the care and treatment of person diagnosed with chronic hepatitis C virus infection, July 2018)

Nu se recomandă teste de rezistență antivirală la DAA anterior începerii terapiei.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Care sunt DAA utilizate in prezent?

Sunt 13 DAA, din 4 clase aprobate din cursul lunii mai 2018, de autoritatile de control ale medicamentelor americana: FDA (Food and Drug Administration) si europeana EMA (European Medicines Agency). (World Health Organisation, Guidelines for the care and treatment of person diagnosed with chronic hepatitis C virus infection, July 2018)

NS3/4A inhibitori de proteaza	NS5A inhibitori	NS5B inhibitor de polimeraza (analog nucleotidic)	NS5B inhibitor de polimeraza (analog non-nucleozidic)
GLECAPREVIR	DACLATASVIR	SOFOSBUVIR	DASABUVIR
VOXILAPREVIR	VELPATASVIR		
GRAZOPREVIR	LEDIPASVIR		
PARITAPREVIR	OMBITASVIR		
SIMEPREVIR	PIBRENTASVIR		
	ELBASVIR		

Inhibitorii de proteaza NS3/4, au efect antiviral direct, au acoperire genotipica limitata si bariera genetica joasa.

Inhibitorii de polimeraza virala NS5A, au potenta ridicata, acoperire pangenotipica in asociere cu alte molecule, bariera de rezistenta joasa.

Inhibitorii de polimeraza NS5B tip analog nucleotidic au potenta intermediara, acoperire pangenotipica si bariera de rezistenta inalta, iar cei non-nucleotidici sunt cu potenta intermediara, acoperire genotipica partiala si bariera de rezistenta joasa.

Desi ideala este genotiparea (tipul 1...6) si subtiparea (1a sau 1b) VHC anterior initerii terapiei cu DAA, pentru stabilirea pe langa terapia eficienta si a duratei corecte a terapiei, in numeroase circumstante aceasta nu se poate realiza: cand nu este disponibila – tari cu status socio-economic precar, cand costul acesteia depaseste costul terapiei hepatitei cronice, cand se doreste simplificarea terapiei, cu scopul de a o face mai accesibila. (Recommendations on Treatment of Hepatitis C, European Association for the Study of the Liver. EASL. *J Hepatol*, 2018)

In aceste circumstante ideala este terapia pangenotipica.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Se numesc **pangenotipice, combinatiile DAA** care au eficienta pe toate cele 6 genotipuri majore de VHC (rata de vindecare de 95-97%). Organizatia Mondiala a Sanatatii recomanda terapia adultilor peste 18 ani, cu medicatie pangenotipica. (World Health Organisation, Guidelines for the care and treatment of person diagnosed with chronic hepatitis C virus infection, July 2018)

Combinatiile pangenotipice sunt:

Sofosbuvir/Velpatasvir (1tb=400mg/100mg), combinatie aprobata in 2016 atat de FDA, cat si de EMA. Au eficienta buna pe pe genotipurile 1-6, persoanele cu ciroza compensata sau decompensata, infectie combinata VHC si HIV si pacientii cu terapie substitutiva opioida (ex. metadona). Doza zilnica este de 1 tableta.

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (1tb=400mg/100mg/100mg), utilizata in retratamentul hepatitei cronice C, in cazul esecului terapeutic cu alte combinatii de DAA, dar in unele scheme terapeutice se recomanda si pentru pacientii cu infectie cronica VHC, naivi (netratati anterior). Doza zilnica este de 1 tableta.

Glecaprevir/Pibrentasvir (1tb=100mg/40mg), combinatie aprobata in 2017, eficienta pe genotipurile 1-6, recomandata in ciroza compensata, insuficienta renala si boala renala cronica avansata. Este contraindicata in ciroza decompensata Child-Pough clasa C. Doza zilnica este de 3 tablete, o data/zi.

Sofosbuvir/Daclatasvir, aprobate in combinatie din 2014, eficienta pe genotipurile 1-4, conform ultimelor studii si pe genotipurile 5 si 6, (Sann K, et al., 2018), recomandat in ciroza hepatica decompensata, recipientii de grefa hepatica, cei cu coinfectie VHC si HIV.

In perspectiva combinatia pangenotipica **sofosbuvir/ravidasvir** (ravidasvir este NS5A inhibitor, eficient pe genotipul 4), se pare ca fi recomandarea pentru populatia pediatrica (sub 18 ani: copii si adolescenti). (Andrieux-Meyer I, et al, 2018, World Health Organisation, Guidelines for the care and treatment of person diagnosed with chronic hepatitis C virus infection, July 2018)

Durata terapiei este intre 8 si 12, in mod particular 12-16 saptamani.

Principalele **reactii adverse** sunt: gretata, diareea, fatigabilitatea si cefaleea.

Se impune verificarea **interactiunilor medicamentoase** cu oricare alte medicamente din terapia afectiunilor asociate ale pacientului si avizarea sau modificarea terapiei acestor afectiuni pe durata terapiei hepatitei C, daca interactiunile medicamentoase cu DAA o impun.

Sunt contraindicate suplimentele pe baza de plante medicinale, in special cele din sunatoare (St. John's wort), datorita reducerii nivelelor serice de DAA, prin utilizarea aceluiasi substrat de transport, care are actiune inductoare asupra metabolizarii DAA. Contraceptivele pe baza de



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

estrogeni, sunt interzise datorita riscului de hepatotoxicitate augmentat, fiind permise cele pe baza de progesteron.

Nu exista teste standardizate de **rezistenta** pentru medicatia DAA prezenta; exista nu numar redus de laboratoare in Europa care studiaza problema rezistentei HCV la DAA, in plus exista dificultati tehnice in studierea rezistentei in special pentru genotipul 1 si 4. In consecinta nu se recomanda teste de rezistenta anterior initierii terapiei cu DAA. Alegerea terapiei de prima linie se recomanda a se efectua conform ghidurilor de terapie pentru hepatita cronica C, ale Europei: EASL. (Recommendations on Treatment of Hepatitis C, European Association for the Study of the Liver. *EASL. J Hepatol*, 2018)

Conform **Recommendations on Treatment of Hepatitis C, European Association for the Study of the Liver. *EASL. J Hepatol*, 2018**

Terapia pacientilor naivi (netratati anterior) sau experimentati (tratati anterior cu combinatii de interferon alfa standard sau pegilat, ribavirina sau sofosbuvir), cu sau fara ciroza compensata Child- Pough A, recomandat in functie de genotip si subtip

Genotype	Pangenotypic regimens			Genotype-specific regimens		
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
Genotype 1a	Yes	Yes	No*	Yes ^a	Yes ^b	No
Genotype 1b	Yes	Yes	No*	Yes	Yes	Yes
Genotype 2	Yes	Yes	No*	No	No	No
Genotype 3	Yes ^c	Yes	Yes ^d	No	No	No
Genotype 4	Yes	Yes	No*	Yes ^a	Yes ^e	No
Genotype 5	Yes	Yes	No*	Yes ^a	No	No
Genotype 6	Yes	Yes	No*	Yes ^a	No	No

DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; IFN, interferon; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

* combinatia de trei medicamente, este efecienta, dar mai putin utilizata avand in vedere eficienta similara a combinatiei de doua medicamente

^a terapia pacientilor naivi fara ciroza sau cu ciroza compensata Child-Pugh A

^b terapia pacientilor naivi si experimentati fara ciroza sau cu ciroza compensata Child-Pugh A, cu ARN VHC $\leq 800,000$ IU/ml (5.9 Log_{10} IU/ml)

^c terapia pacientilor naivi si experimentati fara ciroza



UNIUNEA EUROPEANĂ

Instrumente Structurale
2014-2020

^d terapia pacientilor naivi si experimentati cu ciroza compensata Child-Pugh A

^e terapia pacientilor naivi fara ciroza sau cu ciroza compensata Child-Pugh A, cu ARN VHC $\leq 800,000$ IU/ml (5.9 Log_{10} IU/ml).

Conform Recommendations on Treatment of Hepatitis C, European Association for the Study of the Liver. EASL. J Hepatol, 2018.

Terapia recomandata pacientilor cu hepatita cronica C monoinfectie sau coinfectie HIV, fara ciroza, neexperimentati (naivi, netratati anterior) sau pretratati cu interferon si ribavirina, dar netratati cu DAA

Patients	Prior treatment experience	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	12 wk (HCV RNA $\leq 800,000$ IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	12 wk (HCV RNA $\leq 800,000$ IU/ml)	No
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
Genotype 2	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 3	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA $\leq 800,000$ IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 5	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 6	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.



UNIUNEA EUROPEANĂ

Instrumente Structurale
2014-2020**Conform Recommendations on Treatment of Hepatitis C, European Association for the Study of the Liver. *EASL. J Hepatol*, 2018.****Terapia recomandata pacientilor cu hepatita cronica C monoinfectie sau coinfectie HIV, cu ciroza compensata Child-Pough A, neexperimentati (naivi, netratati anterior) sau pretratati cu interferon si ribavirina, dar netratati cu DAA**

Patients	Prior treatment experience	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA \leq 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	12 wk (HCV RNA \leq 800,000 IU/ml)	No
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
Genotype 2	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 3	Treatment-naïve	No	12 wk	12 wk	No	No	No
	Treatment-experienced	No	16 wk	12 wk	No	No	No
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA \leq 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 5	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 6	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Se recomanda sa se prioritizeze in terapia hepatitei cronice C pacientii cu scor METAVIR F2, F3 sau ciroza F4, inclusiv ciroza decompensata, cei cu manifestari extrahepatice ale bolii: vasculite- crioglobulinemia, nefropatia indusa de VHC, limfoame non-Hodgkin, cei cu recurenta bolii post transplant hepatic, cei cu risc de agravare a bolii hepatice prin comorbiditati: DZ (diabet zaharat), coinfectie cu virusul hepatitic B (VHB), alte transplantate decat hepatic, femei cu hepatita cronica C, potientiale mame. Pacientii cu ciroza decompensata si indicatie de transplant hepatic (scor MELD \geq 18-20), pot beneficia de terapie cand durata estimata pana la transplant este de peste 6 luni, altfel terapia cu DAA se initiaza post transplant hepatic. (Recommendations on Treatment of Hepatitis C, European Association for the Study of the Liver. *EASL. J Hepatol*, 2018)

Se considera ca reprezinta factori de risc acceleratori de progresie ai fibrozei hepatice si de agravare a bolii prin decompensare si evolutie spre hepatocarcinom: consumul de alcool, sexul masculin, steatohepatita nonalcoolica, genotipul 3, coinfectia cu VHB, sau HIV, varsta avansata, motiv pentru care se impune monitorizarea atenta a hepatitei cronice in aceste situatii. (Making a Decision on When to Initiate HCV Therapy, www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-treatment/treatment-initiation-decision/core-concept/all, 2018)

Bibliografie

- Andrieux-Meyer I, et al. Abstract LBP-032. Presented at: International Liver Congress; Apr. 11-15, 2018; Paris, France
- GamalEsmat, TamerElbaz, MaissaEl Raziky, Effectiveness of ravidasvir plus sofosbuvir in interferon-naïve and treated patients with chronic hepatitis C genotype-4., *Journal of Hepatology*, Volume 68, Issue 1, January 2018, Pages 53-62
- Making a Decision on When to Initiate HCV Therapy, www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-treatment/treatment-initiation-decision/core-concept/all, 2018



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

- Recommendations on Treatment of Hepatitis C, European Association for the Study of the Liver. *EASL. J Hepatol*, 2018
- Sann K, et al. Real-world effectiveness and safety of daclatasvir/sofosbuvir, with or without ribavirin among genotype 5 and 6 hepatitis C virus patients. American Association for the Study of Liver Diseases The Liver Meeting; Washington, DC. *Hepatology*;2017[AbstractLB-16] <http://liverlearning.aasld.org/aasld/2017>)
- World Health Organisation, Guidelines for the care and treatment of person diagnosed with chronic hepatitis C virus infection, July 2018