

**Protocolul terapeutic corespunzător: DCI Ombitasvirum + Paritaprevirum +  
Ritonavirum + DCI Dasabuvirum**

aprobat prin Ordinul MS/CNAS nr 1379/1023/2015 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008

**„DCI:((OMBITASVIRUM+PARITAPREVIRUM+RITONAVIRUM) +DASABUVIRUM**

**I. Pacienții cu fibroză hepatică severă: F4- Cirozele hepatice HCV compensate (Child A)**

**1. Genotipul 1b**

**a) Pacienți fără tratament antiviral anterior (pacienți “naivi”)**

**A. Criterii de includere:**

- Fibroza F4 (Metavir) determinată prin:
  - Puncție biopsie hepatică (PBH) sau
  - Fibromax
- ARN-VHC cantitativ-indiferent de valoare (determinarea ARN-VHC cantitativ se va realiza prin metode a căror sensibilitate este de minimum 15 UI/ml).
- Transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare
- Hemograma: la valori ale hemoglobinei sub 10mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirină sau chiar renunțarea la Ribavirină (dacă anemia se agravează sub tratament)
- Creatinina serică: Insuficiența renală nu contraindică tratamentul ci impune o urmărire atentă.
- Albumina serică
- Bilirubina
- INR
- Alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom.
- Ecografia abdominală (diagnosticul diferențial al nodulilor hepatici va impune și ecografia cu contrast, CT și/sau IRM)
- Test de sarcină negativ pentru femeile la vârsta fertilă

- Documente medicale care să ateste ciroza compensată (Child-Pugh A- scor 5-6 puncte) (lipsa ascitei, encefalopatiei hepatice, icterului, HDS)

## B. Tratament

**Posologie:** Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 cpr dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 cpr dimineața și 1 cpr seara cu alimente. Se asociază Ribavirina în dozele: 1000 mg/zi la greutate corporală < 75kg și 1200 mg/zi la pacienții cu greutate > 75 kg.

**Durata tratamentului:** 12 săptămâni

## C. Monitorizarea tratamentului :

- În prima lună hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei)
- În săptămâna 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC-cantitativ
- După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ
- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (ex : ascita, encefalopatia portală etc) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor

## D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:

- *Răspuns viral* la tratament: ARN VHC- nedetectabil la sfârșitul tratamentului
- *Răspuns viral susținut:* ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

## Tratament fără obținerea rezultatului medical:

- *Eșec terapeutic:* ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului
- *Recădere* ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului

## E. Contraindicații:

- *Cirozele decompensate* (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B și C > 6 puncte)
- *Cirozele hepatice cu noduli displazici*
- *Cirozele hepatice cu componentă etanolică* dacă pacientul nu este în abțință de cel puțin 3 luni
- La pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:
  - ✓ Substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină,

atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor

✓ Inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (*Hipericum perforatum*)

✓ Inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan

✓ Inhibitor CYP2C8: gemfibrozil

• Medicamentele care, în conformitate cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului, diminuează sau împiedică obținerea rezultatului medical.

## F.Prescriptori

Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Sibiu, Oradea, Târgu Mureș, Timișoara și medicii din specialitatea boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Iași, Timișoara.

**b) Pacienții cu tratament antiviral anterior standard (Interferon Pegilat alfa 2a sau alfa 2b plus Ribavirină)-Pacienți “experimentați”- cu fibroză severă-F4-Ciroze hepatice compensate (Child A)**

### A.Criterii de includere:

- Pacienții care au făcut tratament anterior cu Interferon pegilat + Ribavirină și care au avut:
  - *lipsa de răspuns primar* (tratament întrerupt la 3 luni datorită scăderii cu mai puțin de 2 log<sub>10</sub> a ARN VHC)
  - *răspuns parțial* ARN VHC detectabil la 6 luni de la începerea tratamentului)
  - *pierderea răspunsului viral* (pozitivarea ARN VHC în cursul tratamentului “breakthrough”) și
  - *recăderea* (pozitivarea ARN VHC după ce s-a obținut răspunsul viral sau viral susținut.
- Fibroza F4 (Metavir) determinată prin:
  - Puncție biopsie hepatică (PBH) sau
  - Fibromax
- ARN-VHC cantitativ-indiferent de valoare.
- Transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare
- Hemograma: la valori ale Hemoglobinei sub 10mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirină sau chiar renunțarea la Ribavirină (dacă anemia se agravează sub tratament)

- Creatinina serică: Insuficiența renală nu contraindică tratamentul ci impune o urmărire atentă.
- Albumina serică
- Bilirubina
- INR
- Alfa-fetoproteina . Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom
- Ecografia abdominală (diagnosticul diferențial al nodulilor hepatici va impune și ecografia cu contrast, CT și/sau IRM)
- Test de sarcină negativ pentru femeile la vârsta fertilă
- Documente medicale care să ateste ciroza compensată (Child-Pugh A- scor 5-6 puncte) (lipsa ascitei, encefalopatiei hepatice, icterului, HDS)

### **B.Tratament**

**Posologie:** Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 cpr dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 cpr dimineața și 1 cpr seara cu alimente. Se asociază Ribavirina în dozele: 1000 mg/zi la greutate corporală < 75kg și 1200 mg/zi la pacienții cu greutate > 75 kg.

**Durata tratamentului:** 12 săptămâni

### **C.Monitorizarea tratamentului :**

- În prima lună hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei)
- În săptămâna 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC-cantitativ
- După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ
- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (ex : ascita, encefalopatia portală etc) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor

### **D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:**

- *Răspuns viral* la tratament: ARN\_VHC- nedetectabil la sfârșitul tratamentului
- *Răspuns viral susținut:* ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

### **Tratament fără obținerea rezultatului medical:**

- *Eșec terapeutic:* ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului
- *Recădere* ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului

### **E.Contraindicații:**

- Cirozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestiva: Child-Pugh B și C, scor > 6 puncte)
  - Cirozele hepatice cu noduli displazici
    - Cirozele hepatice cu componentă etanolică dacă pacientul nu este în abținere de cel puțin 3 luni
    - La pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:
      - ✓ Substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor
      - ✓ Inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (*Hipericum perforatum*)
      - ✓ Inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan
      - ✓ Inhibitor CYP2C8: gemfibrozil
- Medicamentele care, în conformitate cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului, diminuează sau împiedică obținerea rezultatului medical.

## F.Prescriptori

Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Sibiu, Oradea, Târgu Mureș, Timișoara și medicii din specialitatea boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Iași, Timișoara.

### c) Coinfecția VHC+ VHB (virusul hepatitei B)

#### A.Criterii de includere:

- Pacienții cu fibroză severă F4 (ciroza hepatică) care au dublă infecție virală și VHC este virusul replicativ
- Infecția cu VHB să fie controlată de tratament sau să nu necesite tratament HBV (DNA < 2000U/ml)
- Fibroză F4 (Metavir) determinată prin:
  - Puncție biopsie hepatică (PBH) sau
  - Fibromax
- ARN-VHC cantitativ-indiferent de valoare.
- Transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare

- Hemograma: la valori ale Hemoglobinei sub 10mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirină sau chiar renunțarea la Ribavirină (dacă anemia se agravează sub tratament)
- Creatinina serică: Insuficiența renală nu contraindică tratamentul ci impune o urmarire atentă.
- Albumina serică
- Bilirubina
- INR
- Alfa-fetoproteina . Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom
- Ecografia abdominală (diagnosticul diferențial al nodulilor hepatici va impune și ecografia cu contrast, CT si sau IRM)
- Test de sarcină negativ pentru femeile la varsta fertila
- Documente medicale care sa ateste ciroza compensata (Child-Pugh A- scor 5-6 puncte) : lipsa ascitei,encefalopatiei hepatice,icterului, HDS.

## **B.Tratament**

**Posologie:** Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 cpr dimineata cu alimente, Dasabuvirum 1 cpr dimineata si 1 cpr seara cu alimente. Se asociaza Ribavirina in dozele: 1000mg/ zi la greutate corporala < 75kg si 1200 mg/zi la pacientii cu greutate > 75 kg.

**Durata tratamentului:** 12 saptamani

## **C.Monitorizarea tratamentului :**

- In prima luna hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei)
- In saptamana 12-a se determina ALT, AST, ARN-VHC-cantitativ
- Dupa 12 saptamani de la incheierea tratamentului se determina din nou viremia cantitativa
- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (ex : ascita, encefalopatia portală etc) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor

## **D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:**

- *Raspuns viral* la tratament: ARN\_VHC- nedectabil la sfarsitul tratamentului
- *Raspuns viral sustinut:* ARN-VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului si la 12 saptamani de la terminarea tratamentului

## **Tratament fără obținerea rezultatului medical:**

- *Esec terapeutic:* ARN-VHC detectabil la sfarsitul tratamentului

- *Recadere* ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentului dar detectabil la 12 saptamani dupa terminarea tratamentului

#### **E. Contraindicatii:**

- Cirozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestiva: Child-Pugh B și C, scor > 6 puncte)
- Cirozele hepatice cu noduli displazici
- Cirozele hepatice cu componenta etanolică dacă pacientul nu este în abținerea de cel puțin 3 luni
- La pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:
  - ✓ Substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor
  - ✓ Inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (*Hipericum perforatum*)
  - ✓ Inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan
  - ✓ Inhibitor CYP2C8: gemfibrozil
- Medicamentele care, în conformitate cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului, diminuează sau împiedică obținerea rezultatului medical.

#### **F. Prescriptori**

Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Sibiu, Oradea, Târgu Mureș, Timișoara și medicii din specialitatea boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Iași, Timișoara

#### **d) Tratamentul coinfectiei VHC-HIV**

##### **A. Criterii de includere:**

- pacienții cu fibroza severă F4 (ciroza hepatică) care au dubla infecție virală VHC și HIV
- Fibroza F4 (Metavir) determinată prin:
  - Punctie biopsie hepatică (PBH) sau

- Fibromax
- ARN-VHC cantitativ-indiferent de valoare.
- HIV RNA < 50 copii/ml sub terapie ARV de minim 3 luni, si compatibila ca interactiuni medicamentoase
- Transaminazele serice (ALT,AST) indiferent de valoare
- Hemograma: la valori ale Hemoglobinei sub 10mg/dl se va lua in considerare reducerea dozelor de Ribavirina sau chiar renuntarea la Ribavirina (daca anemia se agraveaza sub tratament)
- Creatinina serica: Insuficienta renala nu contraindica tratamentul ci impune o urmarire atenta.
- Albumina serica
- Bilirubina
- INR
- Alfa-fetoproteina . Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom
- Ecografia abdominal(diagnosticul diferential al nodulilor hepatici va impune si ecografia cu contrast, CT si sau IRM)
- Test de sarcina negativ pentru femeile la varsta fertila
- Test de droguri negative –urina sau ser
- Documente medicale care sa ateste ciroza compensata (Child-Pugh A- scor 5-6 puncte)(lipsa ascitei,encefalopatiei hepatice,icterului, HDS)

## **B.Tratament**

**Posologie:** Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 cpr dimineata cu alimente, Dasabuvirum 1 cpr dimineata si 1 cpr seara cu alimente. Se asociaza Ribavirina in dozele: 1000mg/ zi la greutate corporala < 75kg si 1200 mg/zi la pacientii cu greutate > 75 kg.

**Durata tratamentului:** 12 saptamani

### **A. Monitorizarea tratamentului :**

- In prima luna hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei)
- In saptamana 12-a se determina ALT, AST, ARN-VHC-cantitativ
- Dupa 12 saptamani de la incheierea tratamentului se determina din nou ARN-VHC cantitativ
- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (ex : ascita, encefalopatia portală etc) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor

### **D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:**

- *Raspuns viral* la tratament: ARN\_VHC- nedetectabil la sfarsitul tratamentului
- *Raspuns viral sustinut*: ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentului si la 12 saptamani de la terminarea tratamentului

#### **Tratament fără obținerea rezultatului medical:**

- *Esec terapeutic*: ARN-VHC detectabil la sfarsitul tratamentului
- *Recadere* ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentului dar detectabil la 12 saptamani dupa terminarea tratamentului

#### **E. Contraindicatii:**

- Pacienții infectați concomitent cu HIV fără tratament antiretroviral de supresie
- Cirozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestiva: Child-Pugh B și C, scor > 6 puncte)
- Cirozele hepatice cu noduli displazici
- Cirozele hepatice cu componenta etanolică dacă pacientul nu este în abținerea de cel puțin 3 luni
- La pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:

✓ Substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor

✓ Inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (*Hipericum perforatum*)

✓ Inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan

✓ Inhibitor CYP2C8: gemfibrozil

- Medicamentele care, în conformitate cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului, diminuează sau împiedică obținerea rezultatului medical.

#### **F. Atenționări speciale**

- Medicamente contraindicate în ARV în asociere cu (Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum) + Dasabuvirum + Ribavirina: Indinavir, Saquinavir, Lopinavir, Tipranavir, Telzir, Efavirenz, Etravirina, Nevirapina, DDI,
- La administrarea IP- Atazanavir sau Darunavir, nu se va mai asocia ritonavir.
- Expunerea la raltegravir crește semnificativ (de 2 ori)

- Expunerea la rilpivirină crește semnificativ (de 3 ori)
- Verificarea întregii asocieri de medicamentoase în ceea ce privește interacțiunile

## G.Prescriptori

Medici din specialitatea boli infecțioase din centrele regionale HIV: București (Institutul Matei Balș și Spitalul Victor Babeș), Brașov, Cluj, Craiova, Constanța, Iași, Tg.Mureș, Timișoara.

### 2. Genotipul 1a (și eventual cazurile sporadice de genotip 4)

Pentru genotipul 1a, se păstrează toate prevederile Genotipului 1b cu excepția duratei de administrare a schemei terapeutice (Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 cpr dimineata cu alimente, Dasabuvirum 1 cpr dimineata și 1 cpr seara cu alimente + Ribavirina 1000mg sau 1200mg la pacienții sub sau respectiv peste 75 Kg) dar **durata tratamentului este de 24 de săptămâni.**

Pentru genotipul 4, se păstrează prevederile genotipului 1b cu excepția tratamentului; schema terapeutică este (Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 cpr dimineata cu alimente + Ribavirina 1000mg sau 1200mg la pacienții sub sau respectiv peste 75 Kg) cu **durata tratamentului de 24 de săptămâni.**

Monitorizarea tratamentului este identică dar evaluarea finală (răspunsul viral) este la 24 săptămâni. Răspunsul viral susținut se evaluează după 12 săptămâni de la încheierea tratamentului.

## II. Pacienți cu recurență postransplant hepatic

### 1. Genotip 1

#### A.Criterii de includere:

- pacienți transplantați cu Genotipul 1 (1b sau 1a) cu viremie detectabilă
- Alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de înfirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom

#### B.Tratament

**Posologie:** Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 cpr dimineata cu alimente, Dasabuvirum 1 cpr dimineata și 1 cpr seara cu alimente. Se asociază Ribavirina în dozele: 600 până la 800 mg/zi.

**Durata tratamentului:** 24 săptămâni

#### C.Monitorizarea tratamentului:

- În prima lună hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei)

- Monitorizarea tratamentului se va face în colaborare cu medicii din Centrul de transplant (unde pacientul este luat în evidență) pentru asigurarea imunosupresiei și ajustarea dozelor de imunosupresoare.
- În săptămâna 24 -a se determină ALT, AST, ARN-VHC-cantitativ
- După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ
- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (ex : ascita, encefalopatia portală etc) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor

#### D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:

- *Raspuns viral* la tratament: ARN\_VHC- nedetectabil la sfarsitul tratamentului
- *Raspuns viral sustinut*: ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentului si la 24 saptamani de la terminarea tratamentului

#### Tratament fără obținerea rezultatului medical:

- *Esec terapeutic*: ARN-VHC detectabil la sfarsitul tratamentului
- *Recadere* ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentului dar detectabil la 24 saptamani dupa terminarea tratamentului

#### B. Contraindicații:

- Cirozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B și C, scor > 6 puncte)
- Cirozele hepatice cu noduli displazici
- Cirozele hepatice cu componenta etanolică dacă pacientul nu este în abținerea de cel puțin 3 luni (gama GT, Hemograma)
- La pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:

✓ Substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în traterea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor

✓ Inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (*Hipericum perforatum*)

✓ Inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan

✓ Inhibitor CYP2C8: gemfibrozil

- Medicamentele care, în conformitate cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului, diminuează sau împiedică obținerea rezultatului medical.

### C. Prescriptori

Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele în care s-a efectuat transplantul hepatic.

#### 2. Cazuri sporadice de genotip 4

Se păstrează prevederile genotipului 1 cu excepția Tratatului ; schema terapeutică este (Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 cpr dimineata cu alimente + Ribavirina 600 mg/zi până la 800mg/zi ) cu **durata tratamentului de 12 săptămâni** (genotip 4 fără ciroză) **sau 24 de săptămâni** (genotip 4 cu ciroză compensată). Monitorizarea tratamentului este identică dar evaluarea finală (răspunsul viral) este la 12 săptămâni sau 24 săptămâni. Răspunsul viral susținut se evaluează după 12 săptămâni de la încheierea tratamentului.

### III. Pacienții Genotipul 1 cu fibroza avansată (F3) și contraindicații la interferon

#### 1. Genotipul 1b.

##### A. Criterii de includere:

- pacienți cu hepatită cronică HCV( naivi sau experimentați) care prezintă afecțiuni ce contraindică tratamentul antiviral care conține interferon:
  - depresie severă necontrolată medicamentos, bolnavi cu psihoze sau epilepsie aflați sub tratament(diagnostice atestate de medici specialiști psihiatri)
  - boli autoimune: poliartrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic, sd.Sjogren, dermatomiozita, polimiozita, vasculite simptomatice
  - Diabetul zaharat tip I dezechilibrat (documentat de specialist cu Hb glicată constant crescută : 2 determinări în ultimul an > 8%)
- Fibroza F3( Metavir) determinată prin:
  - Punctie biopsie hepatică (PBH)*sau*
  - Fibromax
- ARN-VHC cantitativ-indiferent de valoare (determinarea ARN-VHC cantitativ se va realiza prin metode a căror sensibilitate este de minimum 15 UI/ml.).
- Transaminazele serice (ALT,AST) indiferent de valoare
- Hemograma: la valori ale hemoglobinei sub 10mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirina sau chiar renunțarea la Ribavirina (daca anemia se agravează sub tratament)
- Creatinina serică: Insuficiența renală nu contraindică tratamentul ci impune o urmărire atentă

- Alfa-fetoproteina . Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom
- Ecografia abdominala
- Test de sarcina negativ pentru femeile la varsta fertile

## **B.Tratament**

**Posologie:** Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 cpr dimineata cu alimente, Dasabuvirum 1 cpr dimineata si 1 cpr seara cu alimente.

**Durata tratamentului:** 12 saptamani

## **C.Monitorizarea tratamentului :**

- In saptamana 12-a se determina ALT, AST, ARN-VHC-cantitativ
- Dupa 12 saptamani de la incheierea tratamentului se determina din nou ARN-VHC cantitativ
- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (ex : ascita, encefalopatia portală etc) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor

## **D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:**

- *Raspuns viral* la tratament: ARN VHC- nedetectabil la sfarsitul tratamentului
- *Raspuns viral sustinut:* ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentului si la 12 saptamani de la terminarea tratamentului

### **Tratament fără obținerea rezultatului medical:**

- *Esec terapeutic:* ARN-VHC detectabil la sfarsitul tratamentului
- *Recadere* ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentului dar detectabil la 12 saptamani dupa terminarea tratamentului

## **E.Contraindicatii:**

• La pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:

✓ Substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor

✓ Inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (*Hipericum perforatum*)

✓ Inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan

✓ Inhibitor CYP2C8: gemfibrozil

- Medicamentele care, în conformitate cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului, diminuează sau împiedică obținerea rezultatului medical.

## **F.Prescriptori**

Medici din specialitatea gastroenterologie și boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Sibiu, Oradea, Târgu Mureș, Timișoara

### **2. Genotipul 1a**

La pacienții cu fibroza avansată (F3) **Genotip1a** durata tratamentului este tot de 12 săptămâni la schema terapeutică se adaugă Ribavirina (1000mg la sub 75 kg sau 1200 mg la cei peste 75kg). Se păstrează criteriile de includere, monitorizarea criteriile de excludere, evaluarea răspunsului viral ca și la Genotipul 1b.

### **3. Genotipul 4**

La pacienții cu fibroza avansată (F3) **Genotip 4** durata tratamentului este de 12 săptămâni iar schema terapeutică este: Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 cpr dimineata cu alimente + Ribavirina (1000mg la sub 75 kg sau 1200 mg la cei peste 75kg). Se păstrează criteriile de includere, monitorizarea criteriile de excludere, evaluarea răspunsului viral ca și la Genotipul 1b.”