

FARMACOLOGIE ȘI FARMACIE CLINICĂ

ARTICOL DE SINTEZĂ

EVOLUȚIA TRATAMENTULUI HEPATITEI VIRALE C EVOLUTION OF VIRAL HEPATITIS C TREATMENT

Sergiu Cerlat, Alexandrina Fratovcean

Catedra de farmacologie și farmacie clinică, IP USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Rezumat. Până în 2011, opțiunile terapeutice în HVC erau bazate pe interferoni. Primul tratament folosit include monoterapia cu interferon, având RVS - 7%. Mai târziu, s-au utilizat combinațiile dintre interferoni cu ribavirină, ce au majorat nivelul RVS la 28%, iar peg-interferon și ribavirină până la RVS de 40%. După 2011, tratamentul include AAD, care au crescut RVS: boceprevir cu peg-interferon și ribavirină - 68%, simeprevir cu peg-interferon și ribavirină - 80%, sofosbuvir cu peg-interferon și ribavirină - 90%, ombitasvir cu paritaprevir, dasabuvir și ritonavir - 97%, sofosbuvir cu ledipasvir - 99%.

Cuvinte cheie: hepatita virală C, antivirale cu acțiune directă, răspuns virologic susținut.

Abstract. Until 2011 therapeutic options in VHC were based on interferon's. Interferon monotherapy was the first used treatment and had a SVR - 7%. Later, combinations of interferons with ribavirin were used, these increased the level of SVR - 28% and peg-interferon with ribavirin with SVR - 40%. After 2011 the treatment included direct acting antivirals, that increased the SVR such as: boceprevir with peg-interferon and ribavirin - 68%, simeprevir with peg-interferon and ribavirin - 80%, sofosbuvir with peg-interferon and ribavirin - 90%, ombitasvir with paritaprevir, dasabuvir and ritonavir - 97%, sofosbuvir with ledipasvir - 99%.

Keywords: viral hepatitis C, direct acting antivirals, sustained virological response.

Actualitate

În prezent, conform datelor Organizației Mondiale de Sănătății, de Hepatita C cronică (HCC) suferă circa 150 milioane de oameni în întreaga lume. În fiecare an numărul celor care mor în urma complicațiilor legate de virusul hepatitei C ajunge la 500 000 persoane. Tratamentul Hepatitei C a fost o problema importantă încă înainte de a fi descoperit virusul Hepatitei C (VHC). Primele tratamente aveau o eficacitatea scăzută și erau anevoioase ceea ce făcea ca virusul să se răspândească rapid. Creșterea numărului celor bolnavi și lipsa unui vaccin propriu-zis face actuala elaborarea unor preparate mai eficiente. În ultimii ani se observă un progres mare în acest domeniu cu apariția unor preparate cu o eficacitate de 99%. Aceasta dă speranța unor tratamente mai simplificate și mărirea procentului persoanelor vindecate.

Rezultate și discuții

Tratamentul HVC are o evoluție de peste 30 de ani (fig. 1). O mare parte din această perioadă li se atribuie interferonilor care au pus baza terapiei HCC și au constituit tratamentul standard timp de 25 de ani. În ultimii ani, interferonii își au o întrebuințare tot mai restrânsă datorită apariției unor preparate noi.

Interferonii au fost primele substanțe folosite în tratamentul Hepatitei non-A non-B, înainte ca virusul Hepatitei C să fie descoperit în 1989, la pacienții tratați ob-

servându-se normalizarea nivelului alaninaminotransferazei [1]. Ei reprezintă o clasă de proteine determinate genetic, care se produc de către celulele specializate ale organismului ca răspuns la acțiunea diferitor agenți cu scop de a inhiba etapele intracelulare de dezvoltare a patogenilor. Se cunosc trei tipuri de interferoni: alfa, beta și gama, însă subtipurile clasei alfa își au cea mai mare întrebuințare în medicină. Primul din această clasă a fost folosit interferonul alfa-2b care a fost aprobat în anul 1991 în Statele Unite de către FDA (Food and Drug Administration) sub denumirea comercială Intron A (Schering Plough, SUA). Mai târziu, în 1996 este aprobat de către FDA și interferon alfa-2a sub denumirea Roferon A (Roche Pharmaceuticals, Elveția). Ambele tipuri de interferon se administrează intramuscular sau subcutanat câte 3 mil. UI de trei ori pe săptămână.

În 2001 apare pe piața farmaceutică un nou tip de interferon - Peg-interferon, obținut prin tehnica de pegilare. Acesta se deosebește de interferonii standard prin prelungirea duratei de acțiune, reducerea imunogenității și creșterea stabilității și solubilității. Un mare avantaj a fost și reducerea dozei la o dată pe săptămână ce a îmbunătățit calitatea tratamentului. În prezent sunt produse două tipuri de Peg-interferon: peg-interferon alfa-2a ramificat (Pegasys, Hoffmann-La Roche) și peginterferon alfa-2b liniar (PegIntron, Schering-Plough). Un studiu realizat pe 1219 pacienți, în care s-a analizat diferența dintre te-

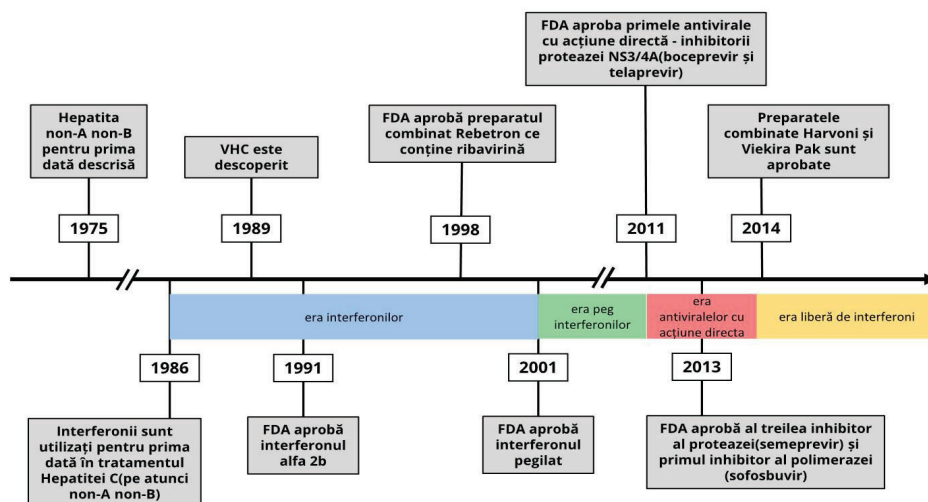


Fig. 1. Evoluția în tratamentul Hepatitei C.

rapia cu peg-interferon alfa-2b comparativ cu interferon alfa-2b a arătat creșterea răspunsului virusologic susținut de la 12% în cazul interferonului standard (3 mil. UI de 3 ori pe săptămână) la 23% în cazul interferonului pegilat (1,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ o dată pe săptămână) [2]. Toleranța și siguranța interferonului pegilat nu se deosebește esențial de cel standard, fiind înregistrate aceleași reacții adverse însă cu o rată mai crescută a simptomelor asemănătoare gripei (dureri de cap, oboseală, febră, dureri musculare) și a inflamației la locul injectării, în cazul interferonului pegilat. Alte reacții adverse specifice interferonilor sunt greață, anorexie, depresie, insomnie, iritabilitate, alopecie.

Ribavirina. O nouă etapă în tratamentul Hepatitei C a constituit introducerea ribavirinei în terapia cu interferon. Ribavirina reprezintă un analog guanozinic cu un spectru larg de acțiune contra virusilor ARN și ADN. Mecanismul de acțiune nu este bine cunoscut dar se presupune că acesta acționează atât ca imunomodulator cât și ca antiviral, prin inhibarea formării guanozin trifosfatului care este necesar sintezei ARN-ului viral cât și prin inducerea catastrofei mutaționale în virus [3]. Combinarea ribavirinei cu interferonul a fost necesară deoarece studiile au arătat că monoterapia cu ribavirină este inefficientă în reducerea răspunsului virusologic susținut la pacienții cu Hepatita C cronică [4,5,6]. Astfel, în anul 1998 FDA aprobă preparatul combinat Rebetron (Schering-Plough) care include ribavirină capsule și Intron A în injecții. Tratamentul combinat s-a dovedit a fi mai eficient din punct de vedere atât virusologic cât și biochimic și histologic. Răspunsul virusologic susținut la pacienții tratați timp de 48 săptămâni a crescut de la 13% (7% în genotipul 1) în cazul monoterapiei cu interferon la 38% (28% în genotipul 1) în cazul combinării interferon - ribavirină [7]. Apariția Peg-interferonului în 2001 și scoaterea pe piața farmaceutică a ribavirinei separat sub denumirea Rebetol (Schering-Plough) face posibilă com-

binarea acestor două preparate pentru un rezultat și mai eficient. Răspunsul virusologic susținut ajunge să fie în jur de 54-56% (42% -genotipul 1) printre pacienții tratați [8,9]. Ribavirina se administrează oral, în doză de 1000-1200 mg pe zi în dependență de greutatea corporală. Pe lângă prezența reacțiilor adverse ale interferonului, în cadrul terapiei combinate s-au adăugat și reacțiile specifice ribavirinei cum ar fi anemie hemolitică, tuse, dispnee, efect teratogen. Acestea au cauzat o creștere a bolnavilor care necesitau reducerea dozelor cât și a celor care întrerupeau tratamentul [10].

Antivirale cu acțiune directă

Timp de peste zece ani tratamentul standard pentru Hepatita C era combinația peg-interferon - ribavirină. În anul 2011 începe o nouă eră în tratamentul Hepatitei C – cea a antiviralelor cu acțiune directă. Aceste preparate acționează direct la o etapă a ciclului viral, inhibând replicarea virusului. Adăugarea lor la terapia standard peg-interferon - ribavirină a dus la creșterea evidentă a ratei răspunsului virusologic susținut la pacienții tratați. Odată cu apariția antiviralelor cu acțiune directă mai efective a fost posibilă trecerea la tratamentul fără interferoni și a ridicat rata RVS până la 99%. Mecanismul de acțiune al antiviralelor cu acțiune directă este îndreptat împotriva proteinelor nestructurale ale virusului hepatitei C cum ar fi proteaza NS3/4A, polimeraza NS5B sau proteina NS5A (Fig. 2) [26].

Boceprevir, Telaprevir. Primele preparate antivirale cu acțiune directă au fost aprobate de către FDA în mai, 2011. Boceprevir, sub denumirea comercială Victrelis (Merck) și Telaprevir sub denumirea comercială Incivek (Vertex Pharmaceuticals), au ca mecanism de acțiune inhibarea proteazei NS3/4A prin blocarea situsului activ al enzimei și oprirea clivării de mai departe a poliproteinei virale ceea ce rezultă în stoparea replicării. Aceste două preparate au fost aprobate pentru bolnavii cu genotipul 1 și combinarea lor cu peg-interferon - ribavirină a fost ne-

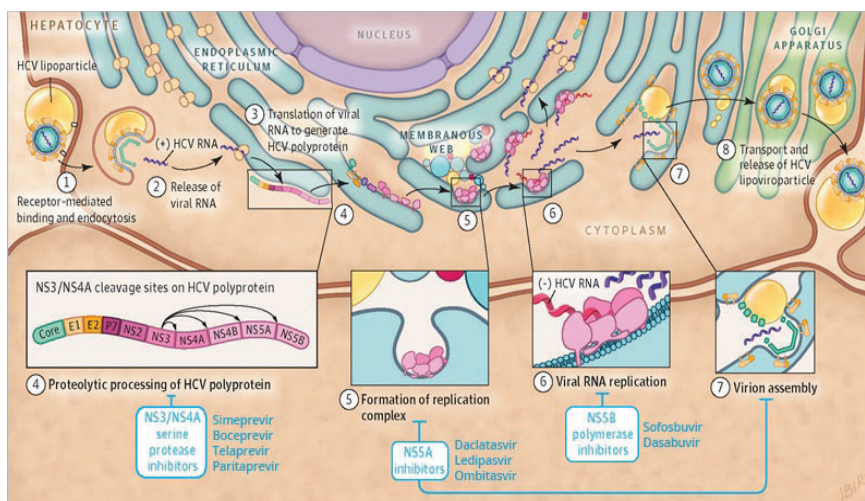


Fig. 2. Locul de acțiune a diferitor antivirale cu acțiune directă în cadrul ciclului viral a VHC. [26]

cesară pentru a nu permite dezvoltarea rezistenței virale [11,12]. Eficacitatea boceprevirului a fost evaluată în cadrul studiilor din faza II (SPRINT 1) și faza III (SPRINT 2) efectuate pe 1617 pacienți cu genotipul 1, netratați anterior. Astfel, valorile RVS în cadrul terapiei triple peg-interferon – ribavirină - boceprevir a fost în jur de 67-68% comparativ cu 38-40% în cadrul terapiei standard peg-interferon - ribavirină [13,16]. Telaprevir a arătat o rată a RVS de până la 75% în cadrul fazei III, în studiul Advance realizat pe 1088 de pacienți netratați anterior [14]. Terapia triplă, pe lângă faptul că a crescut procentul persoanelor cu RVS, a dus și la creșterea incidenței reacțiilor adverse. Tulburările gastro-intestinale cum ar fi greața și diareea, erupții cutanate, pruritul și anemia au fost cu 10% mai mari în cazul terapiei triple decât în cea standard. Au fost înregistrate și cazuri de deces în urma reacțiilor cutanate severe în cadrul terapiei cu telaprevir [15]. De asemenea, unele dezavantaje ale terapiei cu telaprevir/boceprevir sunt bariera scăzută la rezistență, activitatea îndreptată doar împotriva genotipului 1 și necesitatea administrării comprimatelor la fiecare 8 ore, care împreună cu dozele zilnice de ribavirină și injecțiile săptămânale de peg-interferon fac tratamentul mai anevoios.

Simeprevir este un al treilea inhibitor al proteazei NS3/4A aprobat în decembrie 2013 de către FDA sub denumirea comercială Olysio (Janssen Therapeutics) [27]. Eficacitatea preparatului a fost evaluată în 5 studii clinice pe 2026 pacienți. În doua dintre aceste studii – QUEST 1 și QUEST 2, evaluate pe pacienți netratați anterior care prezentau genotipul 1, RVS a constituit 80% în cazul utilizării simeprevirului cu peg-interferon și ribavirină [17]. Spre deosebire de inhibitorii proteazei precedenți (boceprevir/telaprevir), acesta se administrează o dată pe zi și prezintă o toleranță mai bună luând în considerație că rata întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost mai mică decât în cazul tratamentului cu telaprevir sau boceprevir [18].

Sofosbuvir. În 2013 apare și primul preparat din grupul inhibitorilor polimerazei NS5B. ARN polimeraza virală NS5B este o enzimă necesară sintezei ARN-ului viral, iar inhibarea activității sale duce la incapacitatea formării de ARN, iar ca rezultat are loc oprirea replicării și răspândirii virusului [20]. Sofosbuvirul (Sovaldi, Gilead Sciences) a făcut posibilă trecerea la o etapă nouă în tratamentul hepatitei C prin faptul că poate fi utilizat și fără interferoni, doar în combinație cu ribavirină. Aceasta a redus numărul de reacții adverse specifice interferonilor și a simplificat tratamentul prin excluderea injectării acestora. Totuși, pentru atingerea unui RVS în cazul genotipurilor mai agresive, cum ar fi genotipul 1, se recomandă menținerea peg-interferonului în terapie. Astfel, răspuns virusologic susținut obțin 90% din pacienții tratați (pentru genotipul 1) [19]. Spre deosebire de inhibitorii proteazei, sofosbuvir are o barieră mare față de rezistență și este utilizat pentru toate genotipurile, nu doar genotipul 1 [18]. Se administrează o dată în zi, iar durata tratamentului nu depășește 24 săptămâni, spre deosebire de terapia standard sau cea cu inhibitorii proteazei care poate ajunge și la 48 săptămâni în dependență de genotip.

Terapia combinată cu antivirale cu acțiune directă

După apariția a mai multor antivirale cu acțiune directă care erau îndreptate asupra diferitor etape a ciclului viral, s-a putut recurge la combinarea acestora și eliminarea completă a interferonului și ribavirinei.

În octombrie, 2014 FDA aprobă preparatul *Harvoni* (Gilead Sciences) care prezintă o combinație dintre preparatul sofosbuvir (deja prezent pe piața farmaceutică) și ledipasvir [21]. Ledipasvirul este un inhibitor al proteinei nestructurale NS5A a VHC, care prezintă un rol esențial atât pentru replicarea ARN-ului, cât și pentru formarea virionului. Harvoni și-a arătat eficiența în 3 studii de faza III pe 1518 pacienți cu HCC cu VHC de genotip 1. RVS a atins valoarea de 98-99%. Prezintă reacții adverse puține

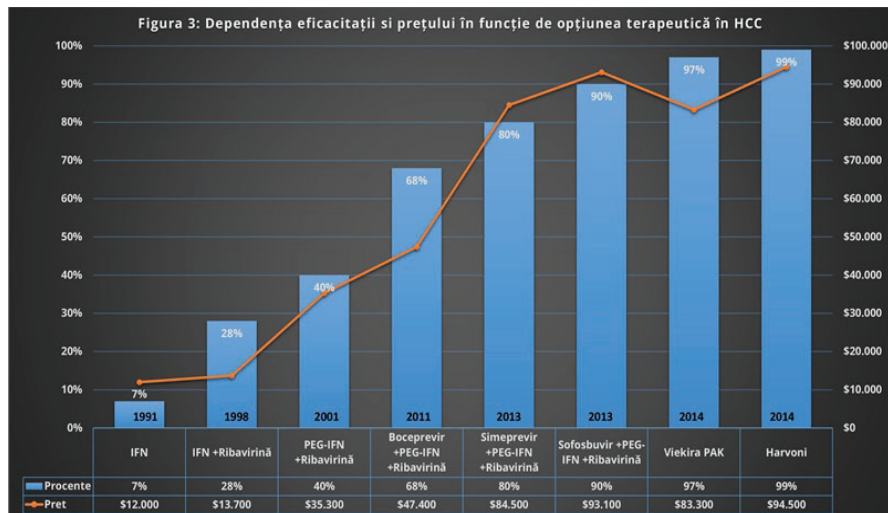


Fig. 3. Dependența eficacității și prețului în funcție de opțiunea terapeutică în HCC.

în comparație cu tratamentele anterioare discutate (mai des cefalee și oboseală), iar rata de întrerupere a tratamentului nu depășește 1% [22]. Preparatul se administrează câte un comprimat în zi fără a fi combinat cu alte medicamente contra VHC, fiind foarte comod pentru utilizare.

În noiembrie, 2014 FDA aprobă combinarea preparatelor *simeprevir* (*Olysio*) și *sofosbuvir* (*Sovaldi*) pentru tratarea HCC. Aprobarea a fost bazată pe studiul „Cosmos” de faza II, care a arătat RVS până la 97% [23].

O a treia combinație aprobată de FDA în decembrie, 2014 este preparatul *Viekira Pak* (AbbVie) [24]. Acest preparat a fost aprobat pentru pacienții cu HCC cu genotipul 1 și conține 4 substanțe active: ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir și ritonavir. Ombitasvir – inhibitor al proteinei NS5A, paritaprevir – inhibitor al proteazei NS3/4A și dasabuvir - inhibitor nenucleozidic al polimerazei NS5B reprezintă trei preparate noi cu mecanisme de acțiune diferite îndreptate contra VHC. Ritonavir este un preparat împotriva virusului HIV care a fost aprobat mai înainte de către FDA. Acesta nu are acțiune împotriva VHC și este folosit în componența preparatului *Viekira Pak* cu scopul de a potența acțiunea paritaprevirului. În studii clinice, preparatul a condus la un RVS la 91-100% din pacienți, cu o medie de 97%. Preparatul poate fi administrat cu sau fără ribavirină pe durată de la 12 la 24 săptămâni [25].

Sinteza

Reieșind din evoluția marcată în tratamentul Hepatitei C, eficacitatea preparatelor a crescut de la 7% în 1991 la 99% în prezent (fig. 3). Un pas major în tratamentul HCC s-a făcut în 2011 odată cu apariția primelor antivirale cu acțiune directă (*boceprevir*, *telaprevir*). Înainte de 2011, terapia standard cu interferoni și ribavirină era anevoioasă, avea multe reacții adverse și nu avea o eficacitate satisfăcătoare. Apariția inhibitorilor proteazei

boceprevir și *telaprevir* în 2011 și a *simeprevirului* în 2013, a dat posibilitatea de a le adăuga la terapia standard cu scopul de a mări eficiența cu aproape 30%. Mai apoi, apariția inhibitorului polimerazei *sofosbuvir*, aduce un avantaj mare în terapia HCC deoarece face posibilă eliminarea interferonului din terapie și respectiv a multor reacții adverse specifice acestuia. Tratamentul Hepatitei C devine cu mult mai comod și mai bine tolerat atât prin micșorarea numărului de reacții adverse, cât și prin simplificarea regimului, iar rata vindecării ajunge la 90%. În 2014, odată cu apariția terapiei combinate cu antivirale directe, rata vindecării urcă la un nivel aproape maxim de 99% și face posibilă excluderea și a ribavirinei cu totalitatea reacțiilor adverse specifice acesteia.

Apariția noilor preparate a dus nu doar la creșterea eficacității dar și a prețului pentru tratament (fig. 3). În prezent, prețul monoterapiei cu interferon simplu (*Intron A*) este în jur de 12000\$ pentru o perioadă de 48 săptămâni. Adăugarea ribavirinei urcă prețul la 13700\$. În cazul opțiunii peg-interferon (*PegIntron*) și ribavirină, pentru aceleași 48 săptămâni, prețul terapiei este de 35300\$. Dacă să trecem la analiza prețului terapiei triple, în care se adaugă primele antivirale directe (de ex: *boceprevir*) la terapia standard, atunci aici avem mai multe opțiuni a prețului care depind de durata tratamentului. Reieșind din faptul că 60% persoane sunt eligibili pentru tratamentul de durată mai scurtă și anume 28 săptămâni [28], prețul terapiei este în jur de 47400\$. Observăm o creștere bruscă a costului la trecerea la opțiunea care include *simeprevir* (împreună cu peg-interferon și ribavirină). Astfel, pe o durată de 24 săptămâni, care constituie tratamentul optim, se va achita 84500\$. În continuare, la alegerea tratamentului cu *sofosbuvir* (împreună cu peg-interferon și ribavirină), scade durata optimă a tratamentului până la 12 săptămâni iar prețul urcă la 93100\$. Ultimele preparate *Harvoni* și *Viekira Pak* costă 94500\$ și respectiv 83300\$ pentru tratament de 12 săptămâni.

Observăm cum are loc creșterea prețului proporțional cu creșterea eficacității iar durata tratamentului optim devine tot mai scurtă pentru noile opțiuni terapeutice.

Situația în Republica Moldova

Republica Moldova a rămas și până în prezent la opțiunea peg-interferon – ribavirină. Statul anual oferă tratament antiviral la circa 300 de persoane, cauza unui astfel de număr mic fiind costul înalt al preparatelor.

Chiar dacă preparatele sunt oferite la un preț mai mic pentru țara noastră din cauza situației financiare acestea oricum sunt foarte scumpe.

Moldova ar putea trece la o etapă mai înaintată în tratamentul Hepatitei C. În tabelul 1 este redată o analiză din punct de vedere financiar în privința cheltuielilor pe care le-ar putea suporta statul dacă ar trece la terapia tripla (simeprevir cu peg-interferon și ribavirină) și chel-

tuielile actuale, examinate la 100 de persoane. În prezent, tratamentul se realizează cu așa preparate ca Pegasys (peg-interferon) și Copegus (ribavirină) a căror preț pe 48 săptămâni de tratament este în jur de 10400\$ pentru o persoană. Dacă vom adăuga la aceste medicamente Sovriad (simeprevir) atunci durata tratamentului se scurtează în mediu la 24 săptămâni iar prețul va urca până la aproximativ 29200\$. Dacă să calculăm cât vor constitui cheltuielile statului în anul de tratament (care includ medicamentele antivirale, analizele și spitalizarea) atunci observăm că din punct de vedere financiar pare a fi mai avantajoasă terapia actuală (peg-interferon și ribavirină) a cărei preț este de aproximativ 3 ori mai mic decât al terapiei triple. Însă nu trebuie să uităm principalul avantaj al terapiei triple și anume eficacitatea ei care va duce la tratarea a aproximativ 80 persoane din 100. Dacă să considerăm că durata medie de viață a persoanelor netratate

Tabel 1.

Cheltuielile financiare în cadrul terapiei standard și a celei triple.

Caracteristicile terapiei la 100 persoane		Opțiunea terapeutică		
		Peg-interferon - ribavirină	Simeprevir - PEG-interferon - ribavirină	
Nr. persoanelor tratate		40	80	
Nr. persoaneor netratate		60	20	
Tratamentul de bază	Durata tratamentului	48 săptămâni	24 săptămâni	
	Prețul medicamentelor antivirale	1 040 000\$	2 920 000\$	
	Durata și costul spitalizării (~15\$/persoană/zi)	30zile	20 zile	
		45 000\$	30 000\$	
	Analize	Biochimia (~4\$/persoană)	4 ori/an	4 ori/an
		Fibroscan (~50\$/persoană)	o dată 5 000\$	o dată 5 000\$
		Viremia (~56\$/persoană)	6 ori 33 600\$	5 ori 28 000\$
Cheltuieli totale pe tratamentul de bază		1 125 200\$	2 984 600\$	
Tratamentul de susținere*	Prețul medicamentelor de susținere (~250\$/persoană/an)	225 000\$	75 000\$	
	Durata și costul spitalizării (~15\$/persoană/zi)	20 zile/an 270 000\$	20 zile/an 90 000\$	
	Analize (Biochimia ~4\$/persoană)	2 ori/an 7 200\$	2 ori/an 2 400\$	
	Invalidizare (~35\$/persoană/lună)	378 000\$	126 000\$	
	Pierderi pe cap de locuitor (PIB – 2500\$)	2 250 000\$	750 000\$	
	Cheltuieli totale pe tratament de susținere		3 130 200\$	1 043 400\$
Cheltuielile totale susținute de stat		4 255 400\$	4 028 000\$	

*Tratament de susținere evaluat pe 15 ani de durată a vieții a pacienților netratați.

este în jur de 15 ani atunci vedem că statul ajunge să piardă sume enorme de bani pe acești bolnavi. Cheltuielile vor fi atât pentru tratamentul de susținere (analize, spitalizare și medicamente) și invalidizare cât și sume mari se vor pierde din buget anume din cauza incapacității de muncă a acestor persoane. Rezultă că cele 60 de persoane netratate din cadrul terapiei standard vor aduce cheltuieli de 3 ori mai mari decât cele 20 persoane netratate din cadrul terapiei triple. Astfel, ajungem să obținem o sumă a pierderilor chiar puțin mai mare de 4255400\$ pentru terapia standard decât la cea triplă care constituie 4028000\$. Din acest punct de vedere putem spune că chiar dacă terapia triplă este costisitoare la momentul tratamentului, aceasta poate fi avantajoasă pe viitor atât din punct de vedere financiar cât și a eficacității.

Republica Moldova, fiind o țară în curs de dezvoltare, ar putea beneficia de o opțiune terapeutică și mai avantajoasă. Compania Gilead, care produce preparatele Sovaldi și Harvoni, a semnat în 2014 un acord cu 11 producători farmaceutici indieni prin care le permite să producă și să distribuie preparatele generice care conțin substanțele active (sofosbuvir și ledipasvir) ale celor 2 preparate (patenta căror încă nu a expirat). După acord, de preparatele date vor beneficia 91 de țări în curs de dezvoltare iar prețurile pentru preparatele generice se stabilesc în funcție de situația economică a țării. În Egipt

deja au fost stabilite prețurile pentru sofosbuvir și astfel terapia de 12 săptămâni cu acest preparat va costa în jur de 900\$ [29]. Se așteaptă ca ledipasvirul să fie și mai ieftin iar în rezultat terapia care dă 99% rezultat să ajungă la un cost de 1000\$. Acest preț reprezintă doar 1% din prețul terapiei în SUA și de asemenea este cu mult mai mic decât cel al terapiei standard cu peg-interferon și ribavirină care este la noi în prezent. Republica Moldova ar putea colabora cu compania Gilead pentru a fi inclusă în lista țărilor care beneficiază de această posibilitate și atunci situația în legătură cu această maladie se va îmbunătăți evident.

Concluzii

- Din 1989 de la descoperirea VHC și până în 2015 tratamentul Hepatitei C s-a dezvoltat intens iar rata eficacității preparatelor a crescut de la 7% la 99%.
- Odată cu creșterea eficacității preparatelor a avut loc și o creștere enormă a prețurilor care a devenit o problemă în tratamentul Hepatitei C.
- Republica Moldova a rămas încă la tratamentul standard a cărui eficacitate nu depășește 40% dar este posibil ca țara noastră totuși să treacă la un captitol nou în tratamentul HCC care ar putea fi mai avantajos din punct de vedere atât al eficacității cât și financiar.

Bibliografie

1. Adrian M., Di Bisceglie et al. Recombinant Interferon Alfa Therapy for Chronic Hepatitis C. In: *N Engl J Med*, 1989, N. 321, p. 1506-1510.
2. Karen L. Lindsay, Christian Trepo et al. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Pegylated Interferon Alfa-2b to Interferon Alfa-2b as Initial Treatment for Chronic Hepatitis C. In: *Hepatology*, 2001, Nr.34(2), p. 395-403.
3. Shane Crotty, David Maag et al. The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. In: *Nature America*, 2000, Vol.6, N.12, p. 1375-1379.
4. Bodenheimer HC Jr, Lindsay KL et al. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. In: *Hepatology*, 1997, N. 26, p.473-477.
5. Dusheiko G, Main J et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. In: *J Hepatol.*, 1996, Nr.25(5), p591-598.
6. Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS et al. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Ann Intern Med.*, 1995, Nr.123(12): p897-903.
7. McHutchison JG, Gordon SC et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. In: *N Engl J Med.*, 1998, Nr.339(21): p1485-1492.
8. Fried MW, Shiffman ML et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. In: *N Engl J Med.*, 2002, Nr.347(13): p975-982.
9. Manns MP, McHutchison JG et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. In: *Lancet.*, 2001, Nr.358(9286): p958-965.
10. Lise L Kjaergard, Kim Krogsgaard et al. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. In: *BMJ*. 2001, Nr.323(7322): p1151-1155.
11. Sarrazin C, Kieffer TL et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. In: *Gastroenterology*. 2007, Nr.132(5): p1767-1777.
12. Kieffer TL, Sarrazin C et al. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients. In: *Hepatology*, 2007, Nr.46(3): p631-639.
13. Fred Poordad, M.D., Jonathan McCone, Jr et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. In: *N Engl J Med* 2011, Nr.364: p1195-1206.

14. Jacobson IM, McHutchison JG et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. In: *N Engl J Med*. 2011, Nr.364(25): p2405-2416.
 15. FDA Drug Safety Communication. Serious skin reactions after combination treatment with the Hepatitis C drugs Incivek (telaprevir), peginterferon alfa, and ribavirin. 19 December 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332731.html>
 16. Dr Paul Y Kwo, Eric J Lawitz et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. In: *Lancet*, 2010, Nr.376(9742): p 705-716.
 17. Olysio. Rezumatul caracteristicilor produsului: Eficacitatea si siguranta clinica. <http://www.ema.europa.eu>
 18. Anita Kohli, Ashton Shaffer et al. Treatment of Hepatitis CA Systematic Review. In: *JAMA*. 2014, Nr.312(6), p 631-640.
 19. Eric Lawitz, Alessandra Mangia et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. In: *N Engl J Med* 2013, Nr.368: p 1878-1887.
 20. Sovaldi. Rezumatul caracteristicilor produsului: Mecanism de actiune. <http://www.ema.europa.eu/>
 21. FDA News Release. FDA approves first combination pill to treat hepatitis C. For Immediate Release: October 10, 2014. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm418365.htm>
 22. Harvoni. Rezumatul caracteristicilor produsului. <http://www.ema.europa.eu/>
 23. Lawitz E, Sulkowski MS et al. 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-naïve patients: the COSMOS randomised study. In: *Lancet*, 2014, Nr. 384(9956): p 1756-1765.
 24. FDA News Release. FDA approves Viekira Pak to treat hepatitis C. For Immediate Release: December 19, 2014. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427530.htm>
 25. Viekira Pak. Full prescribing information. <http://www.ema.europa.eu/>
 26. Anita Kohli, Ashton Shaffer et al. Treatment of Hepatitis C: A Systematic Review. In: *JAMA*, 2014, Nr.312(6), p 631-640.
 27. FDA NEWS RELEASE. FDA approves new treatment for hepatitis C virus. For Immediate Release: Nov. 22, 2013 <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm376449.htm>
 28. J Bronowicki, J McCone et al. Response-Guided Therapy (RGT) with Boceprevir (BOC) + Peginterferon alfa-2b/Ribavirin (P/R) for Treatment-Naïve Patients with Hepatitis C Virus (HCV) Genotype (G) 1 Was Similar to a 48-Wk Fixed-Duration Regimen with BOC + P/R in SPRINT-2. 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2010). Abstract LB-15.
 29. Chronic hepatitis C treatment expansion generic manufacturing for developing countries. <http://www.gilead.com>
-