

Contractul cost-volum-rezultat aspecte practice

Dr. Nicoleta Claudia CIMPOERU¹

Rezumat

Contractul cost-volum/cost-volum-rezultat reprezintă un element de noutate în peisajul juridic românesc care a apărut din dorința de a crește accesul populației la terapiile inovatoare în condițiile unui efort financiar sustenabil din partea sistemului de asigurări de sănătate.

În urma negocierilor dintre comisia de negociere și deținătorul autorizației de punere pe piață s-a încheiat contractul cost-volum-rezultat și astfel moleculele cu indicație în tratamentul fără interferon („interferon free”) au intrat condiționat în lista de medicamente compensate și gratuite. Contractul s-a încheiat pe o perioadă de un an, pentru un număr de 5000 de pacienți. S-au elaborat protocoalele terapeutice ce au fost aprobate de comisia terapeutică de specialitate din Ministerul Sănătății. În baza acestor protocoale noile medicamente sunt administrate bolnavilor cu fibroză avansată F4 sau, în anumite condiții, bolnavilor cu fibroză F3 cu afecțiuni concomitente care contraindică tratamentul cu Interferon și Ribavirină.

Cuvinte cheie: contract cost-volum/cost-volum-rezultat, hepatită cronică VHC, medicamente interferon free

Introducere

În vederea asigurării accesului pacienților la terapii inovative s-au introdus în legislația românească noi mecanisme - contractul cost-volum/cost-volum-rezultat - menit să asigure sustenabilitate financiară și de predictibilitate a costurilor din sistemul de asigurări sociale de sănătate. Astfel, potrivit acestor noi mecanisme, medicamentele inovative sunt introduse pe lista de medicamente compensate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008², condiționat de încheierea contractelor cost-volum/cost-volum-rezultat. Prin aceste contracte, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață a medicamentelor, care sunt persoane juridice române, precum și reprezentanții legali ai deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață a medicamentelor, care nu sunt persoane juridice române, se angajează să furnizeze medicamentele incluse în lista de medicamente la o valoare

¹ Medic primar gastroenterologie la Centrul Medical de Diagnostic, Tratament Ambulator și Medicină Preventivă București - Academia Română, email: ccimpoeru@gmail.com

² Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 *pentru aprobarea Listei 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*, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 523 din 10.07.20108, cu modificările și completările ulterioare.

stabilită conform prezentei ordonanțe de urgență, pentru o anumită categorie de pacienți și pentru o anumită perioadă de timp.

Monitorizarea executării contractelor cost-volum/cost-volum-rezultat se face trimestrial, cumulativ, prin compararea elementelor negociate prevăzute în contracte cu cele înregistrate în platforma informatică a asigurărilor sociale de sănătate precum și în baza indicatorilor de rezultat, după caz.

Transparența, egalitatea de șanse atât pentru pacient cât și pentru firmele producătoare de medicamente inovative, precum și modalitatea de control a derulării contractelor trebuie să se realizeze într-o manieră extrem de vizibilă și cuantificabilă, care să nu lase loc nici unei îndoieli.

În urma finalizării negocierilor dintre comisia de negociere, formată din 7 membri desemnați³, și deținătorii autorizațiilor de punere pe piață a medicamentelor, la 1 octombrie 2015 Casa Națională de Asigurări de Sănătate a semnat contractul cost-volum-rezultat pentru tratamentul fără interferon⁴ al hepatitei cronice virale C și cirozei hepatice C.

Regimul juridic

Primul act normativ care a vizat introducerea mecanismului contractelor cost-volum/cost-volum-rezultat, dar și a terminologiei aferente, l-a reprezentat Ordinul nr. 861/2014 al ministrului sănătății⁵ care a reglementat modalitatea de includere condiționată în Lista medicamentelor compensate a unor produse, prin încheierea unor astfel de contracte. Acest act normativ a fost incomplet deoarece nu cuprindea, spre exemplu, modelul de decizie pentru includerea condiționată în listă a unor medicamente.

³ Potrivit art. 1 alin. (1) din Ordinul nr. 3/1/2015 *privind modelul de contract, metodologia de negociere, încheiere și monitorizare a modului de implementare și derulare a contractelor de tip cost-volum/cost-volum-rezultat*, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 29 din 14.01.2015, cu modificările și completările ulterioare, „comisia de negociere are în componență 7 reprezentanți: 2 reprezentanți ai Ministerului Sănătății, un reprezentant al Agenției Naționale a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale și 4 reprezentanți ai Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.”

⁴ Tratamentul constă într-o combinație de medicamente: OMBITASVIRUM +PARITAPREVIRUM+RITONAVIRUM+DASABUVIRUM.

⁵ Ordinul nr. 861/2014 *pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din 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, precum și a căilor de atac*, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 557 din 28.07.2014, cu modificările și completările ulterioare.

Prin Ordonanța de urgență a Guvernului nr. 69/2014⁶ s-a modificat Ordonanța de urgență a Guvernului nr. 77/2011⁷ și a fost instituit cadru legal primar pentru încheierea contractelor cost-volum/cost-volum-rezultat stabilindu-se că pentru medicamentele pentru care, în urma evaluării efectuate potrivit legii de Agenția Națională a Medicamentelor și Dispozitivelor Medicale au fost emise decizii de intrare condiționată în Lista medicamentelor compensate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr 720/2008, „se pot încheia contracte cost-volum/cost-volum-rezultat în limita fondurilor obținute din excluderea și/sau modificarea procentului de compensare a unor medicamente incluse în lista mai sus menționată, precum și din aplicarea unor politici farmaceutice. În condițiile neîncheierii contractelor cost-volum/cost-volum-rezultat, medicamentele nu vor fi incluse în lista de medicamente aprobată potrivit legii prin hotărâre a Guvernului.”⁸

Ulterior, pentru a se asigura implementarea noului mecanism, s-a adoptat și legislația secundară respectiv Ordinul nr. 3/1/2015 al ministrului sănătății prin care s-a aprobat: modelul de contract și metodologia de negociere, încheiere și monitorizare a modului de implementare și derulare a contractelor de tip cost-volum/cost-volum-rezultat.

Procedura de negociere

Procedura de negociere se aplică medicamentelor care în urma evaluării efectuate potrivit legii de Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale pot intra condiționat în Listă și care îndeplinesc criteriile de prioritizare prevăzute la art. 12 alin. (2) din Ordonanța de urgență a Guvernului nr. 77/2011, aplicate în următoarea ordine, respectiv: „medicamente pentru afecțiuni în stadii evolutive de boală fără alternativă terapeutică în lista prevăzută la alin. (1), medicamente aprobate prin procedură de urgență de către Agenția Europeană a Medicamentelor, medicamente corespunzătoare DCI-urilor pentru tratament specific în cazul bolilor cu impact major asupra sănătății publice, prevăzute în Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare, precum și în Strategia națională de sănătate”. În acest sens, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață depun la sediul Casei Naționale de Asigurari de Sănătate în termen de 30 lucrătoare de la data emiterii deciziei de includere condiționată în Lista de medicamente.

Evaluarea fiecărui medicament pentru includerea, extinderea indicațiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din lista medicamentelor compensate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, se realizează la Agenția Națională a Medicamentelor și Dispozitivelor Medicale care se pronunță

⁶ Ordonanța de urgență a Guvernului nr. 69/2014 *privind stabilirea unor măsuri financiare în domeniul sănătății și pentru modificarea unor acte normative*, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 807 din 05.11.2014, cu modificările și completările ulterioare.

⁷ Ordonanța de urgență a Guvernului nr. 77/2011 *privind stabilirea unei contribuții pentru finanțarea unor cheltuieli în domeniul sănătății*, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 680 din 26.09.2011, cu modificările și completările ulterioare.

⁸ Art. 12 alin. (1) din Ordonanța de urgență a Guvernului nr. 77/2011, astfel cum a fost completată prin Ordonanța de urgență a Guvernului nr. 69/2014.

pentru includerea necondiționată, includere condiționată sau de neincluere pe Listă. Agenția propune Ministerului Sănătății introducerea medicamentului pe Listă. Potrivit Ordinul nr. 861/2014 al ministrului sănătății, medicamentele care obțin cel puțin 80 de puncte în procesul de evaluare pot fi incluse necondiționat în această listă, în timp ce acelea a căror punctaj este cuprins între 60 și 79 de puncte obțin de la Agenția Națională a Medicamentelor și Dispozitivelor Medicale o decizie de includere condiționată în Listă și doar pe baza unui contract cost-volum/cost-volum-rezultat.

Potrivit art. 242 alin. (1) din Legea nr. 95/2006 *privind reforma în domeniul sănătății*, republicată, „*lista cu medicamente de care beneficiază asigurații cu sau fără contribuție personală se elaborează de către Ministerul Sănătății Publice și CNAS, cu consultarea CFR, și se aprobă prin hotărâre a Guvernului.*”

În situația în care pentru aceeași indicație terapeutică există două sau mai multe medicamente care au primit decizie de includere condiționată în lista și care îndeplinesc criteriile de prioritizare se încheie contracte cost-volum/cost-volum-rezultat cu deținătorul de autorizație de punere pe piață sau cu reprezentantul legal al acestuia, pentru medicamentele pentru care din Fondul național unic de asigurări sociale de sănătate se suportă costul cel mai mic/tratament/pacient/an sau pe schemă terapeutică/cicluri de terapie prin raportare la procentul aplicat la valoarea consumului trimestrial și la prețul de vânzare cu amănuntul fără TVA/prețul cu ridicata, după caz.⁹

Au făcut obiectul cererii de negociere următoarele elemente cu încadrarea în suma aferentă contractelor cost-volum-rezultat:

- numărul de pacienți contractabili față de numărul de pacienți eligibili;
- numărul de unități terapeutice pe formă farmaceutică și concentrație;
- teste de diagnosticare și monitorizare cu semnificație prognostică după caz;
- indicatorii de rezultat după caz.

Negocierile între Comisia de negociere a contractelor cost-volum-rezultat și patru deținători de autorizație de punere pe piață a moleculelor cu indicație în tratamentul fără interferon s-au derulat în perioada 10.06.2015 - 09.09.2015 încadrându-se în termenul legal de maximum 3 luni. Comisia de negociere a avut în componență 7 reprezentanți: 2 reprezentanți ai Ministerului Sănătății, un reprezentant al Agenției Naționale a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale și 4 reprezentanți ai Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

Suma în limita căreia se încheie contractele cost volum și cost volum rezultat se alocă în vederea asigurării unui echilibru prudent în ceea ce privește consumul de medicamente, repartiția se face pe baza principiului proporționalității. Pe parcursul negocierii au fost consultații cu Consiliul Concurenței în vederea respectării cadrului de reglementare în domeniul practicilor concurențiale. Procedura de negociere s-a desfășurat pe parcursul a treizeci și trei de ședințe de negociere directă. Convocările firmelor s-au efectuat în același timp și s-a utilizat același mod de transmitere a invitațiilor. Negocierile s-au purtat simultan sau la maxim 1-2 zile distanță.

În urma negocierilor s-a stabilit că, în esență, Casa Națională de Asigurări de Sănătate va plăti doar tratamentul pacienților la care se va obține răspuns viral

⁹ Art. 12 alin. (6) din Ordonanța de urgență a Guvernului nr. 77/2011.

susținut, iar deținătorul autorizației de punere pe piață suportă contravaloarea viremiilor de inițiere și finale, genotiparea și Fibromax-ul, precum și monitorizarea pacienților pentru a asigura obținerea rezultatului medical.

În cazul în care pacientul nu se vindecă statul nu va deconta prețul medicației folosite. În cazul obținerii răspunsului viral susținut în termen de 60 de zile de la validarea facturilor, medicamentul va fi decontat.

Lista laboratoarelor (Synevo, Bioclinica, Regina Maria) prin care se pot efectua gratuit testările Fibromax, genotipările și determinările cantitative ARN VHC în cadrul contractului cost-volum-rezultat pentru tratamentul fără interferon al hepatitei cronice virale C și cirozei hepatice C s-a publicat pe pagina de internet a Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

În termen de maximum 5 zile lucrătoare de la data încheierii procesului de negociere deținătorii autorizației de punere pe piață sau reprezentanții legali ai acestora au depus la Casa Națională de Asigurări de Sănătate documentația care stă la baza încheierii contractului iar apoi, în termen de maxim 10 zile lucrătoare de la depunerea documentației, Casa elaborează contractul cost volum sau cost volum rezultat conform prevederilor Ordinului nr. 3/11/2015 al ministrului sănătății. După încheierea contractului, medicamentele sunt incluse pe Lista de medicamente compensate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008. Incluziunea condiționată a medicamentelor pe Listă are loc în cazul terapiilor foarte scumpe, numai dacă se încheie în prealabil contracte cost-volum/cost-volum-rezultat între autorități și deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor.

Contractul s-a încheiat pe o perioadă de un an și pentru un număr de 5000 de pacienți cu hepatită cronică VhC sau ciroză hepatică compensată cu virus VhC.

Contribuția trimestrială aferentă contractelor cost-volum/cost-volum-rezultat se calculează prin aplicarea procentului negociat asupra prețului de vânzare cu amănuntul fără TVA/prețul de distribuție fără TVA, aferent volumelor de medicamente consumate trimestrial prin raportare la volumele stabilite prin contracte cost volum și cost volum rezultat. Negocierea se inițiază de la un procent mai mare cu 5 puncte procentuale decât media valorilor din ultimele 4 trimestre a procentului p, determinat conform formulei prevăzută pentru contribuția de clawback.

Ca o particularitate, arătăm că, în legătură cu contribuția trimestrială (clawback), aceasta se calculează prin aplicarea unui procent "p" asupra valorii consumului de medicamente suportate din Fondul național unic de asigurări sociale de sănătate și din bugetul Ministerului Sănătății, din care se exclude consumul pentru medicamentele pentru care se încheie contracte cost-volum/cost-volum-rezultat din sume suplimentare alocate în bugetul Fondului național unic de asigurări sociale de sănătate, consum aferent vânzării fiecărui plătitor de contribuție.

Protocolul terapeutic

Protocolul terapeutic corespunzător OMBITASVIRUM + PARITAPREVIRUM + RITONAVIRUM + DASABUVIRUM a fost aprobat prin

Ordinul comun al ministrului sănătății și președintelui Casei de Asigurari de Sănătate nr. 1379/1023/2015¹⁰.

Protocolul terapeutic a fost elaborat de comisia terapeutică de specialitate de la Ministerul Sănătății, a fost supus dezbaterii publice pe pagina de internet a Ministerului Sănătății și, ulterior, a fost aprobat prin ordin comun al ministrului sănătății și președintelui Casei de Asigurari de Sănătate.

În ce privește criteriile de includere a pacienților acestea au avut ca prioritate pacienții cu fibroză avansată F4 determinată prin Fibromax sau prin puncție biopsie hepatică. Pe lângă acest criteriu celelalte criterii au fost: nivelul viremiei, transaminazelor, hemoleucogramei, creatininei serice, albuminei serice, bilirubinei serice, testele de coagulare, alfafetoproteina serică, ecografia abdominală, test de sarcină negativ, absența criteriilor care să ateste ciroza hepatică decompensată (lipsa ascitei, encefalopatiei hepatice, icterului, hemoragiei digestive superioare).

Cele mai multe probleme sau nemulțumiri ale pacienților au apărut datorită rezultatelor Fibromax-ului care de multe ori nu erau concordante cu istoricul și elementele clinice ale pacientului (criterii de hipertensiune portală, varice esofagiene) sau paraclinice (puncție biopsie hepatică care descria criterii de ciroză cu punți de fibroză hepatică și noduli de regenerare). Mai mult au fost cazuri când la același pacient valorile Fibromax-ului au variat semnificativ la câteva zile.

Pacienții aveau ca alternativă și puncția biopsie hepatică care a fost folosită înainte de introducerea Fibromax-ului și Fibroscan-ului ca modalități de evaluare a gradului de fibroză hepatică. Dezavantajul acestei metode este faptul că este o manevră invazivă care se poate complica într-un procent foarte scăzut însă, de aproximativ 1%, cel mai frecvent cu hemoragie digestivă superioară, dar ca valoare diagnostică este cea mai precisă metodă de stabilire a gradului de fibroză hepatică și eventual de stabilire a degenerării neoplazice în cazul unei valori crescute ale alfafetoproteinei sau depistarea unei formațiuni intrahepatice de etiologie neprecizată.

În acest context este necesară o coroborare a datelor de laborator cu celelalte date clinice și paraclinice pentru stabilirea eligibilității pacientului pentru tratamentul cu medicamente interferon free.

Un alt element căruia a trebuit să i se acorde atenție a fost valoarea alfafetoproteinei, care poate avea valori anormale și la pacienții cu hepatită cronică sau alte afecțiuni precum sarcina, obstrucție de căi biliare, tumori ovariene sau testiculare dar și la pacienții cu hepatocarcinom. În acest context valorile crescute ale acestei analize trebuiau coroborate cu investigațiile imagistice precum ecografia abdominală cu substanță de contrast, computer tomograf sau rezonanță magnetică care să excludă prezența unui proces localizat intrahepatice cu caracteristicile unei formațiuni neoplazice.

¹⁰ Ordinul comun al ministrului sănătății și președintelui Casei de Asigurari de Sănătate 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 822 din 04.11.2015.

De asemenea, datorită faptului că au fost înregistrate 26 de cazuri de reacții adverse grave din care 10 au fost letale la pacienții cu ciroză hepatică decompensată, au fost acceptați doar pacienții care au avut documente medicale care au atestat stadiul Child-Plough A al cirozei hepatice fără semne de ascită, encefalopatie hepatică, icter sau hemoragie digestivă superioară în antecedente. Nu este recomandată utilizarea medicamentelor la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child - Pugh B cu scor mai mare de șase puncte) și chiar sunt contraindicate la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C).

În ce privește durata tratamentului, având în vedere că pacienții, în majoritatea cazurilor, aparțin genotipul 1b, durata tratamentului a fost de 12 săptămâni (mai exact 84 de zile). În cazurile sporadice de genotip 1a sau genotip 4 sau la pacienții cu recurență a infecției cu virus hepatitic VHC post-transplant hepatic durata tratamentului este de 24 de săptămâni. Este de menționat că la pacienții cu genotip 4 nu se recomandă utilizarea Dasabuvirului.

Întreruperea tratamentului conform protocolului se poate face doar dacă apar semne de ciroză hepatică decompensată cu sau fără creșterea valorilor bilirubinei sau transaminazelor.

Conform consimțământului informat pe care-l semnează la începutul tratamentului, pacientul nu poate întrerupe tratamentul din proprie inițiativă sau să ia alte medicamente pentru combaterea reacțiilor adverse fără să informeze mai întâi medicul. În cazul apariției stărilor de oboseală, greață, dureri de cap, acestea trebuie raportate imediat medicului prescriptor și acesta va prescrie medicamentele necesare.

Medicamentele trebuie luate zilnic, obligatoriu la aceeași oră în cursul mesei și în acest sens firma de monitorizare este cea care se ocupă de complianța pacientului la tratament. Dacă a omis o doză de DASABUVIR, aceasta trebuie luată în decurs de 6 ore, iar dacă a omis o doză de VIEKIRAX, aceasta trebuie luată în decurs de 12 ore. Dacă au trecut mai mult de 6 sau respectiv 12 ore de la momentul în care dozele trebuiau luate, doza omisă nu mai trebuie luată și pacientul trebuie să ia următoarea doză după programul obișnuit. Întreruperea tratamentului poate duce apariția de rezistență încrucișată la inhibitorii de NS5A, inhibitorii de protează, de NS3/4A și inhibitorii de NS5B nonnucleozidici în funcție de clasă deși nu a fost studiat impactul utilizării anterioare a tratamentului cu ombitasvir, paritraprevir sau dasabuvir asupra eficacității altor inhibitori NS5A, inhibitorilor de protează NS3/4A sau inhibitorilor NS5B.

Pacientul trebuie să se prezinte la medic ori de câte ori este necesar, la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului pentru efectuarea analizelor. Conform protocolului, monitorizarea pacienților presupune efectuarea hemoleucogramei în prima lună de tratament, efectuarea transaminazelor și viremiei la finalul tratamentului (dousprezece săptămâni sau douzecișipatru de săptămâni în funcție de genotipul viral) și efectuarea viremiei la 12 săptămâni de la oprirea tratamentului. În funcție de contextul clinic evolutiv al pacientului pe parcursul tratamentului s-au efectuat și alte analize de laborator ce ar fi putut releva decompensarea cirozei hepatice sau eventual alte reacții adverse ca urmare a administrării medicamentelor sau a interacțiunii acestuia cu celelalte medicamente pe care pacientul le urmează pentru alte afecțiuni.

La controlul lunar și la sfârșitul tratamentului pacientul trebuie să predea cutiile goale ale medicamentelor pentru ca medicul să poată confirma că au luat în proporție de sută la sută medicamentele prescrise.

Având în vedere că în practică au apărut totuși cazuri de pacienți care întrerup tratamentul din proprie inițiativă în ciuda semnării consimțământului

informat fără să anunțe în prealabil medicul, ar trebui stabilite clar ce sancțiuni ar trebui luate în această situație.

Pe parcursul tratamentului s-au observat creșteri ale valorilor transaminazelor asimptomatice în special în timpul primelor patru săptămâni de tratament fără creșteri ale valorilor bilirubinei și au scăzut la două săptămâni fiind mai frecvente la femei care au utilizat anticoncepționale orale ce conțineau etinil estradiol. Profilul de siguranță a fost similar la pacienții fără ciroză și pacienții cu ciroză compensată cu excepția creșterii incidenței hiperbilirubinemiei tranzitorii, atunci când ribavirina a făcut parte componentă a tratamentului și s-a corectat pe parcursul continuării terapiei, având ca mecanism de acțiune inhibarea transportorilor de bilirubină OATP1B1/1B3 de către paritaprevir de hemoliza indusă de ribavirină.

Din punct de vedere clinic cele mai frecvente reacții adverse au fost astenie, oboseală, insomnie și alte tulburări psihiatrice, greață, prurit și mai puțin frecvent anemie sau angioedem.

Este important de monitorizat semnele clinice de decompensare hepatică, efectuarea testelor de laborator hepatice inclusiv valorile bilirubinei directe la inițierea tratamentului, în timpul primelor patru săptămâni de la inițierea terapiei și după această dată, dacă este indicat din punct de vedere clinic.

La dousprezece săptămâni de la oprirea tratamentului, indiferent de valoarea viremiei de la sfârșitul tratamentului s-a efectuat o alta determinare a viremiei, după care s-a întocmit fișa de evaluare a rezultatului la tratament care a fost transmisă la Casa Națională de Asigurări de Sănătate în termen de trei zile lucrătoare.

Conform protocolului, se consideră:

Răspuns terapeutic - viremie nedetectabilă la sfârșitul tratamentului;

Răspuns terapeutic susținut - viremie nedetectabilă la sfârșitul tratamentului și la 12e săptămâni de la oprirea tratamentului;

Eșec terapeutic - viremia detectabilă la sfârșitul tratamentului;

Recădere - viremie nedetectabilă la sfârșitul tratamentului și detectabilă la dousprezece săptămâni de la terminarea tratamentului.

Limita de detecție viremiei VHC în domeniul de linearitate este de 15 UI/ml, valoare ce coincide cu sensibilitatea analitică. Un rezultat nedetectabil semnifică faptul că este vorba fie de o viremie foarte scăzută, sub limita de cuantificare, fie de o viremie absentă. Metoda de detecție a fost Real-time PCR, adică reacție de polimerizare în lanț cu detecție în timp real a produsului PCR acumulat, prin măsurarea fluorescenței emise la toate laboratoarele agregate de Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

În protocol nu este precizat cum este considerat pacientul cu viremie detectabilă la sfârșitul tratamentului și nedetectabilă la dousprezece săptămâni de la oprirea tratamentului și cum trebuie să abordăm această situație întâlnită în practica curentă.

Sunt considerate contraindicații la tratament:

- cirozele decompensate;

- cirozele cu noduli displazici;

- ciroze cu componentă etanolică dacă pacientul nu este în abțință de cel puțin trei luni;

- pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral: substraturi CYP3A4, inductori enzimatici, Inhibitori CYP 3A4, inhibitori CYP2C8, medicamente care în

conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului diminuează sau împiedică obținerea răspunsului medical.

Observăm că accesul la tratament este limitat pentru pacienții care fac tratament cu anumite medicamente care ar putea împiedeca sau diminua răspunsul la tratament în contextul contractului cost volum rezultat unde obținerea unor ținte terapeutice cât mai înalte este un criteriu de care se ține cont în decontarea cheltuielilor de către Casa Națională de Asigurari de Sănătate.

Sunt eligibili pentru tratament pacienții care au avut noduli displazici, care au fost tratați și nu au semne de recidivă tumorală.

Pot face de asemenea tratament pacienții care au mai făcut tratament antiviral anterior cu peginterferon alfa 2a sau alfa 2b și ribavirină și nu au răspuns la tratament sau au răspuns parțial sau au pierdut răspunsul la tratament în timpul tratamentului (breakthrough) sau ulterior (recădere).

Pacienții cu coinfecție VHB pot urma tratamentul dacă infecția VHB este controlată de tratament sau să nu necesite tratament (ADN VHB mai mic de 2000 UI/ml). În cursul tratamentului se poate reactiva infecția cu virus hepatitic B.

Pacienții infectați cu HIV pot face tratament dacă viremia HIV este mai mică de 50 copii /ml sub terapie ARV de minim trei luni și compatibilă ca interacțiuni medicamentoase. Astfel de pacienți este bine să fie urmăriți în centre specializate în tratamentul HIV, pentru a se putea monitoriza mai bine atât în ce privește asocierile de anumite medicamente dar și riscul de reacții adverse mai crescut al medicamentelor retrovirale.

De asemenea pacienții transplantați care fac tratament imunosupresor este bine să fie monitorizați în centrele de transplant hepatic sau să existe o colaborare strânsă cu acestea în cazul în care pacientul dorește să facă tratament în alt centru. Profilul de siguranță la pacienții cu transplant hepatic infectați cu VHC cărora li s-a administrat medicația a fost similar cu pacienții netransplantați cu o ușoară creștere a frecvenței anemiei care a dus la întreruperea administrării de ribavirină.

Ca și particularitate în acest caz dozele de ribavirină sunt mai scăzute, de 600- 800 mg/zi și durata tratamentului este de 24 de săptămâni în cazul genotipului 1b și a genotipului 4 cu ciroză compensată și de 12 săptămâni la genotipul 4 fără ciroză hepatică.

În cazul pacienților cu fibroză F3 pot face tratamentul doar dacă au contraindicație la interferon :

- depresie severă necontrolată medicamentos;
- bolnavi cu psihoze sau epilepsie aflați sub tratament;
- boli autoimune: poliartită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, sindrom Sjogren, dermatomiozită, polimiozită, vasculite simptomatice;
- diabet zaharat de tip 1 dezechilibrat cu hemoglobina glicozilată constant crescută (două determinări în ultimul an mai mare de 8%).

Lista de afecțiuni care contraindică interferonul conform protocolului terapeutic în hepatită cronică și ciroză hepatică compensată cu virus C care se referă la administrarea Interferonului și Ribavirinei este mai lungă cuprinzând: boli neurologice, boli psihice (demență), diabet zaharat decompensat, boli autoimune, boală ischemică coronariană, insuficiență cardiacă severă necontrolate, afecțiuni respiratorii severe necontrolate, hemoglobina mai mică de 11g/dl, leucocite mai mici de 5000 /m³, număr de neutrofile mai mici de 1500/ m³. Observăm că sunt afecțiuni precum boala ischemică coronariană, insuficiența cardiacă severă necontrolată, afecțiunile respiratorii severe necontrolate, afectările hematologice care nu sunt cuprise în actualul protocol deși acești pacienți au contraindicație la tratamentul cu Interferon și Ribavirină.

Dar să sperăm că în curând toți pacienții cu fibroză avansată F3 vor putea face tratament cu medicamente interferon free fără să fie necesar ca și criteriu de includere contraindicația tratamentului antiviral care conține interferon.

Concluzii

La sfârșitul perioadei de un an pentru care a fost negociat contractul cost-volum-rezultat vor fi evaluate rezultatele acestuia. Rezultate parțiale din acest moment sunt peste așteptările inițiale. Pe baza acestei experiențe cu medicamente inovatoare se deschid perspective și pentru alte tipuri de molecule cu indicație la pacienții cu ciroză decompensată, aflați în tratament cu alte medicamente ce pot diminua răspunsul terapeutic și, de ce nu, pentru alte tipuri de fibroză și alte genotipuri ale virusului hepatitic C ca de exemplu genotipul 2, 3, 5 sau 6.

Registrele naționale pentru pacienții cu hepatite virale reprezintă un element important și necesar de monitorizare a acestor pacienți.