

Hepatit C tedavisinde 2016 sağlık uygulama tebliğinin getirdiği yenilikler

Oğuz Karabay¹, Aziz Öğütlü¹, Ertuğrul Güçlü¹

Öz

Hepatit C tedavisindeki başarı direkt etkili oral antivirallerle %90'ları aşmaktadır. Geri ödeme kapsamındaki ilaçlar ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Ülkemizde iki farklı kombinasyon (sofosbuvir-ledipasvir ve ombitasvir-paritaprevir-ritonavir-dasabuvir) Haziran 2016'dan itibaren geri ödeme kapsamına alındı. Bununla birlikte bu kombinasyonlarla ilgili düzenlemeler kronik hepatit C tedavisinde yeni şartlar ve sınırlamalar getirdi. Bu derlemede ülkemizdeki hepatit C tedavi şemaları ve geri ödeme şartları eski ve yeni kurallarıyla gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sağlık uygulama tebliği, hepatit C, tedavi

Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi:

23.06.2016

Kabul Tarihi:

28.06.2016

Online Yayın Tarihi:

31.06.2016

Sorumlu Yazar

Aziz ÖĞÜTLÜ

Innovations of the 2016 communique of health application in the treatment of hepatitis C

Oğuz Karabay¹, Aziz Öğütlü¹, Ertuğrul Güçlü¹

Abstract

Success in hepatitis C treatment exceeds 90% with the oral direct-acting antivirals. Drugs within the scope of reimbursement vary from country to country. Two different combinations in our country (sofosbuvir-ledipasvir and ombitasvir-paritaprevir-ritonavir-dasabuvir) were included in the reimbursement from June 2016. However, regulations about the use of these combinations brought new conditions and limits on chronic hepatitis C treatment. In this review, hepatitis C treatment schemes and reimbursement terms in our country were revised with old and new rules.

Keywords: The communique of health application, hepatitis C, treatment

Article Info

Received:

23.06.2016

Accepted:

31.05.2016

Online Published:

31.06.2016

Corresponding Author

Aziz ÖĞÜTLÜ

GİRİŞ

Ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) şemsiyesi altındaki vatandaşlarımızın hepatit C tedavisine dair geri ödeme işlemlerinde Sağlık Uygulama Tebliğindeki (SUT) maddeler baz alınmaktadır. SUT, yıllara göre bilimsel gelişmeleri de baz alarak değişebilmekte ve ilaçların ödenme koşullarında bir önceki tebliğe göre belirgin farklılıklar görülebilmektedir. Bu derlemede, hepatit C tedavisinde 2016 Haziran ayında resmi gazetede yayınlanan SUT kararlarına göre yapılan tedavinin öncesi ile karşılaştırılması ve uygulama ile akla gelebilecek soruların cevaplanması amaçlanmıştır.¹

Hepatit C virüsü tek sarmallı zarflı bir RNA virüsü olup replikasyonu sırasında sık mutasyon geçirmektedir. Hepatit C'nin toplumdaki sıklığı ülkeden ülkeye değişmektedir. Örneğin Mısır'da %5'in üzerinde, Japonya'da %2-3, Fransa'da %2 iken ülkemizde %0.3-0.5 arasında raporlar mevcuttur.² Hepatit C enfeksiyonu geliştiğinde %75-85 kronikleşmektedir. Hastalığa bağlı klinik seyir şekil 1'de özetlenmiştir.³

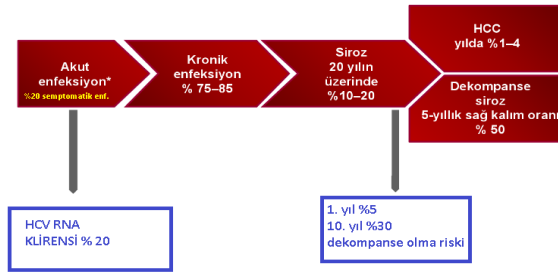
Hepatit C tedavisi yıllar içinde belirgin değişiklikler göstermiştir. Önceleri sadece klasik interferonlarla yapılan hepatit C tedavisi (başarı oranı %20) daha sonra ribavirinle kombine edildi (başarı oranı %40). Daha sonra pegile interferona (PEG-IFN) ribavirin eklendi (başarı oranı %66).⁴ Takvimler 2011'i gösterdiğinde ilk

kuşak direkt etkili proteaz inhibitörü oral ajanlar tedaviye girdi. Önceki SUT ile sirotik ya da cevapsız hastalarda bir dönem kullanılan Telaprevir (TLP) ya da Boceprevir (BOC) içeren rejimler ile daha yüksek başarı oranlarına ulaşılsa bile olumsuz bir çok etkisi nedeniyle uzun ömürlü olmadı.⁵ TLP ve BOC rejimleri uygulanan hastalarda belirgin yan etkiler gözlemlendi, tedaviyi yarıda bırakan ya da dekompanyasyonu artan hastalar nadir değildi. Çünkü; TLP ve BOC içeren tedavilerin etkinliği kısıtlı, yan etki profili kötü, tedavi süresi uzun, ilaç etkileşimleri fazla ve ileri evre hastalıklarda riskli olma dezavantajları vardı. Ayrıca tedavinin yönetimi zor ve hastanın alacağı ilaç yükü de fazla idi.⁶

SUT 2016'da başlıca değişiklikler

Ülkemizde daha önceden ruhsat almış olan bu ürünlerin geri ödeme kapsamına girmesi 2016'nın Haziran ayında gerçekleşti. Bu ürünlerin hangi hasta grubuna nasıl uygulanacağını belirleyen kurallar Şekil 2 ve 3'de kısaca özetlenmeye çalışılmıştır.

Akut hepatit C de SUT değişiklikleri incelendiğinde öncesi ve sonrası arasında bir fark gözlenmemektedir. 2016'da yayınlanan SUT'ta akut hepatit C tedavisi için gereken ilaç raporunun yine gastroenteroloji ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları tarafından çıkarılabileceği bildirilmiştir (tablo 1) .



Şekil 1: Hepatit C doğal seyir

Tablo 1. Akut hepatit C tedavisindeki 2016 öncesi ve sonrası SUT koşulları

2016 öncesi akut hepatit C tedavisi	2016 sonrası akut hepatit C tedavisi
<ul style="list-style-type: none"> - Tedavi: İnterferon veya pegile-İnterferon alfa monoterapisi - Doz: Kronik hepatit C tedavisinde kullanıldığı dozlarda tedaviye ribavirin eklenemez - Tedavi süresi: 24 hafta - Tedaviye başlamak için biyopsi ve sürdürmek için ise 12. haftada HCV RNA \geq 2 log azalma koşulu aranmaz - HCV RNA (+)'liği rapora eklenmelidir. 	<ul style="list-style-type: none"> - Akut hepatit C hastalarında (HCV RNA pozitif sonuç raporda belirtilir) 24 hafta süreyle kronik hepatitte kullanıldığı dozlarda interferon alfa veya pegile interferon alfa monoterapisi yapılır. - Bu hastalarda tedaviye ribavirin eklenmez. - Akut hepatit C tedavisi için karaciğer biyopsisi ve 12. haftada HCV RNA seviyelerinde 2 log azalma koşulu aranmaz.

Yıllardır kronik hepatit C hastalarında kolay kullanımı olan, kısa süreli tedaviye izin veren, zor hastalara etki edebilecek, primer

cevapsız/nüks hastalarda, karaciğer sirozu olan hastalarda ve transplant hastalarında kullanılabilecek ilaç arayışları sürerken beklenen direk etkili oral kombinasyonlar nihayet kullanıma girdi. Dünyadaki ve ülkemizdeki kılavuzlar incelendiğinde HCV tedavisinde; sofosbuvir / ledipasvir (S/L) 12 hafta veya ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir (OPRD) (Genotip 1a hastalarda OPRD+RBV) 12 hafta veya sofosbuvir+daclatasvir 12 hafta veya sofosbuvir+simeprevir 12 hafta tedavileri başlıca önerilen seçeneklerdir.^{7,8}

2016 SUT hangi kombinasyonları geri ödemeye aldı ?

2016'da yayınlanan SUT'ta iki kombinasyon için geri ödeme verildiği anlaşılmaktadır. Bunlar; S/L ve OPRD kombinasyon rejimleridir. Bu geri ödeme kapsamındaki kombinasyonların da başarı oranları (>%90) oldukça iyidir. S/L ve OPRD kombinasyon rejimleriyle %90-100 oranında başarılı hepatit C tedavi sonuçları bildirildi.⁹

2016 SUT tedavide hangi yenilikleri getirdi?

Yeni SUT ile kronik hepatit C tedavisinde belirgin farklılık söz konusudur. Tablo 2'de eski SUT'un kuralları kısaca özetlenmiştir. Buna göre önceki SUT'ta kronik hepatit C'de ön planda interferonlar uygulanırken (tablo 2) 2016 SUT'unda interferon kullanımı yerine oral antivirallerle 12 veya 24 haftalık tedaviler getirilmiştir.

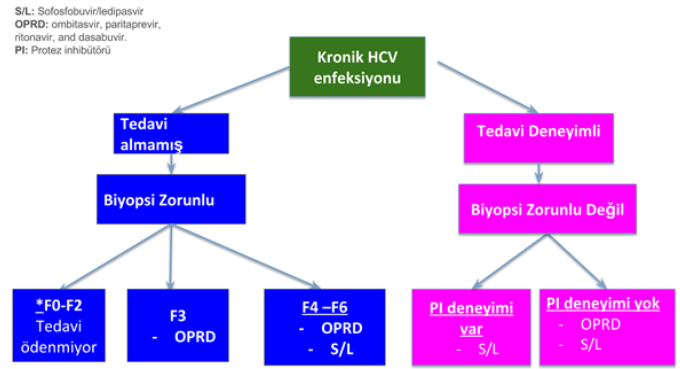
Tablo 2. 2016 öncesi kronik Hepatit C tedavisindeki SUT koşulları

2016 öncesi Kronik HCV enfeksiyonunda pegile-interferon + ribavirin (PEG-IFN + RBV) tedavisi

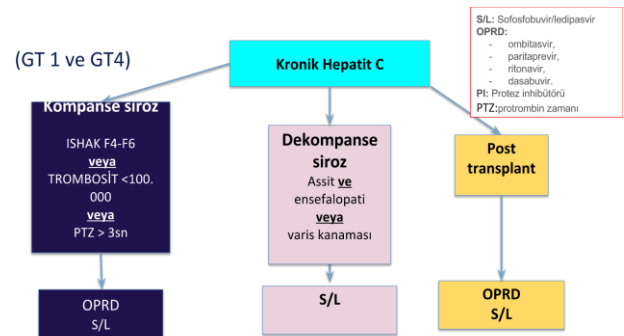
- HCV RNA (+) hastalarda genotip tayini ile tedaviye başlanabilir
 - Biyopsi şartı yok
 - İnterferon + RBV veya
 - İnterferon + RBV kombinasyonu kullanılabilir
 - Tek başına RBV kullanılmaz
-
- Tedavi süresi: genotip 1 ve 4 için PEG-IFN + RBV 48 hafta
 - Tedavinin 12.haftasında HCV RNA < 2log azalma varsa tedavi kesilir.
 - Tedavinin 12.haftasında HCV RNA \geq 2log azalma olmuş ama 24. haftada halen RNA (+) ise tedavi kesilir.
 - Tedavinin 24.haftasında HCV RNA (-) ise tedavi 48 haftaya

- Genotip 2 ve 3 için IFN/ PEGIFN+RBV (800mg/gün)
- Süre: 24 hafta
 - Tedavinin 12.haftasında HCV RNA \geq 2 log azalma koşulu yok

- Daha önce hepatit C tedavisi almamış hastalarda ise PEGIFN+RBV tedavisi veya uygun koşullarda PEGIFN+RBV + telaprevir/bocepravir tedavisi başlanabilir.



Şekil 2: Kronik hepatit C tedavisinde 2016 SUT gereği uygulanması gereken şartlar



Şekil 3: Sirozlu hastada kronik hepatit C tedavisi SUT uygulama kuralları

Yeni SUT ile daha önce tedavi görmemiş hastalara hangi tedavi verilebilir ?

Yeni SUT ile daha önceden tedavi almamış hastalara tedavi öncesi biyopsi şartı getirilmiştir. Burada biyopsi sonucu öne çıkmaktadır. Eğer biyopside fibrozis skoru F0, F1 veya F2 ise kişinin SUT kapsamında tedavi olması olanaksız (şimdilik! Ancak değişmesi olasıdır). Eğer biyopside F3 düzeyinde fibrozis var ise OPRD verilebilmektedir. Ancak F3 den fazla fibrozis varsa (>F4-6) S/L veya OPRD verilebilmektedir.

Yeni SUT gereği dekompanse hastayı tanımlamak için ise assit ve ensefalopati veya varis kanaması varlığı şartı getirilmiştir. Genotip 1 ve 4 hastalarda kompanse siroz varlığında S/L

ya da OPRD kullanılabilir. Ancak dekompanse sirozlu hastalarda sadece S/L kullanımı ödeme kapsamına alınmıştır (şekil 3). Karaciğer transplantlılarda ise hem OPRD hem de S/L ödeme kapsamına alınmıştır.

Yeni SUT ile kimler tedavi alamayacak ?

Daha önceki SUT ile biyopsi şartı yok idi. Şimdi daha önce tedavi almayan hastalara biyopsi şartı gelmiş durumda. Bu durumda tedavi naif, fibrozis skoru F0-F2 olan hastalar tedavi alamayacaktır.

Ayrıca SUT ile hiç bir açıklama getirilmeyen genotip 5, 6 hastalarında tedavi alması mümkün gözükmemektedir. SUT için yeni bir revizyon yayınlanana ve bu hasta grubunun da tedavi alabileceği belirtilene kadar bu hasta grubu bekleyecek ya da SGK kapsamı dışında tedaviye ulaşabilecektir. Ancak bu hasta grubunun da kapsanması beklenti dahilindedir.

İlaç raporunu kim verecek?

Yeni SUT ile hepatit C tedavisini ancak 3. basamak kuruluşlarda rapor verilmesi gündeme gelmiştir. Oysa 2016 öncesinde hem 2. basamakta hem de 3. basamakta çalışan hekimler tedavi verebiliyordu.

Yeni SUT ile Hepatit C tedavisi 3. basamak sağlık kurumlarında görevli gastroenterolog ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarınca verilebilir, bu hekimler haricinde reçete edilemez şeklinde belirtilmiştir. 2016 öncesinde raporu yine gastroenterolog ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları yazarken iç hastalıkları uzmanları da raporlu hastaya ilaç yazabiliyordu. Bu uygulama

ile sadece iki branşa reçeteleme yetkisi getirilmiştir. Bu durum hastaların daha yakından takip ve tedavi olanağını getirmesi açısından önemlidir.

Tedavi kaç kez verilebilir.

Tedaviler sadece bir defaya mahsus verilebilir. Bu tedavileri kullanıp başarısız olmuş olan hastalar için bir başka sefer ilaç kullanımı yoktur. Bu önemli şart nedeniyle hastaların tedaviye gösterecekleri uyumsuzluğun ağır bedelleri olabilecektir.

Biyopsi olmadan tedavi alınabilir mi ?

Tedavi naif ve biyopsisi yoksa hasta tedavi alamayacaktır.

Raporlanan ilaçlar nereden alınacak ?

2016 öncesi hekim raporlaması ardından tüm eczanelerden ilaçlar alınabilirken, 2016 sonrasında ilaçların SGK'nın belirleyeceği 3.basamak sağlık kurumlarının eczanelerinden rapor karşılığı verileceği bildirilmiştir. Bu sayede ilaç çıkışlarının takibi kolaylaşırken, taşrada yaşayan hastaların ilaca ulaşması biraz daha zahmetli olacak gibi görülmektedir.

Tedavi maliyetleri artacak mı?

HCV tedavisinde alternatif geri ödeme modeli denilen yeni bir uygulama getirildi. İlaç fiyatları SGK'nın yeni düzenlediği alternatif geri ödeme modeli gereği, gizli olarak kalacak gibi gözükmemektedir. Hekimler fiyat düşünmeden hastaları için en iyi tedavi rejimi ne ise, o rejim ile tedavi edecektir. Bu uygulama ile ilaçlar muhtemelen perakende satış fiyatlarının çok altına mal edilebilecek gibi gözükmemektedir.

Yeni SUT ile HCV ilaçları uluslararası tıbbi istatistik (IMS) sisteminden takip edilebilecek mi ?

İlaçlar, ilaç depoları ve serbest eczaneler aracılığıyla temin edilemeyeceği için IMS üzerinde takip edilmesi pek mümkün

görülmemektedir. Ancak SGK kapsamı dışında kalıp, para vererek ilaçlara ulaşmak isteyen hastalar, serbest eczanelerden ilaçlara eskiden olduğu gibi ulaşmaya devam edeceklerdir. Dolayısı ile bu hastaların IMS takibi mümkün görülmektedir.

GENOTİP 1		Non-sirotik		Sirotik
		ISHAK F0-2	ISHAK F3	ISHAK F4-6
Tedavi naif (+ IFN komplikasyonu nedeni ile tedavisi 12 haftadan önce kesilmiş)	OPRD	GERİ ÖDEME YOK	GT1b: 12 hafta GT1a: 12 hafta+RBV	GT1b: 12 hafta *GT1a: 24 hafta+RBV
P/R deneyimli	OPRD	GT1b: 12 hafta GT1a: 12 hafta+RBV		GT1b: 12 hafta GT1a: 24 hafta+RBV
	S/L	GT1: 12 hafta+RBV veya 24 hafta		
PI deneyimli	S/L	GT1: 12 hafta+RBV veya 24 hafta		
Post-transplant	OPRD	GT1: 24 hafta		
	S/L	GT1: 12 hafta veya 12 hafta+RBV		**GT1: 12 hafta+RBV veya 24 hafta

KAYNAKÇA

1. <http://www.resmigazete.gov.tr/default.aspx>
(Erişim tarihi:23.06.2016).
2. Tosun S . Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. ANKEM Derg 2013;27(Ek 2):128-134.
3. Chen SL. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. International Journal of Medical Sciences Int J Med Sci 2006;3(2):47-52.
4. Sarasin-Filipowicz M. Interferon therapy of hepatitis C: molecular insights into success and failure. Swiss Med Wkly. 2010 Jan 9;140(1-2):3-11.
5. American Association for the study of liver diseases (AASLD) and Infectious Diseases

Society of America (IDSA). HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C <http://www.hcvguidelines.org> (Erişim tarihi: 22.06.2016).

6. Zhu Y, Chen S. Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy. *World J Gastroenterol.* 2013 Dec 21;19(47):8963-73.
7. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014 May 15;370(20):1889-98.
8. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1594–603.
9. Holmes JA1, Thompson AJ1. Interferon-free combination therapies for the treatment of hepatitis C: current insights. *Hepat Med.* 2015 Nov 2;7:51-70.