

**CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
CABINET PREȘEDINTE**

ORDIN nr. 158 din 13.03.2017

Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate

Având în vedere:

- OUG nr. 77/2011, privind stabilirea unor contribuții pentru finanțarea unor cheltuieli în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare;
- art. 4 alin. (3) din Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate 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, cu modificările și completările ulterioare;
- adresa Comisiei de experți pentru afecțiuni hepatice a Casei Naționale de Asigurări de Sănătate constituită prin Ordinul președintelui CNAS nr. 280/2015 privind constituirea Comisiei de experți pentru afecțiuni hepatice și aprobarea Regulamentului de organizare și funcționare a Comisiei de experți pentru afecțiuni hepatice, cu modificările și completările ulterioare, înregistrată la CNAS cu nr. P2478/10.03.2017

În temeiul dispozițiilor:

- art. 291 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare și art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea de Guvern nr. 972/2006, cu modificările și completările ulterioare;
- emite următorul**

ORDIN

Art. 1 Se aprobă criteriile de eligibilitate, monitorizarea și indicatorii de rezultat pentru tratamentul cu medicamente cu acțiune antivirală directă, care fac obiectul contractelor cost-volum – rezultat, prevăzute în anexa care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 2 Criteriile prevăzute la art. 1 se aplică în mod corespunzător de către comisia de negociere constituită în baza Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 3/1/2015, cu modificările și completările ulterioare, în vederea negocierii indicatorilor de rezultat pentru tratamentul cu medicamente cu acțiune antivirală directă pentru diferite forme clinice de infecție cu VHC.

Art. 3 Prezentul ordin se publică pe pagina de web a Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, la adresa www.cnas.ro.

p. PREȘEDINTE

**Radu ȚIBICHI
DIRECTOR GENERAL**

CRITERIILE DE ELIGIBILITATE, MONITORIZAREA SI INDICATORII DE REZULTAT PENTRU TRATAMENTUL CU MEDICAMENTE CU ACTIUNE ANTIVIRALA DIRECTA A DIFERITELOR FORME CLINICE DE INFECȚIE CU VHC

I. GENERALITĂȚI

1. Terapia cu medicamentele cu acțiune antivirală directă a infecției VHC este de mare eficiență, are durată mai scurtă decât tratamentele antivirale anterioare și efecte nedorite reduse. Conform datelor existente tratamentul cu medicamentele cu acțiune antivirală directă trebuie să combine două molecule care să aibă ținte diferite de inhibare a replicării virale în scopul asigurării eficienței optime și prevenirii apariției rezistenței. Din aceste cauze folosirea strictă a unui singur medicament cu acțiune antivirală directă este prohibită.

2. Alegerea opțiunii terapeutice aparține medicului curant. La prescrierea medicamentului medicul curant trebuie să țină cont de contraindicațiile și de interacțiunile medicamentoase stipulate în Rezumatul Caracteristicilor Produsului, de prezența comorbidităților precum și de tratamentele antivirale pe care le-a efectuat.

3. Se recomandă prudență la recomandarea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă la pacienții cu vârsta peste 70 de ani, cu necesitatea monitorizării de specialitate în funcție de comorbiditățile existente.

4. Medicii prescriptori sunt medici specialiști gastroenterologie și medici specialiști boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Oradea, Sibiu, Târgu Mureș, Timișoara. Terapia trebuie inițiată și monitorizată de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu hepatita C.

5. Monitorizarea clinico-biologică a pacientului în timpul tratamentului cât și după terminarea terapiei revine în sarcina medicului curant.

6. Medicul curant trebuie să cunoască particularitățile socio-economice și culturale ale pacientului, gradul de sustenabilitate a acestuia din partea familiei, în scopul asigurării complianței și aderenței pacientului la respectarea condițiilor și a protocolului de tratament.

7. Terapia cu moleculele care constituie asocierile terapeutice din tratamentul fără interferon este nouă, iar informațiile despre medicamente au fost obținute în urma unor studii care au inclus un număr mic de pacienți, selectați pe criterii stricte. În prezent sunt mai multe studii în derulare care pot aduce informațiile suplimentare cu privire la reacțiile adverse și interacțiunile medicamentoase. Unele dintre aceste medicamente fac și obiectul unei monitorizări din partea Agenției Europene a Medicamentului. Deoarece toate aceste aspecte pot determina modificarea prezentelor criterii de includere, a monitorizării, a duratei de tratament și a aprecierii rezultatului tratamentului, precizăm că prezentele criterii pot fi modificate ori de câte ori va fi nevoie.

8. Determinarea ARN-VHC cantitativ se va realiza prin metode a căror sensibilitate este de minimum 15 UI/ml.

9. Se consideră că toți pacienții eligibili pentru tratament în România sunt cu genotip 1 b, deoarece genotiparea efectuată recent pe 7421 pacienți a arătat prevalența genotipului 1 b 99,6%.

10. Stadializarea fibrozei se face printr-o singură metodă neinvazivă: Fibromax sau prin biopsie hepatică.

11. Pacienții trebuie evaluați corect atât în ceea ce privește comorbiditățile cât și în privința terapiei concomitente. Toate interacțiunile medicamentoase trebuie corect documentate prin accesarea site-ului hep-drug-interactions.com și listarea graficului de interacțiuni posibile

II. CRITERII DE ELIGIBILITATE

A. Categoriile de pacienți cu infecție cu VHC eligibili

I. Pacienți post-transplant hepatic sau post-transplant de organe solide indiferent de gradul de fibroză

II. Pacienți cu fibroză F2 asociată cu manifestări extrahepatice de tip autoimun determinate de infecția cu virus C (crioglobulinemie mixtă, boala renală asociată infecției cu virus C)

III. Pacienți cu fibroză F2 asociată cu limfom cu celule B non-Hodgkin care implică evoluția bolii hepatice la care poate fi sau a fost efectuat tratament curativ, fără semne de recurență

IV. Pacienți cu fibroză F2 asociată cu hemofilie sau talasemie majoră

V. Pacienți cu fibroză F3, naivi sau experimentați la tratamentul cu interferon

VI. Pacienți cu fibroză F4 - ciroză compensată (Child – Pugh A), naivi sau experimentați la tratamentul cu interferon

VII. Pacienți cu insuficiență renală cronică aflați în dializă, cu fibroza F2-F4 (ciroza compensată Child – Pugh A)

VIII. Personal medical, indiferent de stadiul fibrozei

B. Opțiuni terapeutice

I. VIEKIRAX (OMBITASVIR 12,5 mg/per comprimat + PARITAPREVIR 75 mg/per comprimat + RITONAVIRUM 50 mg/per comprimat), împreună cu EXVIERA (DASABUVIR - 250mg) 12 săptămâni.

Prin excepție, la pacienții **post-transplant hepatic** se adaugă Ribavirină 1000 sau 1200 mg pe zi (se începe cu Ribavirină 600 mg/zi și dozele se cresc treptat în funcție de toleranța pacientului până la doza maximă tolerată, conform recomandărilor din RCP-ul produsului) iar durata tratamentului este **24 săptămâni**.

II. SOFOSBUVIR 400 mg + LEDIPASVIR 90 mg/per comprimat 12 săptămâni

Tratamentul poate fi administrat pe o perioadă de 8 săptămâni la pacienții naivi, fără ciroză hepatică. La stabilirea duratei tratamentului de 12 sau 8 săptămâni, medicul curant va lua în considerare categoria de pacient și starea clinică prezentă a acestuia. Prin excepție, la pacienții **post-transplant hepatic** se adaugă Ribavirina 1000 sau 1200 mg pe zi (se începe cu Ribavirină 600 mg/zi și dozele se cresc treptat în funcție de toleranța pacientului până la doza maximă tolerată, conform recomandărilor din RCP-ul produsului) iar durata tratamentului este de **12 săptămâni**.

Nu a fost studiată indicația SOFOSBUVIR + LEDIPASVIR la pacienții cu hemodializă, deoarece nu a fost evaluată siguranța produsului la pacienții cu insuficiență renală severă (ReFG<30 ml/min și 1,73m²) sau insuficiență renală stadiul terminal care necesită hemodializă. La utilizarea combinației de SOFOSBUVIR+ LEDIPASVIR în asociere cu ribavirină, trebuie consultat, de asemenea, RCP-ul produsului pentru ribavirină, pentru pacienții cu o valoare a clearance-ului la creatinină<50ml/min.

III. GRAZOPREVIR 100 mg + ELBASVIR 50 mg/per comprimat 12 săptămâni

Eficiența și siguranța administrării GRAZOPREVIR 100 mg + ELBASVIR 50 mg/per comprimat, la pacienții post-transplant hepatic nu este cunoscută, acest medicament nu se recomandă la pacienții post-transplant hepatic.

Pacienții cu hepatocarcinom pot primi tratament cu condiția ca hepatocarcinomul să fi fost tratat, iar investigațiile imagistice efectuate la cel puțin 24 săptămâni să arate lipsa recurenței bolii. Medicul curant va analiza beneficiile comparativ cu riscurile în decizia sa privind inițierea tratamentului antiviral având în vedere că la pacienții cu hepatocarcinom tratați anterior s-a constatat o rată de recidivă a bolii neoplazice de aproximativ 50%, din care cea mai mare parte (70%) au prezentat forme grave, multicentrice, la care nu s-a putut efectua tratament curativ.

Pacienții cu co-infecție B pot fi tratați, dar în caz de co-infecție sau de infecție ocultă se indică tratament concomitent cu analog nucleozidic (Lamivudină/ Entecavir).

Pentru coinfecția VHC+HIV, tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV.

Tratamentul și monitorizarea infecției VHC la pacienții post-transplant hepatic sau post-transplant de organe solide se va efectua numai în Centrul de transplant unde s-a efectuat transplantul în colaborare cu medicul specialist gastroenterolog/infecționist din centru, deoarece este necesară asigurarea în permanență a imunosupresiei și ajustarea dozelor de imunosupresoare.

C. Criterii de includere în tratament

- gradul de fibroză F determinat prin:
 - puncție biopsie hepatică sau
 - fibromax - indiferent de indicele de masă corporală
- ARN-VHC cantitativ – indiferent de valoare
- ALT, AST – indiferent de valoare
- Hemograma
- Creatinina serică și clearance la creatinină
- Ecografie abdominală
- Test de sarcină negativ pentru femeile de vârstă fertilă
- Documente medicale care să dovedească încadrarea în Clasificarea Child-Pugh clasa A.
- AFP. În cazul în care nivelul seric al AFP depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT abdomen cu substanță de contrast i.v. sau examen IRM abdomen cu substanță de contrast i.v.
- INR
- Ag HBs, Ac anti-HBc, iar în cazul în care vreunul este pozitiv viremia VHB
- La pacienții cu transplant, Ac anti citomegalovirus IGM negativ

D. Durata tratamentului: conform punctului B.

E. Monitorizarea tratamentului

1. În săptămâna 8/12/24 de tratament (sfârșitul tratamentului) se determină: ALT, AST, ARN-VHC cantitativ.
2. La 12 săptămâni după terminarea tratamentului se determină: ARN-VHC cantitativ.

F. Criterii de evaluare a rezultatului medical:

1. Răspuns viral sustinut (RVS 12):

1.1. ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului (săptămâna 8, 12, sau 24 după caz) și la 12 săptămâni **după terminarea tratamentului**.

1.2. ARN-VHC detectabil, dar cu o valoare sub limita de 15UI/ml la sfârșitul tratamentului (săptămâna 8, 12, sau 24 după caz) și nedetectabil la 12 săptămâni **după terminarea tratamentului**.

2. Eșec terapeutic:

2.1. ARN-VHC detectabil (cu o valoare peste limita de 15UI/ml) la sfârșitul tratamentului (săptămâna 8, 12 sau 24 după caz). În acest caz nu este necesar să se mai efectueze viremia de la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

2.2. ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului (săptămâna 8, 12, sau 24 după caz), dar detectabil (indiferent de nivelul de detecție) la 12 săptămâni **după terminarea tratamentului** (semnifică recădere).

III. MONITORIZAREA PACIENȚILOR DUPA ERADICAREA VIRUSULUI HEPATITEI C

1. Medicația antivirală directă s-a demonstrat că are o eficiență foarte bună în eradicarea virusului hepatitei C, dar utilizarea lor este recentă și nu există date în legătură cu evoluția în timp a pacienților care au răspuns la tratament.
2. Medicii curanți vor monitoriza acești pacienți la interval de 6 luni pentru a se diagnostica în timp util eventualele recăderi, reinfecția sau apariția altor complicații (decompensări portale și sistemice, carcinom hepatocelular).
3. Monitorizarea va urmări parametrii clinici, biologici (TGO, TGP, AFP) și imagistici (ecografie). În cazul creșterii AFP se continuă investigarea imagistică prin RMN sau CT.