

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

ORDIN nr. din

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, aprobată prin Legea nr.184/2015;
- OUG nr. 69/2014, privind stabilirea unor măsuri financiare în domeniul sănătății și pentru modificarea unor acte normative, 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, înregistrată la CNAS cu nr. P10001/23.11.2016

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 Statului 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 reluării 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**

TRATAMENTUL 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 precum și de prezența comorbidităților.
3. Se recomandă prudența 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, Targu Mureș, Timisoara.
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 foarte nouă, iar informațiile despre medicamente au fost obținute în urma tratării unui 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 considera ca 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 pentru co-morbidități 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. CRITERIILE DE ELIGIBILITATE, MONITORIZAREA SI INDICATORII DE REZULTAT PENTRU TRATAMENTUL CU MEDICAMENTE CU ACTIUNE ANTIVIRALA DIRECTA

Categoriile de pacienti cu infectie cu VHC eligibili

I. Pacienti post-transplant hepatic sau pst-transplant de organe solide indiferent de gradul de fibroza

II. Pacienti cu fibroză F2 asociata cu manifestari extrahepatice de tip autoimun de terminate de infectia cu virus C (crioglobulinemie mixta, boala renala asociata infectiei cu virus C)

III. Pacienti cu fibroza F2 asociata cu limfom cu celule B non-Hodkin sau hepatocarcinom care implica evolutia bolii hepatice la care poate fi sau a fost efectuat tratament curativ, fara semne de recurenta

IV. Pacienti cu fibroza F3, naivi sau experimentati la tratamentul cu interferon

V. Pacienti cu fibroza F4- ciroza compensata (Child –Pugh A), naivi sau experimentati la tratamentul cu interferon

VI. Pacienti cu insuficienta renala cronica aflati in dializa, cu fibroza F2-F4 (ciroza compensata)

VII. personal medical, indiferent de stadiul fibrozei

○ **Optiuni 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 saptamani

Tratamentul poate fi scurtat la 8 saptamani la pacientii cu F2, conform recomandarilor EASL 2016.

La pacientii **post- transplant** se adauga Ribavirina 1000 sau 1200 mg pe zi, iar **durata tratamentului este 24 saptamani.**

II. SOFOSBUVIR 400 MG+ LEDIPASVIR 90 MG per comprimat 12 saptamani

Tratamentul poate fi scurtat la 8 saptamani la pacientii cu F2, cu viremie initiala sub 6000000 IU/ml conform recomandarilor EASL 2016

La pacientii **post- transplant** se adauga Ribavirina 1000 sau 1200 mg pe zi, iar **durata tramentului este de 12 saptamani.**

III. GRAZOPREVIR 100 MG+ ELBASVIR 50 MG per comprimat 12 saptamani

Eficienta si siguranta administrarii Zepatier la pacientii post- transplant nu este cunoscuta, acest medicament nu se recomanda la pacientii post-transplant.

IV. SOFOSBUVIR 400 MG per comprimat+ DACLATASVIR 60 MG per comprimat 12 saptamani

Doza zilnica de Daclatasvir se reduce la 30 mg la pacientii coinfectati cu HIV ce primesc ritonavir sau cobicistat- Atazanavir sau Cobicistat- Elitegravir sau se creste la 90 mg la pacientii co-infectati cu HIV ce primesc Efavirenz.

La pacientii **post- transplant** se adauga Ribavirina 1000 sau 1200 mg pe zi, iar **durata tramentului este de 12 saptamani.**

Pacientii cu hepatocarcinom pot primi tratament cu conditia ca hepatocarcinomul sa fi fost tratat, iar investigatiile imagistice efectuate la cel putin 24 saptamani sa arate lipsa recurentei bolii.

Pacientii cu co-infecție B pot fi tratați, dar în caz de co-infecție sau de infecție oculta se indică tratament concomitent cu analog nucleozidic (Lamivudina/ Entecavir)

Pentru coinfectia 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 deoarece este necesară asigurarea în permanentă a imunosupresiei și ajustarea dozelor de imunosupresoare.

○ **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
- 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 viremi VHB
- La pacienții cu transplant, Ac anti citomegalovirus IGM negativ

○ **Durata tratamentului:** cf.punctul a.

○ **Monitorizarea tratamentului**

1. în săptămâna 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.

○ **Criterii de evaluare a rezultatului medical:**

1. **Răspuns viral sustinut (RVS 12):**
 - 1.1. ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului (săptămâna 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 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 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 12, sau 24 după caz), dar detectabil (indiferent de nivelul de detecție) la 12 săptămâni **după terminarea tratamentului** (semnifică recădere).

III. MONITORIZAREA PACIENTILOR DUPA ERADICAREA VIRUSULUI HEPATITEI C

1. Medicatia antivirala directa s-a demonstrat ca are o eficienta foarte buna in eradicarea virusului hepatitei C, dar utilizarea lor este recenta si nu exista date in legatura cu evolutia in timp a pacientilor care au raspuns la tratament.
2. Medicii curanti vor monitoriza acesti pacienti la interval de 6 luni pentru a se diagnostica in timp util eventualele recaderi, reinfectia sau aparitia altor complicatii (decompensari portale si sistemice, carcinom hepatocelular).
3. Monitorizarea va urmari parametri clinici, biologici (TGO, TGP, AFP) si imagistici (ecografie). In cazul cresterii AFP se continua investigarea imagistica prin RMN sau CT.