



SE APROBĂ
p. PRESEDINTE,
Răzvan Teohari VULCĂNESCU
Vicepreședinte

AVIZAT
DIRECTOR GENERAL
Cons. Jur. Liliana Maria MIHAI

REFERAT DE APROBARE

Având în vedere:

- OUG nr. 77/2011, privind stabilirea unor contribuții pentru finanțarea unor cheltuieli în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare;
- art. 7 alin. (9) din Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 735/976/20182018 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;
- Ordinul președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate 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
- adresa Comisiei de experți pentru afecțiuni hepatice de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. CCNASAH/280/26.06.2018, înregistrată la CNAS cu nr. DMS/SM/1830/26.06.2018.

vă înaintăm spre aprobare proiectul de ordin pentru aprobarea criteriilor de eligibilitate, monitorizarea și indicatorii de rezultat pentru tratamentul cu medicamente cu acțiune antivirală directă pentru diferite forme clinice de infecție cu VHC, care fac obiectul contractelor cost – volum – rezultat.

Cu stimă,

MEDIC ȘEF
DIRECTOR GENERAL ADJUNCT,
Dr. Mihaela ION

**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;
- art. 7 alin. (9) din Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 735/976/2018 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;
- Ordinul președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate 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
- adresa Comisiei de experți pentru afecțiuni hepatice de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. CCNASAH/280/26.06.2018, înregistrată la CNAS cu nr. DMS/SM/1830/26.06.2018.

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 a diferitelor forme clinice de infecție cu VHC, care fac obiectul contractelor cost-volum – rezultat, prevăzute în anexa care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 2 Criteriile și indicatorii de rezultat 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. 735/976/2018 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.

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

p. PREȘEDINTE

Răzvan Teohari VULCĂNESCU
Vicepreședinte

**CRITERIILE DE ELIGIBILITATE, MONITORIZAREA ȘI INDICATORII DE
REZULTAT PENTRU TRATAMENTUL CU MEDICAMENTE CU ACȚIUNE
ANTIVIRALĂ DIRECTĂ A DIFERITELOR FORME CLINICE DE INFECȚIE CU
VHC**

I. GENERALITĂȚI

1. La prescrierea medicamentelor cu acțiune antivirală directă 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. Alegerea opțiunii terapeutice aparține medicului curant.
2. 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.
3. 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 hepatită C.
4. Monitorizarea clinico-biologică a pacientului în timpul tratamentului revine în sarcina medicului curant.
5. 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 aderării pacientului la respectarea condițiilor și a protocolului de tratament.
6. Determinarea ARN-VHC cantitativ se va realiza prin metode a căror sensibilitate este de minimum 15 UI/ml.
7. 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.
8. Răspunsul viral susținut (RVS) este definit prin viremia nedetectabilă la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului. RVS are semnificația eliminării VHC, existând o foarte mică posibilitate de recădere a infecției. La pacienții cu F1 și F2 se asociază cu normalizarea enzimelor hepatice și cu minimizarea sau dispariția leziunilor inflamatorii și necrotice. Pacienții cu fibroză avansată (F3) sau ciroză (F4) prezintă diminuarea fibrozei hepatice dar ar putea avea riscul apariției hipertensiunii portale și a unor complicații care sunt semnificativ reduse dar nu complet eliminate în special la cei care prezintă sindrom metabolic, continuă să consume băuturi alcoolice sau au coinfecție cu virusul hepatitei B. La acești pacienți se recomandă ca și după obținerea RVS să fie supravegheați de medicul curant (ecografic și cu determinarea alfa-feto proteinei) la intervale de 6 luni în primul an și anual ulterior (în conformitate cu recomandările Asociației Europene de Stadiu a Ficatului în ghidul de tratament al hepatitei VHC 2018).

II. CRITERII DE ELIGIBILITATE

A.1. Categoriile de pacienți cu infecție cu VHC eligibili

- I. Pacienți cu fibroză hepatică F4 - ciroză decompensată (Child – Pugh B sau C)
- II. Pacienți cu insuficiență renală cronică aflați în dializă, indiferent de gradul de fibroză hepatică
- III. Pacienți post-transplant hepatic indiferent de gradul de fibroză hepatică
- IV. Pacienți cu fibroză F1-F3 + F4 - ciroză compensată - Child – Pugh A (include și pacienții cu transplant de organe solide altul decât cel hepatic indiferent de gradul de fibroză)

A.2. Categoriile de pacienți cu infecție cu VHC la care tratamentul are contraindicații

1. La pacienții în tratament cu carbamazepină și/sau fenitoină terapia cu medicamente cu acțiune antivirală directă este contraindicată pentru că se produc reduceri semnificative a acțiunii medicației antivirale.
2. SOFOSBUVIR trebuie utilizat cu multă precauție la pacienții cu insuficiență renală cronică (e GFR < 30ml/min/1,73 m²).
3. Schemele de tratament care conțin PARITAPREVIR/RITONAVIR și GRAZOPREVIR sunt contraindicate la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (Clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh).

B. Opțiuni terapeutice

1. Pacienți cu fibroză F4 - ciroză decompensată (Child – Pugh B sau C) naivi sau experimentați
 - SOFOSBUVIR 400mg + LEDIPASVIR 90mg, 1cp/zi, **12 săptămâni** (cu RIBAVIRINĂ) sau 24 săptămâni (fără RIBAVIRINĂ)
2. Pacienți cu insuficiență renală cronică aflați în dializă, indiferent de gradul de fibroză hepatică
 - OMBITASVIR 12,5mg+ PARITAPREVIR 75mg /RITONAVIR 50mg 2cp/zi + DASABUVIR 250mg 1cp/zi, **12 săptămâni**
 - GRAZOPREVIR 100mg+ ELBASVIR 50mg 1cp/zi, **12 săptămâni**

Moleculele sunt substituibile.

3. Pacienți post-transplant hepatic indiferent de gradul de fibroză hepatică
 - SOFOSBUVIR 400mg+ LEDIPASVIR 90mg, 1cp/zi, **12 săptămâni**; 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**. 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.
 - OMBITASVIR 12,5mg+ PARITAPREVIR 75mg /RITONAVIR 50mg 2cp/zi+ DASABUVIR 250mg 1cp/zi, **24 săptămâni**; NB: 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 maxima tolerată, conform recomandărilor din RCP-ul produsului) iar durata tratamentului este **24 săptămâni**.

Moleculele sunt substituibile.

4. Pacienți cu fibroză F1-F3 + F4 - ciroză compensată - Child – Pugh A (include și pacienții cu transplant de organe solide altul decât cel hepatic indiferent de gradul de fibroză hepatică):

4.1. Hepatită cronică C-VHC cu grad de fibroză hepatică F1-F3

1. Naivi

- SOFOSBUVIR 400mg + LEDIPASVIR 90mg, 1cp/zi, **8-12 săptămâni**
- GRAZOPREVIR 100mg + ELBASVIR 50mg 1cp/zi, **12 săptămâni**
- OMBITASVIR 12,5mg+ PARITAPREVIR 75mg /RITONAVIR 50mg 2cp/zi+ DASABUVIR 250mg 1cpx2/zi, **8-12 săptămâni**

Moleculele sunt substituibile.

NB: 1. SOFOSBUVIR 400 mg + LEDIPASVIR 90 mg/per comprimat

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.

2. OMBITASVIR 12,5mg+ PARITAPREVIR 75mg /RITONAVIR 50mg 2cp/zi+ DASABUVIR 250mg 1cpx2/zi,

Tratamentul poate fi administrat pe o perioadă de 8 săptămâni la pacienții naivi, cu stadiul fibrozei hepatice F1-F2. La stabilirea duratei tratamentului de 12 sau 8 săptămâni, medicul curant va lua în considerare categoria de pacient și starea clinică prezentă a acestuia.

4.2. Experimentați la Peg-IFN și Ribavirină, cu stadiul de fibroză hepatică F1-F3

- SOFOSBUVIR 400mg +LEDIPASVIR 90mg 1cp/zi, **12 săptămâni**
- GRAZOPREVIR 100mg+ ELBASVIR 50mg 1cp/zi, **12 săptămâni**
- OMBITASVIR 12,5mg+ PARITAPREVIR 75mg /RITONAVIR 50mg 2cp/zi+ DASABUVIR 250mg 1cpx2/zi, **12 săptămâni**

Moleculele sunt substituibile

4.3. Ciroză Hepatică compensată VHC naivi sau experimentați

- SOFOSBUVIR 400mg +LEDIPASVIR 90mg 1cp/zi, **12 săptămâni**
- GRAZOPREVIR 100mg+ ELBASVIR 50mg 1cp/zi, **12 săptămâni**
- OMBITASVIR 12,5mg+ PARITAPREVIR 75mg /RITONAVIR 50mg 2cp/zi+ DASABUVIR 250mg 1cpx2/zi, **12 săptămâni**

Moleculele sunt substituibile

NB: În acest grup de pacienți vor fi incluși pentru a fi tratați și pacienții cu transplant de organe solide, alții decât cei cu transplant hepatic, infectați cu virusul hepatitic C, care sunt eligibili pentru tratament antiviral indiferent de gradul de fibroză hepatică.

Observații:

- a. 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.

- b. Pacienții cu afecțiuni maligne extrahepatice tratați curativ în stadii precoce, cu rata de recidivă redusă (conform literaturii de specialitate), pot fi tratați după evaluare imagistică, cu acordul specialistului oncolog.
- c. 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).
- d. Pentru coinfecția VHC+HIV, tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV.
- e. 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 hepatică determinat prin:
 1. puncție biopsie hepatică sau
 2. fibromax - indiferent de indicele de masă corporală sau
 3. fibroscan
- ARN-VHC cantitativ – indiferent de valoare
- Genotipare – numai la pacienții la care se suspicionează existența unui alt genotip decât 1b
- 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. INDICATORI DE REZULTAT

1. **Nr. pacienți cu rezultat medical la tratament** = nr. pacienți care au parcurs întreg ciclul de tratament și care au răspuns viral, respectiv ARN-VHC nedetectabil sau detectabil, dar cu o valoare sub limita de 15UI/ml la sfârșitul tratamentului (săptămâna 8 de tratament pentru cura de terapie de 8 săptămâni sau săptămâna 12 de tratament pentru cura de terapie de 12 săptămâni sau săptămâna 24 de tratament pentru cura de terapie de 24 săptămâni, după caz) și cu ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului.
2. **Nr. pacienți fără rezultat medical la tratament** = nr. pacienților care au parcurs întreg ciclul de tratament și care nu au răspuns viral + nr. pacienți pentru care s-a impus întreruperea ciclului de tratament din cauza reacțiilor adverse + nr. pacienți la care s-a întrerupt ciclul de tratament sau care nu au efectuat determinările ARN-VHC care evaluează rezultatul medical al terapiei din alte motive decât reacțiile adverse.