

**ORDIN nr. 138 din 31 ianuarie 2020 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](#)**

Văzând Referatul de aprobare nr. V.S.C. 1.141/2020 al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății și nr. D.G. 385 din 31.01.2020 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, având în vedere dispozițiile art. 291 alin. (2) din Legea nr. [95/2006](#) privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare, ținând cont de prevederile art. 4 din 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, luând în considerare art. 4 alin. (5) pct. 11 din Legea nr. [134/2019](#) privind reorganizarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, precum și pentru modificarea unor acte normative, în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. [144/2010](#) privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare, și al art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. [972/2006](#), cu modificările și completările ulterioare, **ministrul sănătății și președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate** emit următorul ordin:

**Art. I**

- Anexa 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. 531 și 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează conform anexei<sup>\*)</sup> care face parte integrantă din prezentul ordin.

**Art. II**

Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

\_\*\*\*\*\_

Ministrul sănătății,  
**Victor Sebastian Costache**  
Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,  
**Adela Cojan**

\*) - Anexa se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 80 bis, care se poate achiziționa de la Centrul pentru relații cu publicul al Regiei Autonome "Monitorul Oficial", București, șos. Panduri nr. 1.

**ANEXĂ: MODIFICĂRI ȘI COMPLETĂRI la anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. [1.301/500/2008](#)**

1. După poziția 279 se introduce o nouă poziție, poziția 280, cu următorul cuprins:

"

NR.	ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	280	J05AP	DCI	Hepatită cronică și Ciroză hepatică compensată cu VHC, cu medicamente cu acțiune antivirală directă (interferon-free)

"

2. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 83 cod (L004C): DCI BEVACIZUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 83 cod (L004C): DCI BEVACIZUMABUM  
SECȚIUNEA 1: A. Cancer colorectal

I. Indicații

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asocieră cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreținere)

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asocieră cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreținere)

- vârsta > 18 ani

- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF

- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună

- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)

- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni

- hemoragii importante/recurente în ultima lună - ulcer gastric/duodenal hemoragic

- perforație gastro-intestinală

- orice fistulă de grad 4

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

- sindrom nefrotic

- sarcina/alăptarea

- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

a) 5 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 7,5 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapia;

b) *Alternativ*: 10 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 15 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapia.

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

#### VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

##### a) definitivă

- prima progresie a bolii când bevacizumab s-a inițiat în linia a doua
- a doua progresie a bolii când bevacizumab s-a inițiat în linia întâi
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața
- hemoragii importante/recurente (grad 3/4)
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).

##### b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenție chirurgicală majoră
  - evenimente trombo-embolice venoase maxim grad 3 CTCAE
- NOTĂ: tratamentul poate fi continuat până la prima, respectiv a doua progresie a bolii, sau toxicitate inacceptabilă, chiar dacă administrarea citostaticelor la care s-a asociat a fost întreruptă.

#### VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

#### SECȚIUNEA 2: B. Cancer mamar

##### I. Indicații:

- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic)
- în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic), la care tratamentul cu alte opțiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat.

##### II. Criterii de includere:

- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic)
- în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic), la care tratamentul cu alte opțiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat.
- status HER2 negativ (IHC 0/+1 sau FISH/CISH/SISH negativ)
- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

##### III. Criterii de excludere:

- scheme terapeutice conținând taxani și/sau antracicline, administrate ca tratament adjuvant, în ultimele 12 luni
- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună

- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

#### IV. Posologie:

- 10 mg/kg, la 2 săptămâni
- 15 mg/kg, la 3 săptămâni

#### V. Monitorizare:

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni

#### VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

##### a) definitivă

- progresia bolii
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

##### b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenție chirurgicală majoră

#### VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

#### SECȚIUNEA 3: C. Cancer bronho-pulmonar

##### I. Indicații

- tratamentul de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular nonscuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent.
- tratamentul de menținere (monoterapie) după administrarea concomitentă cu chimioterapia de linia întâi în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular nonscuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent.

##### II. Criterii de includere:

- tratamentul de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil,

metastatic sau recurent

- tratamentul de menținere (monoterapie) după administrarea concomitentă cu chimioterapia de linia întâi în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent
- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg, administrat la fiecare 3 săptămâni

V. I. Monitorizare:

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VI. II. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenție chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

SECȚIUNEA 4: D. Cancer renal

I. Indicații

- cancer renal (confirmat histopatologic) local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil sau în stadiu metastatic (stabilit imagistic), cu criterii de prognostic bun sau intermediar, ca tratament de linia I în asociere cu interferon alfa-2b

#### II. Criterii de includere

- cancer renal (confirmat histopatologic) local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil sau în stadiu metastatic (stabilit imagistic), cu criterii de prognostic bun sau intermediar, ca tratament de linia I în asociere cu interferon alfa-2b

- vârsta > 18 ani

- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF

- ECOG PS 0-2

#### III. Criterii de excludere:

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună

- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)

- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni

- hemoragii importante/recurente în ultima lună

- ulcer gastric/duodenal hemoragic

- perforație gastro-intestinală

- orice fistulă de grad 4

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

- sindrom nefrotic

- sarcina/alăptarea

- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

#### IV. Posologie

- 10 mg/kg, odată la 2 săptămâni

NOTĂ: Administrarea se poate continua până la progresia bolii chiar dacă administrarea de interferon a fost întreruptă.

#### V. Monitorizare:

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

#### VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

##### a) definitivă

- progresia bolii

- perforație gastro-intestinală

- orice fistulă de grad 4

- sindrom nefrotic

- sarcina/alăptarea

- decesul pacientului

- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)

- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni

- hemoragii importante/recurente

- ulcer gastric/duodenal hemoragic

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

b) temporară

- intervenție chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

SECȚIUNEA 5: E. Neoplasm ovarian epitelial

I. Indicații

- Neoplasm ovarian epitelial (stadiile FIGO - IIIB, IIIC și IV), al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate

II. Criterii de includere

a. Bevacizumab, în asociere cu carboplatin și paclitaxel ca tratament de primă linie în neoplasmul ovarian epitelial (stadiile FIGO - IIIB, IIIC și IV), al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar în stadii avansate

b. Bevacizumab, în asociere cu carboplatin și gemcitabină sau în asociere cu carboplatin și paclitaxel, la prima recidivă de neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, sensibile la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alți inhibitori ai factorului de creștere a endoteliului vascular (FCEV) sau terapie țintă asupra receptorului FCEV.

c. Bevacizumab, în asociere cu paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală în neoplasmul ovarian epitelial, neoplasmul trompelor uterine sau neoplasmul peritoneal primar, recurent, rezistent la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-au administrat mai mult de două scheme chimioterapice și care nu au fost tratate anterior cu bevacizumab sau cu alți inhibitori ai FCEV sau cu terapie țintă asupra receptorului FCEV.

Aceste indicații se codifică la prescriere, indiferent de indicație, prin codul 130 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, variant 999 coduri de boală)

a. Pacienți cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani)

b. Status de performanță ECOG 0-2

c. Diagnostic de neoplasm ovarian epitelial, al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate, conform definițiilor expuse mai sus

d. Valori ale analizelor de laborator care, în opinia medicului curant, sunt în limite ce permit administrarea tratamentului chimioterapic antineoplazic și a bevacizumab.

III. Criterii de excludere:

a. Neoplazii ovariene, tubare sau peritoneale non-epiteliale sau borderline

b. Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile

c. Evenimente tromboembolice semnificative clinic în ultimele 6 luni anterior inițierii tratamentului cu Bevacizumab

d. Sarcină/ alăptare

e. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă

f. Metastaze cerebrale simptomatice, netratate anterior (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

g. Hipertensiune arterială necontrolată (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

h. Fistule, perforații, ulcere nevindicate preexistente (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

i. Proteinurie > 1+ (dipstick) sau > 1 g/24 ore (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

j. Alte afecțiuni concomitente, care în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab

IV. Posologie

a. Tratamentul de primă linie: Bevacizumab se administrează în asociere cu carboplatin și paclitaxel, până la 6 cicluri, urmate de administrarea Bevacizumab, ca monoterapie, până la: progresia bolii/pentru o perioadă de maximum 15 luni/toxicitate inacceptabilă (oricare dintre

acestea apare mai întâi). Doza recomandată de Bevacizumab este de 15 mg/kgc, la interval de 3 săptămâni.

b. Tratamentul bolii recurente, sensibilă la chimioterapia cu săruri de platină: Bevacizumab este administrat în asociere cu carboplatină și gemcitabină, până la 6-10 cicluri, sau în asociere cu carboplatin și paclitaxel, până la 6-8 cicluri, urmate de administrarea de Bevacizumab, ca monoterapie, până la progresia bolii/toxicitate inacceptabilă (oricare dintre acestea apare mai întâi). Doza recomandată de Bevacizumab este de 15 mg/kgc, la interval de 3 săptămâni.

c. Tratamentul bolii recurente, rezistentă la chimioterapia cu săruri de platină: Bevacizumab este administrat în asociere cu unul din următoarele medicamente: paclitaxel (administrat săptămânal), topotecan (administrat la 3 săptămâni) sau doxorubicină lipozomală (administrată la 4 săptămâni).

În asociere cu paclitaxel sau doxorubicina lipozomală, doza recomandată de Bevacizumab este de 10 mg/kgc, la interval de 2 săptămâni. Atunci când Bevacizumab este administrat în asociere cu topotecan (administrat în zilele 1-5, o dată la interval de 3 săptămâni) doza recomandată de Bevacizumab este de 15 mg/kgc, la interval de 3 săptămâni. Este recomandată continuarea tratamentului până la progresia bolii/toxicitate inacceptabilă (oricare dintre acestea apare mai întâi).

#### V. Monitorizare:

a. progresia bolii se va confirma imagistic sau prin creșterea markerului seric CA 125 asociat cu deteriorare clinică (simptomatică).

b. se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale și a proteinuriei

c. reluarea tratamentului cu Bevacizumab se poate face după diminuarea sau remiterea efectelor adverse recuperabile

#### VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

##### a) definitivă

- progresia bolii sau încheierea duratei de tratament prevăzută de protocol pentru indicația de prima linie (vezi mai sus - punctul IV, subpunctul a)

- perforație gastro-intestinală

- orice fistulă de grad 4

- sindrom nefrotic

- sarcina/alăptarea

- decesul pacientului

- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHAI-IV, HTA necontrolată terapeutic)

- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni

- hemoragii importante/recurente

- ulcer gastric/duodenal hemoragic

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

##### b) temporară

- intervenție chirurgicală majoră

#### VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

#### SECȚIUNEA 6: F. Carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat

##### I. Indicații

- Carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat

##### II. Criterii de includere

a. Bevacizumab administrat în asociere cu paclitaxel și cisplatină este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat.



- b. Paciente cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani)
- c. Status de performanță ECOG 0 - 2
- d. Diagnostic de neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat
- e. Valori ale analizelor de laborator care, în opinia medicului curant, sunt în limite ce permit administrarea tratamentului chimioterapic antineoplazic și a bevacizumab.

### III. Criterii de excludere:

- a. Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile
- b. Evenimente tromboembolice semnificative clinic în ultimele 6 luni anterior inițierii tratamentului cu Bevacizumab
- c. Sarcină/alăptare
- d. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- e. Metastaze cerebrale simptomatice, netratate anterior (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- f. Hipertensiune arterială necontrolată (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- g. Fistule, perforații, ulcere nevindecate preexistente (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- h. Proteinurie > 1+ (dipstick) sau > 1 g/24 ore (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- i. Alte afecțiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab

### IV. Posologie

- a. Bevacizumab este administrat în asociere cu paclitaxel și cisplatină:
- b. Doza recomandată de bevacizumab este de 15 mg/kgc, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.
- c. Este recomandată continuarea tratamentului până la progresia bolii/toxicitate inacceptabilă (oricare dintre acestea apare mai întâi).

### V. Monitorizare

- a. monitorizarea clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- b. se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale și a proteinuriei
- c. reluarea tratamentului cu Bevacizumab se poate face după diminuarea sau remiterea efectelor adverse recuperabile

### VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- a) definitivă
    - perforație gastro-intestinală
    - fistulă traheoesofagiană sau orice fistulă de grad 4
    - sindrom nefrotic
    - sarcina/alăptarea
    - decesul pacientului
    - afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
    - evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
    - hemoragii importante/recurente
    - ulcer gastric/duodenal hemoragic
    - tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).
  - b) temporară
    - intervenție chirurgicală majoră
- VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală."

**3.** Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 228 cod (J05AX65-G7) se abrogă.

**4.** Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 247 cod (L01XC13): DCI PERTUZUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 247 cod (L01XC13): DCI PERTUZUMABUM

#### I. Indicație

A. Cancer mamar incipient - Pertuzumab este indicat în asociere cu Trastuzumab și chimioterapie pentru:

- Tratament neoadjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, avansat local, inflamator, sau în stadiu incipient cu risc înalt de recurență

- Tratament adjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc înalt de recurență

B. Prima linie terapeutică pentru cancerul glandei mamare HER2 pozitiv avansat (metastatic sau recurent loco-regional inoperabil)

Pertuzumab este indicat în asociere cu trastuzumab și taxani (docetaxel/paclitaxel) la pacienții adulți cu carcinom mamar HER2-pozitiv, avansat (metastatic sau recurent local inoperabil), care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor avansată (prima linie de tratament pentru boala avansată).

#### II. Criterii de includere:

- pacienți cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani);

- status de performanță ECOG 0-2;

- pacienți cu scor 3+ la IHC pentru HER2 și/sau rezultat pozitiv (raport  $\geq 2$ ) la testarea de tip hibridizare in situ (ISH), realizată printr-o metodă validată

- stadiu incipient (în situație neoadjuvantă sau adjuvantă) la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc înalt de recurență

- stadiu avansat (metastatic sau recurent local inoperabil) pentru care nu a fost efectuat tratament anterior, chimioterapic sau țintit anti-HER2

- FEVS  $\geq 50\%$ .

#### III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- sarcină/alăptare;

- hipersensibilitate la pertuzumab sau la oricare dintre excipienți

- tratamentul cu pertuzumab și trastuzumab trebuie întrerupt, pentru cel puțin 3 săptămâni, în oricare dintre următoarele situații:

-- semne și simptome sugestive de insuficiență cardiacă congestivă (administrarea de pertuzumab trebuie întreruptă dacă este confirmată insuficiență cardiacă simptomatică)

-- scăderea fracției de ejeție ventriculară stângă (FEVS) sub 40 %

-- FEVS cuprinsă între 40% și 45% asociată cu o scădere de  $\geq 10\%$  sub valorile anterioare tratamentului.

-- în cazul în care, după evaluări repetate în aproximativ 3 săptămâni, valoarea FEVS nu se îmbunătățește sau continuă să scadă, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu pertuzumab și trastuzumab, cu excepția cazului în care beneficiile pentru fiecare pacient în parte sunt considerate mai importante decât riscurile (fiecare caz va fi apreciat de către medicul curant care va explica pacientului riscurile și beneficiile continuării tratamentului)

- pertuzumab trebuie întrerupt dacă pacientul prezintă o reacție adversă de grad 4 NCI-CTC la administrare: anafilaxie, bronhospasm sau sindrom de detresă respiratorie acută.

- dacă se întrerupe tratamentul cu trastuzumab, trebuie întrerupt și tratamentul cu pertuzumab.

- dacă se întrerupe tratamentul cu docetaxel (datorită toxicității specifice a acestuia, de ex toxicitate hematologică sau neuropatie periferică), tratamentul cu Pertuzumab și trastuzumab poate continua până la apariția progresiei bolii sau până la toxicitate

inacceptabilă.

IV. Durata tratamentului:

- În cazul tratamentului neoadjuvant, Perjeta trebuie administrat pentru 3 până la 6 cicluri terapeutice, în asociere cu Trastuzumab și chimioterapie, în cadrul schemei de tratament complet pentru cancerul mamar incipient.

- În cazul tratamentului adjuvant, Perjeta trebuie administrat în asociere cu trastuzumab pentru o perioadă totală de un an (până la 18 cicluri sau până la recurența bolii sau toxicitate inacceptabilă, indiferent care apare prima), ca parte a unei scheme complete de tratament pentru cancerul mamar incipient și indiferent de momentul intervenției chirurgicale. Tratamentul trebuie să includă chimioterapie standard cu antracicline și/sau pe bază de taxani. Tratamentul cu Perjeta și trastuzumab trebuie să înceapă în prima zi din primul ciclu de administrare de taxani și trebuie să continue chiar dacă se întrerupe chimioterapia.

- În cazul tratamentului pentru stadiul avansat, tratamentul continuă până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică la trei săptămâni:

Doza inițială, de încărcare, recomandată pentru pertuzumab este de 840 mg, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, pe durata a 60 minute, urmată apoi, la fiecare 3 săptămâni, de o doză de întreținere de 420 mg administrată pe o durată de 30 până la 60 minute.

Atunci când se administrează cu pertuzumab, recomandarea este de a urma o schemă de tratament la 3 săptămâni pentru trastuzumab, administrată fie ca:

- o perfuzie IV cu o doză inițială de încărcare de trastuzumab de 8 mg/kg greutate corporală, urmată apoi la fiecare 3 săptămâni de o doză de întreținere de 6 mg/kg greutate corporală

fie ca

- o doză fixă de trastuzumab sub formă de injecție subcutanată (600 mg) la fiecare 3 săptămâni, indiferent de greutatea corporală a pacientului.

VI. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală."

**5.** Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 267 cod (J05AX6) se abrogă.

**6.** După protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 279 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 280 cod (J05AP): DCI Hepatită cronică și Ciroză hepatică compensată cu VHC, cu medicamente cu acțiune antivirală directă (interferon-free) cu următorul cuprins:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 280 cod (J05AP): DCI Hepatită cronică și Ciroză hepatică compensată cu VHC, cu medicamente cu acțiune antivirală directă (interferon-free)

DCI: Sofosbuvirum+ Ledipasvirum (Harvoni)

DCI: Ombitasvirum + Paritaprevirum+ Ritonavirum (Viekirax) + Dasabuvirum (Exviera);

I. PACIENȚII ADULȚI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU FIBROZĂ ABSENTĂ PÂNĂ LA MODERATĂ (F0 - F2)

1. Criterii de includere

a) Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon în asociere cu Ribavirină) cu hepatită cronică cu fibroză F0, F1 și F2

b) Pacienți care au fost în tratament antiviral anterior (experimentați) cu peginterferon + Ribavirină - cu fibroză F0, F1 și F2

c) Pacienți cu coinfecție VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecțioase)

d) Pacienți cu coinfecție sau infecție ocultă VHB-VHC - Pacienții cu coinfecție VHB confirmată la inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplinește criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent și

tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întrunește criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC

e) Pacienți cu HCC tratat curativ (ablație, rezecție, TACE/TARE) vor primi tratament antiviral la minimum 6 luni post-tratament, și va fi precedat de o examinare CT sau IRM dinamică cu contrast de înaltă calitate pentru excluderea recidivei tumorale

f) Pacienți cu afecțiuni maligne extrahepatice tratați curativ în stadii precoce, după evaluare imagistică și acordul specialistului oncolog/hematolog.

g) Pacienții cu neoplazii hematologice: tratamentul antiviral poate fi indicat la pacienții cu neoplazii hematologice, cu excepția celor pentru care prognosticul de supraviețuire este limitat (sub 3 ani). Monitorizarea se va face în comun de medicul prescriptor cu medicul hematolog curant.

h) Pacienți cu transplant de organe solide altul decât cel hepatic, cu fibroză F0, F1 sau F2, la care durata estimată de viață este peste 1 an de la transplant. Monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupa de monitorizarea post-transplant

## 2. Evaluarea pre-terapeutică

a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin

- Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)\* sau
- Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau
- Fibromax sau
- PBH

\* În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză și prin una din celelalte metode

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată absența fibrozei (F0) sau existența fibrozei F1 sau F2 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani

b) Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecție  $\geq 15$  UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC

c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare și o determinare anterioară.

d) Transaminazele serice (ALT, AST)

e) Hemograma

f) Creatinina serică;

g) Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor)

h) genotiparea - va fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcție de încadrarea pacientului într-o grupă de risc de a prezenta alt genotip decât 1B.

i) ecografie abdominală

## 3. Criterii de excludere/contraindicații

a) Afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potențial curativ

b) Contraindicațiile medicamentoase: cu impact asupra citocromului P-450: carbamazepină, fenitoină etc.

c) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, Viekirax+Exviera

## 4. Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:

1. Harvoni: 1 cpr. pe zi cu sau fără alimente

sau

2.Viekirax 2 cpr. dimineața+ Exviera - 1 cpr. dimineața și 1 cpr. seara, cu alimente

5. Durata tratamentului:

a) Pacienții naivi.

- 8 săptămâni pentru Harvoni genotip 1b, 1a,4..
- 8 săptămâni pentru combinația Viekirax+Exviera, genotip 1b.

b) Pacienții experimentați:

- 12 săptămâni pentru Harvoni genotip 1b, 1a, 4
- 12 săptămâni pentru Viekirax +Exviera genotip 1b
- 12 săptămâni pentru Viekirax+Exviera+Ribavirina genotip 1a
- 12 săptămâni pentru Viekirax+Ribavirina genotip 4

6. Monitorizarea tratamentului

(1) În timpul tratamentului

Pacienții cu infecție ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti Hbc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor, se va repeta Ag HBs și DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

(2) La terminarea tratamentului: Transaminazele serice, Hemograma

(3) La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

Viremia cantitativă (RVS-12): ARN VHC

7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns virusologie susținut (RVS-12):

- ArN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

b) Eșec terapeutic:

- ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecție la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii în specialitatea gastroenterologie și medicii în specialitatea boli infecțioase, aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș, Suceava, Vâlcea și CASAOPSNAJ

II. PACIENȚII ADULȚI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU FIBROZĂ F3 SAU F4 (CIROZĂ COMPENSATĂ - scor Child - Pugh A)

1. Criterii de includere

a) Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare pe bază de peg-interferon) cu fibroza F3 sau F4 (ciroză compensată Child - Pugh A).

b) Pacienți experimentați (tratamente antivirale anterioare cu peg interferon +Ribavirină) cu fibroza F3 sau F4(ciroză compensată Child - Pugh A).

c) Pacienții cu coinfecție VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecțioase).

d) Pacienții cu coinfecție sau infecție ocultă VHC-VHB,- Pacienții cu coinfecție VHB confirmată la inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplinește criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întrunește criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC

e) Pacienții cu hepatocarcinom (HCC) pot fi tratați dacă au indicație de transplant hepatic sau dacă HCC a fost tratat prin rezecție sau ablație sau TACE și nu sunt semne de recurență (CT/IRM cu substanță de contrast) la 6 luni de la procedură.

f) Pacienți cu transplant de organe solide altul decât cel hepatic, cu fibroză F3, sau F4 (ciroză compensată Child - Pugh A), la care durata estimată de viață este peste 1 an de la transplant. Monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

g) Pacienți cu afecțiuni maligne extrahepatice tratați curativ în stadii precoce, după evaluare imagistică și acordul specialistului oncolog/hematolog.

h) Pacienții cu neoplazii hematologice: tratamentul antiviral poate fi indicat la pacienții cu neoplazii hematologice, cu excepția celor pentru care prognosticul de supraviețuire este limitat (sub 3 ani). Monitorizarea se va face în comun de medicul prescriptor cu medicul hematolog curant.

## 2. Evaluarea pre-terapeutică

(1) \_

a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin:

- Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)\* sau
- Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau
- Fibromax sau
- PBH

\* În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză și prin una din celelalte metode

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată existența fibrozei F3 sau F4 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani

Atunci când ciroza este evidentă (clinic, imagistic) sau sunt prezente semnele hipertensiunii portale (varice esofagiene) - evaluarea gradului fibrozei nu mai este necesară.

b) ARN-VHC (peste limita de detecție  $\geq 15$  UI/ml) - indiferent de valoare.

c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare și o determinare anterioară.

d) Transaminazele serice (ALT, AST) - indiferent de valoare

e) Hemograma

f) Albumina serică

g) Bilirubina

h) TP (INR) pentru fibroza F4 se calculează scorul Child-Pugh care trebuie să fie  $\leq 6$

i) Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului

j) Creatinina serică - (la pacienții cu insuficiență renală cronică este necesară și rata de filtrare glomerulară);

k) Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT și/sau RMN cu substanță de contrast)

l) Endoscopia digestivă superioară (varice esofagiene, risc de sângerare, gastropatie portal-hipertensivă)

m) Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc.) impun consultarea și evaluarea contraindicațiilor din punct de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.

n) Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau <http://www.hepdruginteractions.org>).

o) genotiparea va fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcție de încadrarea pacientului într-o grupă de risc de a prezenta alt genotip decât 1 B

(2) \_

Notă: investigațiile de la pct. f)-j) și l) sunt necesare doar la pacienții cu fibroză (F4) pentru calcularea scorului Child-Pugh, evaluarea funcției renale, a riscului de sângerare variceală sau excluderea HCC.

### 3. Criterii de excludere/contraindicații

a) Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh > 6 puncte

b) Cancerele hepatice tratate prin rezecție, ablație, TACE la mai puțin de 6 luni de la procedură sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură.

c) Afecțiuni maligne extrahepatice (excepție situațiile particulare prezentate la indicații)

d) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, Viekirax+Exviera

### 4. Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:

1. Harvoni: 1 cpr. pe zi cu sau fără alimente

Sau

2. Viekirax 2 cpr. dimineața + Exviera - 1 cpr. dimineața și 1 cpr. seara, cu alimente

### 5. Durata tratamentului:

a) Pacienții naivi, fără ciroză hepatică,

- 8 săptămâni pentru Harvoni, genotip 1b, 1a, 4

- 12 săptămâni pentru Viekirax+Exviera genotip 1b

- 12 săptămâni pentru Viekirax+Exviera+Ribavirina, genotip 1a

- 12 săptămâni pentru Viekirax+Ribavirina, genotip 4

b) Pacienții naivi, cu ciroză hepatică compensată Child A

- 12 săptămâni pentru Harvoni +/- Ribavirina\*, genotip 1a, 1b, 4

- 12 săptămâni pentru Viekirax+Exviera, genotip 1b

- 24 săptămâni pentru Viekirax+Exviera+Ribavirina, genotip 1a

- 12 săptămâni pentru Viekirax+Ribavirina, genotip 4

Notă: \*Medicul curant va decide asocierea sau nu a Ribavirinei în schema terapeutică pentru fiecare pacient în parte.

c) Pacienții experimentați, fără ciroză hepatică

- 12 săptămâni pentru Harvoni, genotip 1b, 1a, 4

- 12 săptămâni pentru Viekirax+Exviera, genotip 1b

- 12 săptămâni pentru Viekirax+Exviera+Ribavirina, genotip 1a

- 12 săptămâni pentru Viekirax+Ribavirina, genotip 4

d) Pacienți experimentați cu ciroză hepatică compensată Child A

- 12 săptămâni pentru Harvoni +/- Ribavirina\*, genotip 1b, 1a, 4

- 12 săptămâni pentru Viekirax+Exviera, genotip 1b

- 24 săptămâni pentru Viekirax+Exviera+Ribavirina, genotip 1a

- 12 săptămâni pentru Viekirax+Ribavirina, genotip 4

Notă: \*Medicul curant va decide asocierea sau nu a Ribavirinei în schema terapeutică pentru fiecare pacient în parte.

### 6. Monitorizarea tratamentului

(1) În timpul tratamentului

Pacienții cu infecție ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor, se va repeta Ag HBs și DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

(2) La sfârșitul tratamentului (săptămâna 12) evaluare biochimică: ALT, AST, analizele pe

baza căruia se calculează scorul Child (F4).

(3) La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului:

Viremia cantitativă (RVS-12): ARN VHC

Pacienții cu ciroză compensată (F4) vor fi evaluați ulterior la fiecare 6 luni biochimic și ecografic, conform recomandărilor ghidurilor de specialitate (riscul de decompensare, de HDS și HCC deși mai redus, se menține)

7. Criterii de evaluare a rezultatului tratamentului

a) Răspuns viral susținut (RVS-12):

- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

b) Eșec terapeutic:

- ARN-VHC detectabil, indiferent de nivelul de detecție, la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii în specialitatea gastroenterologie și medicii în specialitatea boli infecțioase, aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș, Suceava, Vâlcea și CASAOPSNAJ

III. CATEGORII SPECIALE DE PACIENȚI ADULȚI INFECTAȚI CU VIRUSUL HEPATITIC C

A) Pacienții cu insuficiență renală cronică (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min la 1,73 m<sup>2</sup>, creatinina mai mare de 2 mg/dL), aflați în dializă cu fibroză F0-F3 sau ciroză compensată Child A

1. Evaluare preterapeutică - conform pct. 2 de la cap I sau pct. 2 de la cap II

2. Tratament posologie: Viekirax 2 cpr. dimineața + Exviera - 1 cpr. dimineața și 1 cpr. seara, cu alimente

3. Durata tratamentului: 12 săptămâni

4. Monitorizarea tratamentului

(1) Se va face în colaborare cu medicii specialiști nefrologi, având în vedere contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase potențiale.

(2) La sfârșitul tratamentului (săptămâna 12) evaluare biochimică: ALT, AST, scorul Child (F4).

(3) La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

Viremia cantitativă (RVS-12): ARN VHC

Pacienții cu ciroză compensată (F4) vor fi evaluați la fiecare 6 luni biochimic, ecografic, endoscopic (riscul de decompensare, de HDS și HCC deși mai redus, se menține).

5. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

- a) Răspuns viral susținut (RVS-12):

- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

- b) Eșec terapeutic:

- ARN-VHC detectabil, indiferent de nivelul de detecție la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

6. Prescriptori

Medicii în specialitatea gastroenterologie și medicii în specialitatea boli infecțioase, aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș, Suceava, Vâlcea și CASAOPSNAJ în colaborare cu medicul specialist nefrolog care are în evidență pacientul.

B) Pacienții post transplant hepatic HCV-pozitivi cu fibroză F0-F3 sau ciroză compensată Child A, la care durata estimată de viață se apreciază că este mai mare de 1 an

1. Evaluare preterapeutică - conform pct. 2 de la cap I sau pct. 2 de la cap II

2. Criterii de excludere/Contraindicații

- a) Pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min la 1,73



m<sup>2</sup>, Creatinina serică > 2 mg/dL) pentru Harvoni

- b) Pacienții a căror durată estimată de viață se apreciază că va fi mai mică de 1 an.
- c) Afecțiuni maligne extrahepatice în evoluție
- d) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, Viekirax+Exviera
- e) Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh > 6 puncte

3. Posologie - durata tratamentului:

- Harvoni (sofosbuvir 400 mg+ Ledipasvir 90 mg) 1 cpr/zi + Ribavirina 1000 mg sau 1200 mg în funcție de greutatea corporală. Durata tratamentului este de 12 săptămâni - pentru pacienții cu Hepatită cronică (F0-F3) sau ciroză compensată Child A

La pacienții la care valorile hemoglobinei scad sub tratament sub 10 g/dl se reduce doza de ribavirină în trepte cu 200 mg la 2 săptămâni. Dacă Hg scade sub 8,5 g/dl în ciuda reducerii treptate a dozelor se întrerupe administrarea Ribavirinei. Durata tratamentului este de 12 săptămâni

La pacienții cu intoleranță la Ribavirina, la cei cu hemoglobina < = 10 g/dl la începutul terapiei - tratamentul se face fără Ribavirină. Durata tratamentului este de 12 săptămâni.

- Viekirax 2 cpr. dimineața+ Exviera - 1 cpr. dimineața și 1 cpr. seara, cu alimente + Ribavirină 1000 mg sau 1200 mg în funcție de greutatea corporală (se începe cu Ribavirina 600 mg/zi și dozele se cresc treptat în funcție de toleranța pacientului până la doza maximă tolerată, conform recomandărilor din rezumatul caracteristicilor produsului). Durata tratamentului este de 24 săptămâni - pentru pacienții cu Hepatită cronică (F0-F3) sau ciroză compensată Child A

4. Monitorizarea pacienților:

După obținerea răspunsului terapeutic virusologic - pacienții vor fi monitorizați în centrele de transplant conform protocoalelor specifice pacienților transplantați.

5. Criterii de evaluarea a răspunsului la tratament

- a) Răspuns viral susținut (RVS-12): -
- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului
- b) Eșec terapeutic:
- ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecție la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

6. Medicii prescriptori:

Medicii din specialitatea gastroenterologie din centrele în care se face monitorizarea post-transplant.

IV. PACIENȚI ADOLESCENȚI CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 12 ȘI < 18 ANI, CU FIBROZĂ F0-F3 + PACIENȚI CU CIROZĂ COMPENSATĂ F4 (SCOR CHILD - PUGH A), NAIVI SAU EXPERIMENTAȚI LA TRATAMENTUL CU INTERFERON

1. Criterii de includere

a) Pacienții naivi (fără tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon în asociere cu Ribavirină), cu hepatită cronică cu fibroză F0-F3 sau cu ciroză compensată (Child A), cu greutate peste 35 kg

b) Pacienții experimentați (care au fost în tratament antiviral anterior cu peg-interferon asociat cu ribavirină), cu hepatită cronică cu fibroză F0-F3 sau cu ciroză compensată (Child A), cu greutate peste 35 kg

c) Pacienți cu coinfecție sau infecție ocultă VHB-VHC - Pacienții cu coinfecție VHB confirmată la inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, și cu criteriile îndeplinite pentru terapia VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de

monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întrunește criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC

## 2. Evaluarea pre-terapeutică

a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin Fibroscan sau Fibromax sau puncție biopsie hepatică. Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente de evaluare a fibrozei nu mai vechi de 2 ani. Gradul de fibroză trebuie cunoscut pentru a determina perioada de urmărire a pacientului și durata tratamentului antiviral. Puncția biopsie hepatică nu este indicată de rutina la copil, ci trebuie efectuată în funcție de particularitatea cazului.

b) Determinarea cantitativă a ARN-VHC - indiferent de valoare ((ARN VHC peste limita de detecție  $> = 15$  UI/ml)

c) Anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare și o determinare anterioară.

d) Transaminazele serice

e) Hemograma

f) Creatinina serică (la pacienții cu insuficiență renală cronică este necesară și rata de filtrare glomerulară);

g) Analize în baza cărora se evaluează scorul Child-Pugh la pacienții cu fibroză F4 (bilirubina, albumina, timp protrombina, INR)

h) Genotiparea - va fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcție de încadrarea pacientului într-o grupă de risc de a prezenta alt genotip decât 1B

i) Ecografia abdominală

j) Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului sau <http://www.hepdruginteractions.org>).

k) Alfa-fetoproteina; (la nivel seric al AFP  $> 50$  ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM de abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului)

l) Endoscopia digestivă superioară (varice esofagiene, risc de sângerare, gastropatie portal-hipertensivă)

m) Evaluarea afecțiunilor asociate (pulmonare, cardiace, renale etc.) pentru stabilirea contraindicațiilor din punct de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.

## 3. Criterii de excludere

a) Ciroza decompensată (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh  $> 6$  puncte

b) Afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potențial curativ

c) Contraindicațiile medicamentoase: cu impact asupra citocromului P-450 (carbamazepină, fenitoină etc.)

d) Contraindicațiile medicamentoase specifice: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului

e) Pacienții cu cancere hepatice și extrahepatice incurabile, cu durata de supraviețuire  $< 1$  an

f) Pacienții cu transplant hepatic cu durata de supraviețuire  $< 1$  an

g) Pacienții cu vârste  $< 12$  ani

h) Pacienții cu insuficiență renală cronică (rata de filtrare glomerulară  $< 30$  ml/min la  $1,73$  m<sup>2</sup>, creatinina mai mare de  $2$  mg/dL), aflați în dializă

## 4. Tratament COMBINAȚII (LEDIPASVIR + SOFOSBUVIR) - Harvoni 1 cp/zi

### 5. Durata tratamentului:

a) 8 săptămâni pentru pacienții cu fibroză F0-F3 naivi la interferon, fără complicații și comorbidități, genotip 1B

b) 12 săptămâni pentru:

1. pacienții cu fibroză F0-F3 experimentați la interferon, pacienții cu ciroză hepatică compensată scor Child-Pugh A naivi sau experimentați la interferon, genotip 1B

2. pacienții cu genotip 1A, 4, 5 sau 6, cu F0-F3 sau ciroză hepatică compensată F4 grad de fibroză, naivi sau experimentați la tratamentul cu interferon

3. pacienții infectați VHC genotip 1A, 1B, 4, 5 sau 6, posttransplant hepatic

6. Monitorizarea tratamentului

a) În timpul tratamentului: Pacienții cu infecție ocultă cu VHB (Ag HBs negativ, AchBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor, se va repeta AgHBs și ADN-VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB.

b) La terminarea tratamentului: transaminazele serice, hemograma. La pacienții cu ciroză hepatică (Fibroza F4): bilirubina, albumina, timp protrombina, INR pentru evaluarea scorului Child-Pugh

c) La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului: viremia cantitativă (RVS-12): ARN-VHC

d) În cazul pacienților cu ciroză compensată Child A se recomandă determinarea ALT, AST, albumina, INR, alfa-fetoproteina serică și evaluarea ecografică hepatică la interval de 6 luni, pentru aprecierea riscului de decompensare și supravegherea hepatocarcinomului. Se recomandă efectuarea endoscopiei digestive superioare la momentul inițial și apoi la fiecare 3 ani în cazul eșecului terapeutic pentru aprecierea riscului de hemoragie digestivă.

7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns virusologic susținut (RVS-12): ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

b) Eșec terapeutic: ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecție la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii pediatri cu supraspecializare/competență/atestat în gastroenterologie pediatrică, medicii gastroenterologi pediatri și medicii din specialitatea boli infecțioase aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: București, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș și CASAOPSNAJ."

Publicat în Monitorul Oficial cu numărul 80 bis din data de 4 februarie 2020