



Casa Națională de Asigurări de Sănătate

MEDIC ȘEF/SERVICIUL MEDICAL

Calea Călărașilor nr. 248, Bloc S19, Sector 3, București

E-mail: secretariat.medicsef@casan.ro Tel. 0372309233, Fax 0372309248

APROB
PRESEDINTE,
Vasile CIURCHEA

Propun spre aprobare,
DIRECTOR GENERAL
Ec. Iulia STOEA

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. 735/976/2018 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, cu modificările și completările ulterioare;

- 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/448/04.09.2019, înregistrată la CNAS cu nr. DMS/SM/2986/04.09.2019

vă înaintăm spre aprobare proiectul de ordin pentru aprobarea criteriilor de eligibilitate, criteriilor de evaluare a rezultatului medical și indicatorii de rezultat pentru tratamentul cu medicamente cu acțiune antivirală directă a diferitelor forme clinice de infecție cu VHC.

Cu stimă,

MEDIC ȘEF
DIRECTOR GENERAL ADJUNCT,
Dr. Mihaela ION

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

ORDIN nr. dîn

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, cu modificările și completările ulterioare;
- 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/448/04.09.2019, înregistrată la CNAS cu nr. DMS/SM/2986/04.09.2019

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, criteriile de evaluare a rezultatului medical 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, 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, cu modificările și completările ulterioare.

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

PREȘEDINTE

Vasile CIURCHEA

**CRITERIILE DE ELIGIBILITATE, CRITERIILE DE EVALUARE A REZULTATULUI
MEDICAL 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 pacientul, după caz. 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 pentru pacienții adulți sunt medici din specialitatea gastroenterologie și medici din 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. Terapia trebuie inițiată și monitorizată de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu hepatită C.
4. Medicii prescriptori pentru pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani, sunt 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.
5. Monitorizarea clinico-biologică a pacientului în timpul tratamentului 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 aderării pacientului la respectarea condițiilor și a protocolului de tratament.
7. Determinarea ARN-VHC cantitativ se va realiza prin metode a căror sensibilitate este de minimum 15 UI/ml.
8. 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.
9. 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.

II. CRITERII DE ELIGIBILITATE

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

- I. Pacienți cu ciroză decompensată (Child – Pugh B sau C) naivi sau experimentați la tratamentul cu interferon
- II. Pacienți cu fibroză F0-F3 + pacienți cu ciroză compensată - Child – Pugh A, naivi sau experimentați la tratamentul cu interferon

A.2. Categoriile de pacienți adulți 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).

A.3. Pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, cu fibroză F0-F3 + pacienți cu ciroză compensată - Child – Pugh A, naivi sau experimentați la tratamentul cu interferon

B. Opțiuni terapeutice

1. Pacienți adulți cu ciroză decompensată (Child – Pugh B sau C) naivi sau experimentați la tratamentul cu interferon
 - SOFOSBUVIR 400mg + LEDIPASVIR 90mg, 1cp/zi, 12 săptămâni (cu RIBAVIRINĂ) sau 24 săptămâni (fără RIBAVIRINĂ)
 - SOFOSBUVIR 400 mg + VELPATASVIR 100 mg, 1 cp/zi, 12 săptămâni în asociere cu RIBAVIRINA

Nota. La pacienții cu scor Child B se administrează RIBAVIRINA 1000 mg (sub 75kg) sau 1200 mg (peste 75 kg).

La pacienții cu scor Child C se administrează la început RIBAVIRINA 600 mg și se crește progresiv în acord cu toleranța pacientului, conform RCP produs.

Moleculele sunt substituibile.

2. Pacienți adulți cu fibroză F0-F3 + pacienți cu ciroză compensată - Child – Pugh A

2.1 Hepatită cronică C-VHC cu grad de fibroză hepatică F0-F3

A. Pacienți adulți 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 1cp/zi, 8-12 săptămâni
- SOFOSBUVIR 400 mg + VELPATASVIR 100 mg, 1cp/zi, 12 săptămâni

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

Tratamentul poate fi administrat pe o perioadă de 8 săptămâni la pacienții naivi, fără complicații și comorbidități, cu stadiul fibrozei hepatice F0-F3. 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, fără complicații și comorbidități, cu stadiul fibrozei hepatice F0-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.

3. Comorbiditățile pot fi definite ca afecțiuni cronice ce necesită un tratament cronic medicamentos, indiferent de natura acestuia.

B. Pacienți adulți Experimentați la Peg-IFN și Ribavirină, cu stadiul de fibroză hepatică F0-F3 sau cu comorbidități

- 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**
- SOFOSBUVIR 400 mg + VELPATASVIR 100 mg, 1cp/zi, **12 săptămâni**

2.2 Ciroză Hepatică compensată VHC Child – Pugh A, pacienți adulți 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**
- SOFOSBUVIR 400 mg + VELPATASVIR 100 mg, 1cp/zi, **12 săptămâni**

Nota. Medicamentele sunt considerate substituibile pentru indicațiile ce corespund categoriilor de pacienți adulți cu infecție cu VHC eligibili menționate la pct 2.1 și 2.2, cu următoarele situații particulare:

a. Tratamentul pentru pacienții adulți cu alt genotip dovedit față de genotipul 1B se efectuează cu următoarele alternative terapeutice:

- genotip 1A sau 4 (fibroza F0-F3 sau ciroză hepatică compensată Child – Pugh A) -
COMBINAȚII (ELBASVIR + GRAZOPREVIR) 1cp/zi sau COMBINAȚII (LEDIPASVIR +
SOFOSBUVIR) 1cp/zi sau COMBINAȚII (SOFOSBUVIR + VELPATASVIR) 1cp/zi, pentru o
durată a tratamentului de **12 săptămâni**

- genotip 2, 3, 5 sau 6 (fibroza F0-F3 sau ciroză hepatică compensată Child – Pugh A)
- COMBINAȚII (SOFOSBUVIR + VELPATASVIR) 1 cp/zi, pentru o durată a tratamentului de
**12 săptămâni. Pentru pacienții cu ciroză hepatică compensată și genotip 3 poate fi luată în
considerare adăugarea Ribavirinei.**

Genotiparea rămâne o decizie a medicului prescriptor și ține cont de factorii de risc
asociați infecției VHC.

b. Tratamentul pacienților dializați se face cu una din alternativele terapeutice -
COMBINAȚII (ELBASVIR + GRAZOPREVIR) 1 cp/zi, **12 săptămâni** sau COMBINAȚII
(OMBITASVIRUM + PARITAPREVIRUM + RITONAVIRUM) 2cp/zi cu DASABUVIRUM 1
cpx2/zi, **12 săptămâni**

c. Tratamentul pentru pacienții infectați VHC posttransplant hepatic se face cu una
din alternativele terapeutice - COMBINAȚII (LEDIPASVIR + SOFOSBUVIR) 1cp/zi, **12**

săptămâni sau COMBINATII (OMBITASVIRUM + PARITAPREVIRUM + RITONAVIRUM) 2cp/zi cu DASABUVIRUM 1 cp x2/zi, **24 săptămâni**. **Indiferent de alternativa terapeutică aleasă, se recomandă administrarea asociată cu Ribavirina (se începe cu 600 mg și se crește doza progresiv conform RCP produs)**

Observatii:

- 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.
- 3. Pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani**
- a. Pacienții cu fibroză F0-F3 naivi la interferon, fără complicații și comorbidități, genotip 1B, SOFOSBUVIR 400mg + LEDIPASVIR 90mg 1cp/zi, **8 săptămâni**
 - b. Pacienții cu fibroză F0-F3 experimentați la interferon, pacienții cu ciroză hepatică compensată scor Child A naivi sau experimentați la interferon, genotip 1B, SOFOSBUVIR 400mg + LEDIPASVIR 90mg 1cp/zi, **12 săptămâni**
 - c. Pacienții cu genotip 1A, 4, 5 sau 6, indiferent de gradul de fibroză, naivi sau experimentați la tratamentul cu interferon, SOFOSBUVIR 400mg +LEDIPASVIR 90mg 1cp/zi, **12 săptămâni**
 - d. Pacienții cu genotip 2 sau 3, indiferent de gradul de fibroză, naivi sau experimentați la tratamentul cu interferon, SOFOSBUVIR 400mg + LEDIPASVIR 90mg 1cp/zi la care se adaugă RIBAVIRINA 15 mg/kg corp în 2 prize, **12 săptămâni**
 - e. Pacienții infectați VHC posttransplant hepatic, SOFOSBUVIR 400mg + LEDIPASVIR 90mg 1cp/zi la care se adaugă RIBAVIRINA 15 mg/kg corp în 2 prize, **12 săptămâni**
- Genotiparea ramâne o decizie a medicului prescriptor și ține cont de factorii de risc asociați infecției VHC.

C. Criterii de includere în tratament

- infecția cronică susținută de prezența anticorpilor anti HCV pozitivi la două determinări, la 6 luni
- gradul de fibroză hepatică determinat prin:
 1. puncție biopsie hepatică sau

2. fibromax - indiferent de indicele de masă corporală sau

3. fibroscan

Gradul de fibroză hepatică se determină doar dacă medicul curant apreciază că este necesar pentru includerea corectă a pacientului în tratament și alegerea schemei terapeutice și a duratei optime a acesteia.

- ARN-VHC cantitativ pozitiv – indiferent de valoare
- Genotipare – numai la pacienții la care se suspicionează existența unui alt genotip decât 1b, în funcție de factorii de risc asociați infecției VHC.
- 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, B și C.
- 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 cel puțin unul din acești parametri este pozitiv se efectuează viremia VHB
- La pacienții cu transplant, Ac anti citomegalovirus IGM negativ

D. Durata tratamentului: conform punctului B.

E. Monitorizarea tratamentului

La 12 săptămâni după terminarea tratamentului se determină: ARN-VHC cantitativ.

III. CRITERII DE EVALUARE A REZULTATULUI MEDICAL

1. Răspuns viral sustinut (RVS 12):

ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni **după terminarea tratamentului**.

2. Eșec terapeutic:

ARN-VHC detectabil (indiferent de nivelul de detecție) la 12 săptămâni **după terminarea tratamentului** (semnifică recădere).

IV. 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 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 din alte motive decât reacțiile adverse sau care nu au efectuat determinările ARN-VHC care evaluează rezultatul medical al terapiei.