

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

ORDIN nr. 304 din 11.03.2024

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;
- adresele Comisiei de experți pentru afecțiuni hepatice de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. CCNASAH/44/28.02.2024 și CCNASAH/45/28.02.2024
- referatul de aprobare nr. MSSM/1283/11.03.2024 al Direcției Medic Șef

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, pentru reluarea procesului de negociere aferent perioadei 2024-2025.

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

Art. 4 Începând cu data prezentului ordin, orice dispoziție contrară își încetează aplicabilitatea.

PREȘEDINTE

VALERIA HERDEA

**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 stadiul afecțiunii pacientului 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, a municipiului București, Bacău, Bihor, Bistrița Năsăud, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Satu Mare, Sibiu, Timiș, Suceava, Vaslui, Vâlcea și Casa Asigurărilor de Sănătate a Apărării, Ordinii Publice, Siguranței Naționale și Autorității Judecătorești, denumită în continuare CAS AOPSNAJ. 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 3 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: Arad, Argeș, a municipiului București, Bacău, Bihor, Bistrița Năsăud, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Satu Mare, Sibiu, Timiș, Suceava, Vaslui, Vâlcea și Casa Asigurărilor de Sănătate a Apărării, Ordinii Publice, Siguranței Naționale și Autorității Judecătorești, denumită în continuare CAS AOPSNAJ
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 suport al familiei, în scopul asigurării complianței și aderenței 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)
- 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 sau fenitoină sau fenobarbital terapia cu medicamente cu acțiune antivirală directă este contraindicată pentru că se produc reduceri semnificative a acțiunii medicației antivirale.
2. La pacienții în tratament cu rifampicină sau rifabutină terapia cu medicamente cu acțiune antivirală directă este contraindicată pentru că se produc reduceri semnificative a acțiunii medicației antivirale.
3. Schemele de tratament care conțin inhibitori de protează GLECAPREVIR sunt contraindicate la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (Clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh), precum și la pacienții cu episoade de decompensare hepatică în antecedente.

A.3. Pacienți adulți cu fibroză F0-F3 + pacienți cu ciroză compensată - Child – Pugh A, naivi sau experimentați la tratamentul cu interferon

1. Pacienți adulți fără ciroză naivi sau experimentați la tratamentul cu interferon și pacienți cu ciroză compensată naivi la tratamentul cu interferon

- COMBINAȚII (SOFOSBUVIR + VELPATASVIR), 1cp/zi, **12 săptămâni**
- COMBINAȚII (GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR), 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei, **8 săptămâni**; pentru pacienții fără ciroză compensată experimentați la tratamentul cu interferon și genotip 3, 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei, **16 săptămâni**

2. Pacienți adulți cu ciroză compensată experimentați la tratamentul cu interferon

- COMBINAȚII (SOFOSBUVIR + VELPATASVIR), 1cp/zi, **12 săptămâni**
- COMBINAȚII (GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR), 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei, **12 săptămâni**; pentru pacienții cu ciroză compensată experimentați la tratamentul cu interferon și genotip 3, 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei, **16 săptămâni**

A.4. Pacienți cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child B sau C) și pacienți cu ciroză hepatică compensată cu episoade de decompensare în antecedente

-COMBINAȚII (SOFOSBUVIR + VELPATASVIR), 1cp/zi, + RIBAVIRINA 1000 mg/zi pentru greutate <75 kg, respectiv 1200 mg/zi pentru greutate ≥ 75 kg, **12 săptămâni**

* La pacienții cu scor Child B sau C se administrează la început RIBAVIRINĂ 600 mg/zi și se crește progresiv în acord cu toleranța pacientului, conform RCP produs.

** Pacienții cu contraindicație la Ribavirina sau cu intoleranță la Ribavirina trebuie tratați cu COMBINAȚII (SOFOSBUVIR + VELPATASVIR) 1cp/zi timp de 24 săptămâni

A.5. Pacienți cu hepatocarcinom și hepatită cronică VHC

-Pacienții fără ciroză hepatică sau cu ciroză hepatică compensată eligibili pentru tratament potențial curativ (resecție sau ablație) vor fi tratați cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom.

-Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC listați pentru transplant hepatic pot fi tratați antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice, conform RCP produs.

A.6. Pacienți cu infecție cronică VHC și afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m²) și cei hemodializați

A.6.1. Pacienți cu hepatită cronică VHC stadiu F0-F3 sau ciroză compensată și afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m²) și cei hemodializați

-COMBINAȚII (GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR), 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei, **12 săptămâni**

-COMBINAȚII (SOFOSBUVIR + VELPATASVIR) 1cp/zi timp de **12 săptămâni**, în situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante

A.6.2. Pacienți cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child Pugh B sau C) și afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m²) și cei hemodializați

Medicamente pangenotipice

COMBINAȚII (SOFOSBUVIR + VELPATASVIR) 1cp/zi timp de **12 săptămâni**

Observatii:

a. Pacienții cu afecțiuni maligne extrahepatice tratați curativ, cu rata de recidivă redusă (conform literaturii de specialitate), pot fi tratați după evaluare clinico-biologică, cu acordul medicului curant (hematolog, oncolog).

b. Pacienții cu co-infecție B pot fi tratați, dar în caz de co-infecție se indică tratament concomitent cu analog nucleozidic/nucleotidic. În caz de infecție ocultă se indică monitorizarea lunară a ALT în timpul tratamentului cu DAA.

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

d. Tratamentul și monitorizarea infecției VHC la pacienții post-transplant hepatic sau post-transplant de organe solide se va efectua în Centrul de transplant unde s-a efectuat transplantul/ Centrul de transplant care a luat în evidență pacientul (pentru pacienții care au efectuat transplantul în afara României) în colaborare cu medicul specialist gastroenterolog/infecționist din centru, deoarece este necesară asigurarea în permanență a imunosupresiei și ajustarea dozelor de imunosupresoare.

Nota

Medicamentele pangenotipice sunt considerate substituibile între ele pentru indicațiile care corespund categoriilor de pacienți adulți cu infecție cu VHC eligibili

B. Categoriile de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 18 ani cu infecție cu VHC eligibili

I. Pacienți cu fibroză F0-F3 naivi și experimentați la tratamentul cu interferon și pacienți cu ciroza hepatică compensată scor Child A naivi la tratamentul cu interferon

- COMBINAȚII (SOFOSBUVIR+ VELPATASVIR), **12 săptămâni** - pentru categoria de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între **3 și < 18 ani – doze conform Tabel 1**

Tabel 1

Greutate (kg)	SOFOSBUVIR+ VELPATASVIR
≥ 30	1 tb/zi (400mg + 100 mg) 12 săptămâni
17-30	200mg/50mg*- 12 săptămâni

*modalitatea de administrare a dozei va fi decisă de medicul prescriptor

-COMBINAȚII (GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR), 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei - pentru categoria de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă **între 12 și < 18 ani, 8 săptămâni** pentru oricare genotip cu excepția genotipului 3; pentru pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani fără ciroză compensată experimentați la tratamentul cu interferon și genotip 3, 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei, **16 săptămâni**

II. Pacienți cu ciroză hepatică compensată scor Child A experimentați la tratamentul cu interferon

-COMBINAȚII (SOFOSBUVIR + VELPATASVIR) 1cp/zi, **12 săptămâni** - pentru categoria de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între **3 și < 18 ani – doze conform Tabel 1**

-COMBINAȚII (GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR), 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei - pentru categoria de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între **12 și < 18 ani, 12 săptămâni** pentru oricare genotip cu excepția genotipului 3; pentru pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani cu ciroză compensată experimentați la tratamentul cu interferon și genotip 3, 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei, **16 săptămâni**

III. Pacienți infectați VHC posttransplant hepatic,

-COMBINAȚII (SOFOSBUVIR + VELPATASVIR) 1cp/zi, **12 săptămâni** - pentru categoria de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între **3 și < 18 ani – doze conform Tabel 1**

-COMBINAȚII (GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR), 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei - pentru categoria de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între **12 și < 18 ani, 12 săptămâni** la orice genotip cu excepția genotipului 3 și **16 săptămâni** pentru genotip 3

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

Nota

Moleculele sunt substituibile pentru indicațiile ce corespund categoriilor de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani.

Pentru categoria de copii cu vârsta cuprinsă între 3 < 12 ani se poate utiliza doar COMBINAȚII (SOFOSBUVIR+ VELPATASVIR).

A.7. Pacienți reinfectați

Pacienții cu reinfecție VHC documentată de medicul curant au indicație de retratament. Reinfecția este definită ca reapariția viremiei VHC pozitive după o infecție eliminată anterior (ARN VHC nedetectabil la 12 săptămâni după terminarea oricărui tip de tratament antiviral cu antivirale directe).

Retratamentul se va efectua potrivit criteriilor de eligibilitate din protocolul terapeutic

C. Criterii de includere în tratament

- infecția cronică susținută de prezența anticorpilor anti HCV pozitivi + ARN-VHC cantitativ pozitiv – indiferent de valoare (condiții cumulative)
- gradul de fibroză hepatică

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 F4 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.

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.

- 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 (în cazul pacienților cu fibroză F4)
- 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.Monitorizarea tratamentului

La 12 săptămâni după terminarea tratamentului se determină: ARN-VHC cantitativ. ALT trebuie efectuat cel puțin la inițierea tratamentului și la 12 luni de la terminarea tratamentului. Funcția renală (rata estimată a filtrării glomerulare - eGFR) trebuie monitorizată lunar la pacienții cu eGFR scăzută.

III. CRITERII DE EVALUARE A REZULTATULUI MEDICAL

1.Răspuns viral susținut (RVS 12):

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

Este recomandată testarea ARN VHC la același laborator la care s-a efectuat testarea de la inițierea 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.