



## НАЦИОНАЛНА ЗДРАВНООСИГУРИТЕЛНА КАСА

София 1407, ул. "Кричим" No 1

[www.nhif.bg](http://www.nhif.bg)

тел: тел: +359 2 9659121

УТВЪРЖДАВАМ:

Д-Р ДЕЧО ДЕЧЕВ: /п/  
УПРАВИТЕЛ НА НЗОК

ВЯРНО:

ДИРЕКТОР ДИРЕКЦИЯ

ЧРАО:

РАЙНА ЙОРДАНОВА



### ИЗИСКВАНИЯ НА НЗОК

ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧЕН ВИРУСЕН С ХЕПАТИТ

НАД 18 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ

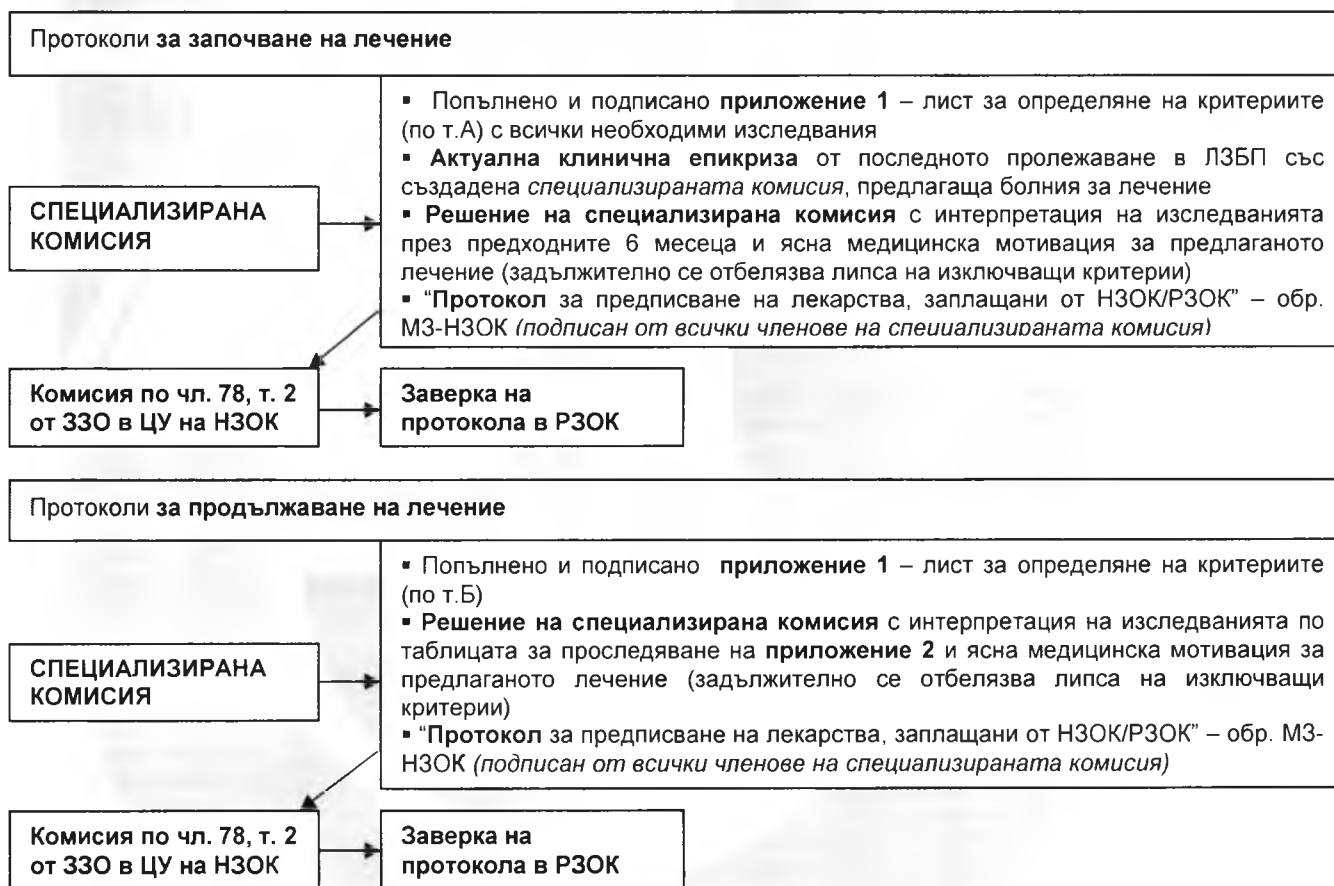
В ИЗВЪНБОЛНИЧНАТА ПОМОЩ

## ИЗИСКВАНИЯ НА НЗОК ПРИ ИЗДАВАНЕ НА ПРОТОКОЛИ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ НА ИНФЕКЦИЯТА С HCV ПРИ БОЛНИ НАД 18 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ

Протоколът се издава от специалисти - гастроентеролози от специализирана комисия в лечебни заведения за болнична помощ, сключили договор с НЗОК. Специализираните комисии се създават със Заповед на директора в следните лечебни заведения: УМБАЛ "Света Марина" ЕАД – гр. Варна, УМБАЛ "Свети Георги" ЕАД – гр. Пловдив, УМБАЛ „Царица Йоанна – ЕАД“ - гр. София, УМБАЛ „Свети Иван Рилски“ ЕАД – гр. София, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД – гр. София, ВМА – гр. София, „Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“ – гр. София, УМБАЛ "СОФИЯМЕД" ООД – гр. София, МИ – МВР - гр. София, УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“ АД - гр. Стара Загора, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД –гр. Плевен, „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ“ ЕООД - гр. София, УМБАЛ „Каспела“ ЕООД - гр. Пловдив.

\*При всяка промяна на състава на специализираните комисии се предоставя актуализирана заповед на директора на ЛЗ.

### I. РЕД ЗА ЗАВЕРЯВАНЕ НА ПРОТОКОЛИТЕ



### II. ОБЩИ ПОЛОЖЕНИЯ

1. ЗОЛ подава подготвените документи в РЗОК, на територията на която е направило избор на ОПЛ. Документите включват:

1.1 Заявление до Директора на РЗОК.

1.2 Попълнено и подписано приложение 1, 2 и 3. Попълва се по съответната точка и се прилага отразената в цифров индекс медицинска документация, удостоверяваща всеки един от критериите. Прилага се и пълния набор изследвания (инструментални и лабораторни) и попълнена таблица 2.

1.3 "Протокол за предписване на лекарства, заплащани от НЗОК/РЗОК" – обр. МЗ-НЗОК. Прилага се оригинал на протокола, а при кандидатстване за продължаване на терапията се представя оригинал на предходния протокол с отразени всички назначения по него.

1.4 Декларация за информирано съгласие по образец (приложение 3).

2. РЗОК приема документите по т. 1 след справка относно здравноосигурителния статус на ЗОЛ.

3. Протоколът за лечение с директнодействащи антивирусни средства (ДДАС) се издава за 12 или 16 седмици, съгласно изискванията в Приложение 1. При пациентите, за които е преценено, че се нуждаят от 24 седмично лечение ще се издават 2 протокола за по 3 месеца.



ЛИСТ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА КРИТЕРИИТЕ ПРИ ПРОВЕЖДАНЕ НА БЕЗИНТЕРФЕРОНОВО ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНА HCV ИНФЕКЦИЯ С ДИРЕКТНОДЕЙСТВАЩИ АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА (ДДАС) ПРИ БОЛНИ НАД 18 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ

Име:	ЕГН																			
------	-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Забележка: медицинската документация, удостоверяваща всеки от критериите е посочена с цифра в индекс и задължително придружава настоящото приложение

**А. Индикации за лечение**

Пациенти с хронична HCV инфекция, нелекувани или лекувани неуспешно с антивирусна терапия, подлежат на терапия с директно действащи антивирусни средства (ДДАС), след период на проследяване от най-малко 6 месеца. Изключение може да се допусне при по напредналите стадии на чернодробно увреждане.

Лечението се провежда при пациенти с декомпенсирана цироза и краен стадий на бъбречно заболяване на хемодиализа; при пациенти с фиброза и компенсирана цироза; при пациенти с клинично значима извънчернодробна изява на HCV инфекцията (клинично изявени васкулити, различни по тежест бъбречни заболявания, лимфоми); при пациенти, неотговорили на предшестваща терапия с интерферон алфа и ribavirin; при пациенти с HCV инфекция и трансплантирани органи; при пациенти на имunosупресивна или биологична терапия; при рискови пациенти за разпространение на HCV - HIV-положителни лица. Пациентите с предхождаща злоупотреба с наркотични вещества, включително и на заместително лечение, задължително представят удостоверение от проследявания център/програма.

**Б. Критерии за започване на лечение**

**1. Наличие на HCV инфекция:** положително HCV антитяло; наличие на HCV RNA ниво (ниво на откриване  $\leq 25$  UI/ml); HCV генотип; HCV подгенотипове 1a и 1b при терапия с ELBASVIR/ GRAZOPREVIR и с 3D (OMBITASVIR, PARITAPREVIR/ RITONAVIR + DASABUVIR); актуален HCV генотип и подгенотипове след всяка предхождаща антивирусна терапия. При липса на хистологична оценка на фиброзата, изследването на вирусна репликация и HCV генотип (субгенотип при необходимост) задължително се извършва в акредитирана лаборатория (акредитация за вирусологични изследвания, съгласно ISO 15 189).

**2. Оценка на степента на чернодробната фиброзата, която се извършва чрез:**

а). Чернодробна биопсия с хистологично изследване и стадиране по METAVIR – при пациенти с хроничен хепатит С без чернодробна цироза, при липса на противопоказания за извършване на чернодробната биопсия или

б). Комбинация от един метод за ултразвукова еластография (транзиентна еластография, pSWE, 2D-SWE) и серумни маркери за фиброза (APRI или FIB-4), които да бъдат конкордантни относно степента на фиброза

или

в). Комбинация от два метода за ултразвукова еластография, които да са конкордантни относно степента на фиброза

Резултатите от еластографското изследване задължително се съобщават в килопаскали (kPa) при IQR<30% и се отбелязва видът и името на апарата, с който е извършено изследването. Прилага се протокол – оригинал / заверено копие. Еластографското изследване се провежда стриктно съобразно Националните правила за ултразвукова еластография на черен дроб на Българската асоциация за ултразвук в медицината.

При фиброза F3 и F4 (еластографско изследване), с оглед установяване на варици на хранопровода, варици на стомаха и портална хипертензивна гастропатия се препоръчва и извършване на горна ендоскопия.

Хистологичното изследване не е необходимо при болни на хемодиализа и с бъбречна трансплантация.

**3. Тежест на чернодробната цироза:** Child - клас и скор; MELD скор. При данни за чернодробна цироза е необходимо извършване на горна ендоскопия.

**4. Предшестващо лечение** (вид, година, отговор/без отговор) и странични реакции.

**5. Придружаващи заболявания и данни за терапия** с изброяване на лекарствените продукти.



6. Предтерапевтична оценка на съвместимостта между планираната безинтерферонова терапия и досега провеждано лечение на съпътстващи заболявания

7. Липса на изключващи критерии

1. Клинично-лабораторни показатели: ASAT и ALAT, албумин, тромбоцити, билирубин, INR <sup>1</sup>	
2. Вирусен статус: <sup>2</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Анти HCV антитела</li> <li>• HBsAg / antiHBc total</li> <li>• HCV РНК ниво</li> <li>• Генотипизиране на HCV</li> <li>• Подгенотипове 1a и 1b при терапии с 3D (OMBITASVIR, PARITAPREVIR/ RITONAVIR + DASABUVIR) и ELBASVIR/ GRAZOPREVIR</li> </ul>	
3. Хистологична активност: белези на чернодробно възпаление и фиброза, оценена чрез Metavir <sup>3</sup> или комбинация от методи (един метод за ултразвукова еластография и серумни маркери за фиброза или от два метода за ултразвукова еластография), които да са конкордантни относно степента на фиброза	
4. Липса на изключващи критерии по т. В <sup>4</sup>	

1 на оригинална бланка от лаборатория (заверено и подписано копие); при наличие на хоспитализация се прилага епикриза с номер ИЗ  
 2 оригинален фиш или подписано и заверено копие (HCV РНК се изследва с количествен PCR) - актуалността е до 6 месеца преди кандидатстването  
 3 оригинална бланка от хистологично изследване – актуалността е до 4 година преди кандидатстването или протокол – оригинал / заверено копие от резултатите от еластографското изследване, измерени в килопаскали  
 4 удостоверява се с подпис на специалиста в Приложение 1 на настоящите изисквания и се прилагат необходимите изследвания, отразени в таблица 2 и консултации

**В. Изключващи критерии и съображения**

Няма абсолютни контраиндикации за лечение с директно действащи антивирусни средства (DAAs).

Sofosbuvir трябва да се използва с внимание при пациенти с eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Всички протеазни инхибитори (NS3/4A-блокери), включително **Glecaprevir** (съответно Maviret), са контраиндицирани при пациенти с декомпенсирана (Child-Pugh B и C) цироза, както и при предшествващи прояви на декомпенсация (иктер, асцит, енцефалопатия, хеморагия от варици).

При пациентите с хронична HCV инфекция и особено тези с придружаващи заболявания, за които получават съответната терапия, задължително трябва да бъде обсъдено и оценено взаимодействието между директнодействащите антивирусни средства за лечение на хепатит „С“ и лекарствените продукти за отделните заболявания, както и възможните рискове за пациента от неоценени лекарствени взаимодействия. Въпросът за взаимодействието на тези медикаменти с ДДАС от терапията на HCV инфекцията е от ключово значение за безопасността на лекуваните. Необходимо е лечението с ДДАС да се започва след подробна предварителна оценка на междулекарствените взаимодействия, вкл. консултации със съответните специалисти и корекция на дозировката, спиране или смяна на приеманите лекарствени продукти.

Препоръчва се при пациенти, при които се очаква ниска степен на придържане към терапията, – най-вече пациенти със значителна консумация на алкохол и/или злоупотреба с наркотични вещества, приоритетно да се решат проблемите, свързани със злоупотребата и да се отложи лечението на хепатит С до тяхното стабилизиране.

Отговаря на критериите за започване / продължаване на лечението с

в дневна доза

подписи на членовете на специализираната комисия:.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....



**Г. Лечебно-диагностичен алгоритъм**

1. Лекарствени продукти, включени в Приложение 1 на ПЛС, които НЗОК заплаща в съответствие с действащите нормативни документи

Таблица № 1

INN	МКБ	Доза
Sofosbuvir / Ledipasvir	B18.2; K74.0; K74.6	1 табл. дневно
Sofosbuvir / Velpatasvir	B18.2; K74.0; K74.6	1 табл. дневно
Glecaprevir / Pibrentasvir	B18.2; K74.0; K74.6	3 табл. дневно
Dasabuvir	B18.2; K74.0; K74.6	2 табл. дневно (1 сутрин и 1 вечер)
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	B18.2; K74.0; K74.6	2 табл. дневно (сутрин)
Elbasvir / Grazoprevir	B18.2; K74.0; K74.6	1 табл. дневно
Ribavirin	B18.2; K74.0; K74.6	Дозата се определя съгласно тегло на ЗОЛ. При ДЧЦ се започва с 600 mg и дозата се увеличава прогресивно

2. Терапевтични схеми при различните генотипове на HCV инфекцията

При здравноосигурени лица с хронична HCV инфекция, продължителността на лекарствената терапия е съобразно указаните срокове в кратката характеристика на лекарствените продукти (КХП) и зависи от стадия на чернодробното увреждане, ниво на вирусна репликация (HCV RNA) и генотип/субгенотип на HCV инфекцията.

При здравноосигурени лица с хронична HCV инфекция, с увреждания на черния дроб до стадий на компенсирана цироза, когато е приложимо – налице са съответни показания по кратка характеристика на лекарствения продукт за лечение на хронична HCV инфекция, лекарствената терапия е с продължителност 8,12 седмици, респ. 16 седмици (двумесечен, тримесечен, респ. четиримесечен курс на лечение). При пациенти с декомпенсирана цироза и генотип 3 продължителността на терапията може да е до 24 седмици.

При здравноосигурени лица с хронична HCV инфекция, нелекувани, без чернодробна цироза, когато е приложимо – налице са съответни показания по кратка характеристика на лекарствения продукт за лечение на хронична HCV инфекция, лекарствената терапия може да бъде с продължителност 8 седмици (двумесечен курс на лечение).

Схемите на лечение при пациенти с хронична HCV инфекция, но без чернодробна цироза, нелекувани или лекувани преди, но не и с ДДАС, са със съответни лекарствени продукти с INN, посочени в таблицата, както следва:

HCV генотип	Прехождащо лечение	Sofosbuvir/ Velpatasvir	Glecaprevir / Pibrentasvir	Sofosbuvir/ Ledipasvir	Grazoprevir/ Elbasvir	Ombitasvir/ Paritaprevir/ ritonavir + Dasabuvir
Генотип 1a	нелекувани	12 седм.	8 седм.	8* -12 седм.	12 седм. (HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml) 16 седм. + RBV ако HCV RNA > 800 000 IU/ml	12 седм. + RBV
	лекувани			12 седм. + RBV или 24 седм. без RBV		
Генотип 1b	нелекувани	12 седм.	8 седм.	8*-12 седм.	12 седм.	8**седм. (F0-F2) 12 седм. (F3)
	лекувани			12 седм.		
Генотип 2	нелекувани и лекувани	12 седм.	8 седм.	Не	Не	Не



Генотип 3	нелекувани	12 седм.	8 седм.		He	He
	лекувани	12 седм.	16 седм.			
Генотип 4	нелекувани	12 седм.	8 седм.	12 седм.	12 седм. (HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml) 16 седм.+RBV (HCV RNA > 800 000 IU/ml)	He
	лекувани			He	He	
Генотип 5	нелекувани	12 седм.	8 седм.	12 седм.	He	He
	лекувани			He	He	
Генотип 6	нелекувани	12 седм.	8 седм.	12 седм.	He	He
	лекувани			He		

\* съгласно КХП - Лечението с Sofosbuvir/ Ledipasvir може да бъде скъсено до 8 седмици при нелекувани пациенти с HCV генотип 1 инфекция без цироза, ако нивото на тяхната HCV RNA е под 6 милиона IU/ml и чернодробната фиброза е ≤ F2

\*\* 8 седмичното лечение с Ombitasvir/ Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir може да се прецени и прилага при нелекувани пациенти с HCV генотип 1b и с минимална до умерена фиброза (F 0 ≤ F2)

\*\*\* След промяна в КХП, лечението с Grazoprevir/ Elbasvir може да бъде скъсено до 8 седмици при нелекувани пациенти с HCV подтип 1b инфекция, ако чернодробната фиброза е минимална до умерена (F 0 ≤ F2)

**Схемите на лечение при пациенти с HCV инфекция с компенсирана (Child-Pugh A) чернодробна цироза, нелекувани или лекувани преди, но не и с ДДАС са:**

HCV генотип	Преходящо лечение	Sofosbuvir / Velpatasvir	Glecaprevir / Pibrentasvir	Sofosbuvir/ Ledipasvir	Grazoprevir/ Elbasvir	Ombitasvir/ Paritaprevir/ ritonavir + Dasabuvir
Генотип 1a	нелекувани	12 седм.	8 седм.	12 седм.	12 седм. (HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml) 16 седм. + RBV (HCV RNA > 800 000 IU/ml)	He
	лекувани			12 седм. + RBV или 24 седм. без RBV		
Генотип 1b	нелекувани	12 седм.	8 седм.	12 седм.	12 седм.	12 седм.
	лекувани					
Генотип 2	нелекувани и лекувани	12 седм.	8 седм.	He	He	He
Генотип 3	нелекувани	12 седм. + RBV	12 седм.	24 седм. + RBV	He	He
	лекувани	12 седм. + RBV	16 седм.			
Генотип 4	нелекувани	12 седм.	8 седм.	12 седм.	12 седм. (HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml) 16 седм. + RBV ако HCV RNA > 800 000 IU/ml	He
	лекувани				He	
Генотип 5	нелекувани	12 седм.	8 седм.	12 седм.	He	He
Генотип 6	нелекувани	12 седм.	8 седм.	12 седм.	He	He
	лекувани					

### 3. Лечение на пациенти с декомпенсирана чернодробна цироза

Пациенти с декомпенсирана цироза, без HCC и с MELD скор < 18-20, инфектирани с HCV генотипове 1,4, 5 и 6 трябва да бъдат лекувани със Sofosbuvir / Ledipasvir или Sofosbuvir / Velpatasvir за 12 седмици с Ribavirin. Началната доза на Ribavirin в тези случаи е 600 mg дневно с последващо напасване в зависимост от поносимостта.

Пациенти с декомпенсирана цироза, без HCC и с MELD скор < 18-20 инфектирани с HCV генотип 2 трябва да бъдат лекувани със Sofosbuvir / Velpatasvir за 12 седмици с Ribavirin.

Пациенти с декомпенсирана цироза, без HCC и с MELD скор < 18-20 инфектирани с HCV генотип 3 трябва да бъдат лекувани със Sofosbuvir / Velpatasvir за 24 седмици с Ribavirin.

Пациенти с декомпенсирана цироза и контраиндикации за използване на Ribavirin (хемоглобин ≤ 85 g/l) трябва да получат 24 седмици лечение със Sofosbuvir / Ledipasvir или Sofosbuvir / Velpatasvir без RBV.



Пациентите с декомпенсирана цироза и индикации за чернодробна трансплантация с MELD скорے  $\geq 18-20$  трябва първо да бъдат трансплантирани и след това лекувани. Ако времето за чакане на донор е повече от 6 месеца, тези пациенти могат да бъдат лекувани преди трансплантацията по описаната по-горе схема.

#### 4. Лечение на пациенти, неотговорили на предишно антивирусно лечение с DAAs.

Схемите на лечение при пациенти с хронична HCV инфекция, лекувани преди с един или няколко DAAs, без постигане на SVR са:

Пациенти с декомпенсирана чернодробна цироза (Child-Pugh B или C), които не са отговорили на предишна терапия с DAAs, съдържаща протеазен инхибитор и/или NS5A инхибитор, трябва да се лекуват с Sofosbuvir / Velpatasvir за всички HCV генотипове заедно с Ribavirin, дозиран спрямо теглото за 24 седмици.

Пациентите без цироза или с компенсирана цироза (Child-Pugh A), които не са отговорили на предишна терапия с DAAs, съдържаща протеазен инхибитор и/или NS5A инхибитор, се препоръчва да изчакат до включване на терапевтичен режим със Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir за 12 седмици.

Поради липса на категорични клинични данни, в подкрепа на ефикасността на Sofosbuvir/ Velpatasvir за лечение на пациенти с неуспешна предходна терапия със схема на лечение, включваща NS5A инхибиторни режими, терапия може да се обсъди единствено при тези, за които се счита, че са под висок риск от клинична прогресия на заболяването и за които няма алтернативни възможности за лечение. Много трудни за лечение пациенти, неотговорили на предишна терапия с DAAs, съдържаща протеазен инхибитор и/или NS5A инхибитор, могат да получат Sofosbuvir/ Velpatasvir за 12 седмици заедно с Ribavirin, дозиран спрямо теглото и/или продължителността на лечението да се удължи до 16 или 24 седмици.

При пациентите, лекувани с NS5A инхибиторни режими повторно лечение се провежда след поне 12 месечен период на проследяване след края на предходната терапия.

#### 5. Лечение на пациенти с посттрансплантационен рецидив на HCV инфекцията

Всички пациенти с посттрансплантационен рецидив на HCV инфекция трябва да се имат предвид за терапия.

Остър холестатичен хепатит или наличието на умерена до обширна фиброза или портална хипертония една година след трансплантацията предсказва бърза прогресия на заболяването и загуба на присадката, и изисква спешно антивирусно лечение.

Пациентите с посттрансплантационен рецидив на HCV генотип 1, 4, 5 или 6 инфекция без цироза (F0-F3) или с компенсирана цироза (Child-Pugh A), трябва да бъдат лекувани с комбинацията с фиксирана доза Sofosbuvir/ Ledipasvir или с комбинацията с фиксирана доза Sofosbuvir/Velpatasvir за 12 седмици без да е необходимо имunosупресивно адаптиране на лекарствената доза.

Пациентите с посттрансплантационен рецидив на HCV генотип 2 или 3 инфекция без цироза (F0-F3) или с компенсирана цироза (Child-Pugh A), трябва да бъдат лекувани с комбинацията с фиксирана доза Sofosbuvir/ Velpatasvir за 12 седмици без да е необходимо имunosупресивно адаптиране на лекарствената доза.

Пациентите с посттрансплантационен рецидив на HCV генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6 инфекция без цироза или с компенсирана цироза (Child-Pugh A), с eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> трябва да бъдат лекувани с комбинацията с фиксирана доза Glecaprevir/Pibrentasvir за 12 седмици. Следене и адаптиране на имunosупресията е необходимо по време и след края на лечението.

Пациенти с посттрансплантационен рецидив на HCV и с декомпенсирана цироза (Child-Pugh B или C), инфектирани с HCV генотипове 1, 4, 5 и 6 трябва да бъдат лекувани със Sofosbuvir/ Ledipasvir или с Sofosbuvir/ Velpatasvir за всички HCV генотипове заедно с Ribavirin (1000 или 1200 mg при пациенти с тегло съответно  $< 75$  kg или  $\geq 75$  kg) за 12 седмици. Началната доза на Ribavirin в тези случаи е 600 mg дневно с последващо намаляване в зависимост от поносимостта.

Пациенти с посттрансплантационен рецидив на HCV и с декомпенсирана цироза, контраиндикации за използване на Ribavirin трябва да получат 24 седмици лечение със Sofosbuvir/Ledipasvir (генотипове 1, 4, 5 и 6) и Sofosbuvir/ Velpatasvir (всички генотипове) без RBV.

#### 6. Лечение с ДДАС при специални групи от пациенти.

Пациентите с HCV и HBV коинфекция трябва да се лекуват със същите DAAs режими за ерадикация на HCV, следвайки същите правила, както при пациентите с HCV моноинфекция. Съществува потенциален риск от реактивация на HBV инфекцията по време и след успешна ерадикация на HCV, което прави задължителна съпътстваща нуклеозидна/ нуклеотидна терапия при HCV и HBV коинфекция. Тази нуклеозидна/ нуклеотидна терапия трябва да продължи поне 12 седмици след края на anti-HCV лечението и да се следи ежесмесечно АЛАТ ако лечението за HBV е спряно.

Пациентите с хронична HCV инфекция и провеждащи DAAs терапия, които са HBsAg (-)негативни и anti-HBc total (+)положителни, трябва да се проследяват ежесмесечно за АЛАТ и да се тестват на HBsAg и HBV DNA във всеки случай на покачване на АЛАТ. При установяване на HBsAg и/или HBV DNA е задължителна нуклеозидна терапия за HBV, съпътстваща тази с DAAs.



Пациентите със значително увредена бъбречна функция (eGFR < 30 ml/min/1.73<sup>2</sup>) или в краен стадий на бъбречно заболяване на хемодиализа, инфектирани с всички HCV генотипове се лекуват с Glecaprevir/ Pibrentasvir за 8 или 12 седмици.

Пациентите със значително увредена бъбречна функция (eGFR < 30 ml/min/1.73<sup>2</sup>) или в краен стадий на бъбречно заболяване на хемодиализа, нелекувани, инфектирани с HCV генотип 1a или 4, с нива на HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml, се лекуват с Grazoprevir/ Elbasvir за 12 седмици.

Пациентите със значително увредена бъбречна функция (eGFR < 30 ml/min/1.73<sup>2</sup>) или в краен стадий на бъбречно заболяване на хемодиализа, инфектирани с HCV генотип 1b се лекуват с комбинацията Grazoprevir/ Elbasvir за 12 седмици или с Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir за 12 седмици.

Пациенти с HCC без цироза или с компенсирана цироза (Child-Pugh A), чакащи чернодробна трансплантация, трябва да бъдат лекувани преди или след чернодробната трансплантация съгласно основните предписания за пациенти без HCC. Тези пациенти, лекувани за HCC, но без индикации за чернодробна трансплантация, често имат значима фиброза или цироза и трябва да получат подходяща антивирусна терапия за тяхната чернодробна болест, с внимателно проследяване за HCC.

#### Д. Мониториране на ефективността на терапията

При пациенти, лекувани с ДДАС, HCV РНК трябва да се измерва в началото на лечението, в края на лечението (съответно 8, 12 или 24 седмица), по преценка на лекуващия екип, както и на 12 и/или 24 седмица след края на лечението.

Таблица № 2

Изследвания	Период на лечение							Проследяване	
	-24с	Изх.	2с	4с	8с	12с	24с	+12с	+24с
<b>ХЕМАТОЛОГИЧНИ</b>									
хемоглобин		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
еритроцити		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
левкоцити		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
тромбоцити		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>БИОХИМИЧНИ</b>									
АСАТ	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
АЛАТ	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ГГТП	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
АФ	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Билирубин: общ/дир		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Общ белтък		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Албумин		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
INR		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Креатинин		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Кръвна захар		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Пик. киселина		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>ВИРУСОЛОГИЧНИ</b>									
Anti-HCV	✓								
HCV RNA		✓			✓	✓	✓	✓	✓
HCV генотип/ подгенотип		✓							
HBsAg/ anti-HBc total		✓							
Anti-HIV		✓							
Child **		✓				✓	✓	✓	✓
MELD**		✓				✓	✓	✓	✓
<b>ИНСТРУМЕНТАЛНИ</b>									
Ехография с доплер		✓				✓	✓	✓	✓
ФГС*		✓							
<b>ДРУГИ</b>									
TSH		✓				✓	✓	✓	✓
anti HBs титър ***		✓							
HBV DNA***		✓							

\* в зависимост от продължителността на терапията

\*\* При данни за чернодробна цироза

\*\*\* При положителен резултат на anti-HBc total

#### Е. Проследяване на пациенти след постигане на траен вирусологичен отговор (ТВО)

Пациентите без цироза (до F2 вкл.) и с ТВО, АЛАТ и HCV РНК трябва да бъдат повторно изследвани на 48-мата седмица след края на лечението.

Пациенти с цироза (F4) и тези с напреднала фиброза (F3) и ТВО трябва да се наблюдават за хепатоцелуларен карцином (ХЦК или HCC) на всеки 6 месеца чрез абдоминална ехография, както и за усложнения на порталната хипертензия.





При пациентите с текуща употреба на наркотици и при мъже, които имат сексуални контакти с мъже с текущо рисково поведение, след ТВО следва да се предприеме проследяване за повторна HCV инфекция чрез ежегодно изследване на HCV РНК.

**Забележка:** Специализираните комисии периодично (на 6 месеца) изпращат към Комисията в ЦУ на НЗОК отчети с поименен списък на всички лекувани пациенти, с отчетени резултати от лечението - траен вирусологичен отговор. При пациенти, лекувани с ДДАС, HCV РНК трябва да се измерва в началото на лечението и в края на лечението, съответно 8, 12 или 24 седмица (вирусологичен отговор в края на лечението). По-нататък проследяването се извършва на 12 и/или 24 седмица след края на лечението (траен вирусологичен отговор).

Пациентите без цироза (до F2 вкл.) и с ТВО, HCV РНК трябва да бъде изследвана на 48-мата седмица след края на лечението.

Пациентите с цироза (F4) и тези с напреднала фиброза (F3) и ТВО трябва да се наблюдават за хепатоцелуларен карцином (ХЦК или НСС) на всеки 6 месеца чрез абдоминална ехография, както и за усложнения на порталната хипертония.

В края на календарната година е необходимо да се изпраща общ доклад с всички лекувани пациенти, с отчетени резултати от терапията.

## II. ОБЩИ ИЗИСКВАНИЯ

1. **Възрастовата граница** се изчислява в навършени години - т.е. включително към датата на издаване на протокола от специализираната комисия.

2. При назначаване на терапия по протокол задължително се съобразяват възрастовите ограничения, съгласно кратката характеристика на съответния лекарствен продукт, утвърдена по реда на ЗЛПХМ.

3. НЗОК не заплаща лечение извън указаната възрастова граница в кратката характеристика на продукта.

4. НЗОК не заплаща лечение с дози над максимално разрешените по кратка характеристика на продукта.

5. В случай на настъпила подозирана нежелана лекарствена реакция, лекарят уведомява ИАЛ по реда на чл. 184 от ЗЛПХМ. Копие от съобщението се прилага към медицинската документация на ЗОЛ при кандидатстване за лечение.

6. **ПРИ СПЕЦИАЛИСТА, съгл. чл. 218 Б, т. 1 от НРД за медицинските дейности 2018 г. (обн., ДВ, бр. 28 от 29.03.2018 г.; изм. и доп., бр.34 от 2018г., бр.4 от 2019г.), на ЗОЛ, на които са издавани протоколи по реда на настоящите изисквания, следва да се прилагат всички необходими документи като:** амбулаторните листове от извършените прегледи, вторият екземпляр от издадените протоколи, копия от епикризи, копия от решения по АПр. №38, които са основание за издаване на протокол, всички изискващи се изследвания, копие от **приложение 1 на настоящите изисквания попълнено по съответната точка**, подписано от специалиста, издал протокола.

7. **СПЕЦИАЛИЗИРАНАТА КОМИСИЯ издава Решение след проведена Амбулаторна процедура № 38 „Определяне на план на лечение и проследяване на терапевтичния отговор при пациенти, получаващи скъпоструващи лекарствени продукти по реда на чл. 78, т. 2 ЗЗО на основание чл. 53 и чл. 303 от Национален рамков договор за медицинските дейности между Националната здравноосигурителна каса и Български лекарски съюз за 2018г. (обн., ДВ, бр. 28 от 29.03.2018 г.; изм. и доп., бр.34 от 2018г., бр.4 от 2019г.) и предоставена от ЗОЛ медицинска документация. Специализираната комисия съхранява един екземпляр от Решението. При издаване на протокол на ЗОЛ, съхранява втори екземпляр на протокола, всички необходими документи за издаването му и копие от приложение 1 на настоящите изисквания, попълнено по съответната точка и подписано от членовете на специализираната комисия.**

*Настоящите изисквания са разработени на основание чл. 58 от Национален рамков договор за медицинските дейности между Националната здравноосигурителна каса и Български лекарски съюз за 2018г. (обн., ДВ, бр. 28 от 29.03.2018 г.; изм. и доп., бр.34 от 2018г., бр.4 от 2019г.), влизат в сила от 1 октомври 2019г. на основание решение № РД-НС-04-93/24.09.2019г. и отменят действащите изисквания, утвърдени с решение № РД-НС-04-29/01.04.2019г.*



ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ С ИЗИСКВАНИЯТА ЗА ЗАПОЧВАНЕ/ ПРОДЪЛЖАВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО С ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

.....  
Аз долуподписаният/ата .....

след като се запознах с цялата ми предоставена информация и целта на лечението с лекарствения продукт..... и след като получих изчерпателни отговори на поставените от мен въпроси, декларирам че:

1. Ще спазвам препоръчаната ми схема на лечение и периодичност на контролните прегледи.
2. Редовно ще се явявам на контролни прегледи и няма да променям самovolно или под друго внушение назначената ми терапия.
3. При преустановяване на лечението по причини, произтичащи от решението на Комисията за експертизи в РЗОК и/или Комисията по чл. 78, т.2 от ЗЗО, ще уведомя незабавно личния си лекар и РЗОК и ще върна в РЗОК последния протокол, по който съм получавал/а лекарствения продукт.
4. При неспазване на посочените условия лечението ми с упоменатия лекарствен продукт ще бъде прекратено и няма да имам претенции към НЗОК.

Дата:.....

Декларатор:.....  
(име, презиме и фамилия)

Подпис:.....

