



НАЦИОНАЛНА ЗДРАВНООСИГУРИТЕЛНА КАСА

София 1407, ул. "Кричим" No 1

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 ХРОНИЧНИ ВИРУСНИ ХЕПАТИТИ (В, В+D, С)

ПОД 18 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ

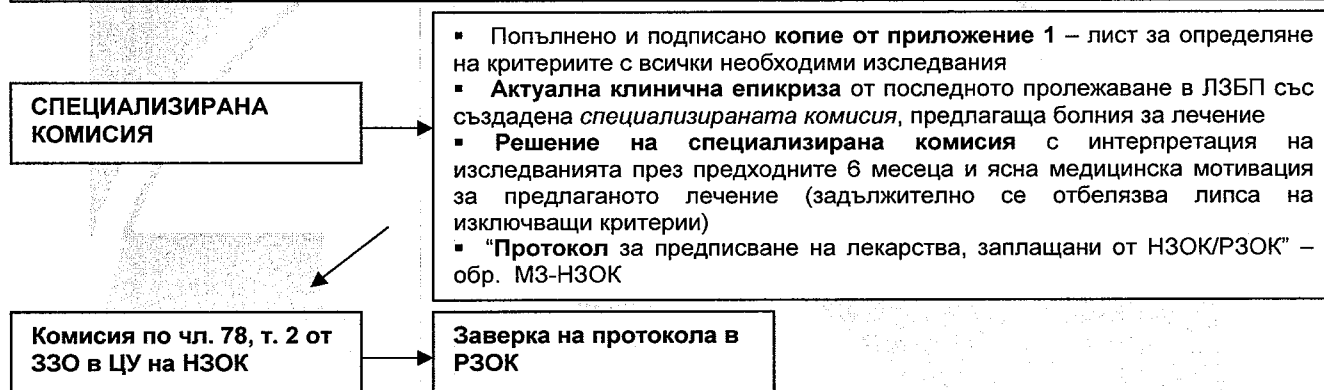
В ИЗВЪНБОЛНИЧНАТА ПОМОЩ

**ИЗИСКВАНИЯ НА НЗОК
ПРИ ИЗДАВАНЕ НА ПРОТОКОЛИ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНИ ВИРУСНИ
ХЕПАТИТИ В, В+D, С ПРИ БОЛНИ ПОД 18 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ**

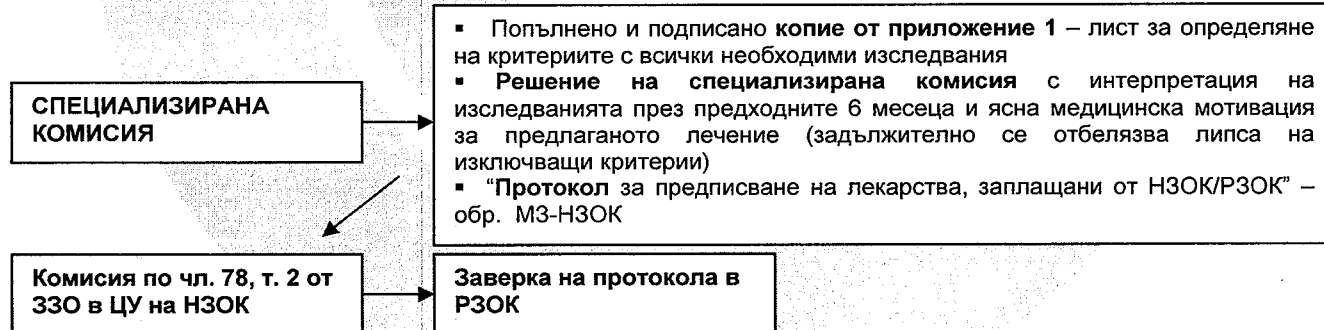
Протоколът се издава от специалисти с код на специалност 52 - детска гастроентерология от специализирана комисия в лечебни заведения за болнична помощ, сключили договор с НЗОК. Специализираните комисии се създават със Заповед на директора на следните ЛЗ*: СБАЛДБ, гр. София – клиника по детска гастроентерология; УМБАЛ „Света Марина“, гр. Варна – детска клиника; „Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“, гр. София – детска клиника.

I. А. РЕД ЗА ЗАВЕРЯВАНЕ НА ПРОТОКОЛИТЕ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧЕН ВИРУСЕН В, В+D, С ХЕПАТИТ С ИНТЕРФЕРОН АЛФА И БЕЗИНТЕРФЕРОНОВО ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНА НСУ ИНФЕКЦИЯ С ДИРЕКТНОДЕЙСТВАЩИ АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА (ДДАС)

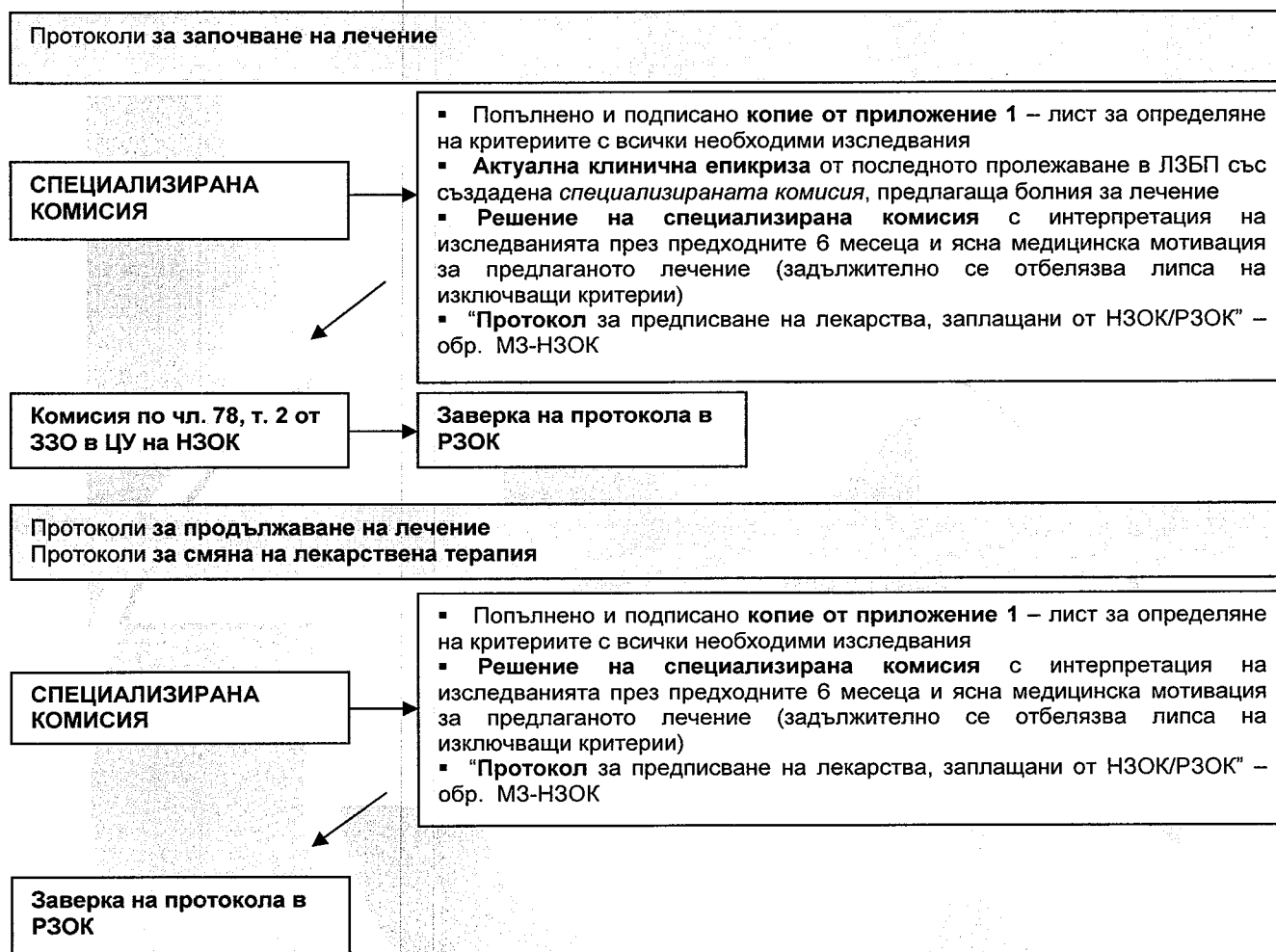
Протоколи за започване на лечение



Протоколи за продължаване на лечение



I. Б. РЕД ЗА ЗАВЕРЯВАНЕ НА ПРОТОКОЛИТЕ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧЕН ВИРУСЕН В ХЕПАТИТ С НУКЛЕОТИДНИ/ НУКЛЕОЗИДНИ АНАЛОЗИ



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 – от родител/ настойник.

1.2 Попълнено и подписано приложение 1. Попълва се по съответната точка и се прилага отразената в цифров индекс медицинска документация, удостоверяваща всеки един от критериите.

1.3 Пълният набор изследвания (физикални, инструментални и лабораторни), отразен в приложение 2.

1.4 “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.

1.5 Решение на специализирана комисия от лечебно заведение – изпълнител на Амбулаторна процедура № 38 „Определяне на план на лечение и проследяване на терапевтичния отговор при пациенти, получаващи скъпо струващи лекарствени продукти по реда на чл. 78, ал. 2 ЗЗО” - бл. МЗ-НЗОК № 13

1.6 Декларация за информирано съгласие по образец (приложение 3) – от родител/ настойник.

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

3. Първият и всеки следващ протокол се издават за период до 180 дни.



ЛИСТ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА КРИТЕРИИТЕ ПРИ ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНИ ВИРУСНИ В, В+D, С ХЕПАТИТИ ПРИ БОЛНИ ПОД 18 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ С ИНТЕРФЕРОН АЛФА

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

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

А. Критерии за започване на първи курс (задължително е наличието на всички критерии)

1	Възраст: до 18 годишна възраст	
2	Биохимична активност: повишен ALAT > 1,5-2 пъти над горната референтна граница при поне две определяния в рамките на 3-6 месеца ¹	
3	Положителни серологични маркери за хроничен вирусен хепатит ²	
4	Определяне на вирусната репликация: <ul style="list-style-type: none"> ▪ HCV чрез количествен PCR ▪ HBV и HDV инфекция чрез количествен PCR ² 	
5	* Хистологична активност: белези на чернодробно възпаление и фиброза, оценена описателно и/или чрез индекси (Knodell/ Ischak; METAVIR) ³	
6	Липса на изключващи критерии по точка В (при анамнестични данни по т. 2 от В е необходимо да се представи експертно становище от лекуващия психиатър, специалист по лечение на зависимости) ⁴	

¹ на оригинална бланка от лаборатория или заверено и подписано копие, при наличие на хоспитализация се прилага епикриза с номер ИЗ. Липсата на други причини за чернодробно заболяване се потвърждава с изследванията по таблица за проследяване в приложение 2

² оригинален фиш или подписано и заверено копие, при необходимост се извършва генотипизиране на HCV инфекцията

³ оригинална бланка от хистологично изследване или заверено и подписано копие

⁴ удостоверява се с подписи на специалистите в приложение 1А на настоящите изисквания и се прилагат необходимите изследвания, които доказват липсата на изключващи критерии по подточки 6, 7, 8, 9, 10 от т. В

* **Забележка:** При наличие на придружаващи заболявания, които са контраиндикация за чернодробна биопсия се извършва оценка риск/ полза, отнесени към прогнозата на съответното придружаващо заболяване. Тази оценка задължително се вписва в решението на специализираната комисия.

Б. Критерии за продължаване на терапията (задължително е наличието и на двата критерия)

1	В зависимост от резултата от лечението и серологичните и вирусологични изследвания се взема решение за спиране на терапията или за продължаване на лечението за още 24 седмици - HCV RNA, HBV DNA, HBeAg/anti-HBe ¹	
2	Липса на странични ефекти и изключващи критерии по точка В ²	

¹ оригинален фиш или подписано и заверено копие (HBV ДНК се изследва чрез количествен PCR)

² удостоверява се с подписи на специалистите в приложение 1 на настоящите изисквания и в решение на специализираната комисия

В. ИЗКЛЮЧАЩИ КРИТЕРИИ

1. Психични заболявания
2. Болни, злоупотребяващи системно с алкохол, наркомани, продължаващи употребата на наркотици, както и такива без чист от интоксикация период, не по-малък от 12 месеца. Болни на метадонова терапия.
3. Декомпенсирана цироза и тежки придружаващи заболявания на сърдечно-съдовата и дихателната система
4. Автоимунен хепатит
5. Системни заболявания на съединителната тъкан
6. Неконтролиран хипер- и хипотиреоидизъм
7. Активни хронични бактериални инфекции
8. Неутропения (абсолютен брой неутрофили < 500 mm³ и тромбоцитопения (< 50 000))
9. Неконтролиран захарен диабет
10. ХБН без диализа
11. Съпътстваща HIV при брой CD4 < 200
12. Бременност и кърмене
13. Системно неспазване на лечебната схема от страна на болния, с прекъсване повече от 3 месеца

Отговаря на критериите за лечение с в дневна доза

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



ЛИСТ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА КРИТЕРИИТЕ ПРИ ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНА HCV ИНФЕКЦИЯ С ДИРЕКТНОДЕЙСТВАЩИ АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА (ДДАС) ПРИ БОЛНИ ПОД 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).

Лечението се провежда и 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 предшествваща 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.

Б. Критерии за започване на лечение

- Наличие на HCV инфекция: положително HCV антитяло; наличие на HCV RNA ниво (ниво на откриване ≤ 25 UI/ml); HCV генотип и подгенотипове 1a и 1b
- Хистологична оценка по Metavir – при пациенти с хроничен хепатит С без чернодробна цироза и при липса на противопоказания за извършване на чернодробната биопсия. Хистологичното изследване е необходимо при всички пациенти, с изключение на болни на хемодиализа и с бъбречна трансплантация.
- Тежест на чернодробната цироза: Child - клас и скор; MELD скор.
- Предшествващо лечение (година, отговор/без отговор) и странични реакции.
- Придружаващи заболявания и данни за терапия с изброяване на лекарствените продукти.
- Предтерапевтична оценка на съвместимостта между планираната безинтерферонова терапия и досега провеждано лечение на съпътстващи заболявания
- Липса на изключващи критерии

1. Клинично-лабораторни показатели: ASAT и ALAT, албумин, тромбоцити, билирубин, INR ¹	
2. Вирусен статус: ² <ul style="list-style-type: none"> • Анти HCV антитела • HBsAg / antiHBc total • HCV РНК ниво • Генотипизиране на HCV • Подгенотипове 1a и 1b при терапии 	
3. Хистологична активност: белези на чернодробно възпаление и фиброза, оценена чрез Metavir ³	
4. Липса на изключващи критерии по т. В ⁴	

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
⁴ удостоверява се с подпис на специалиста в Приложение 1 на настоящите изисквания и се прилагат необходимите изследвания 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 m².

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 неценени 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 междупрепаратните 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

подпис на специалиста:.....



ЛИСТ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА КРИТЕРИИТЕ ПРИ ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧЕН ВИРУСЕН В ХЕПАТИТ С НУКЛЕОТИДНИ/ НУКЛЕОЗИДНИ АНАЛОЗИ ПРИ БОЛНИ ПОД 18 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ

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

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

НЗОК не заплаща лечение с комбинирана терапия нуклеотидни/ нуклеозидни аналози и интерферон.

А. Критерии за започване на първи курс (задължително е наличието на всички критерии)

1	Биохимична активност: повишен ALAT > 2 пъти над горната референтна граница при поне две определяния в рамките на 6 месеца. При хистологична активност \geq F2 пациентите подлежат на лечение независимо от нивото на ALAT ¹	
2	Вирусна репликация: <ul style="list-style-type: none"> HBV DNA > 10 000 copies/ml (> 2 000 IU/ml), независимо HBeAg/anti HBe статуса (съгласно Консенсус на БДГЕГЕАЕ от 2013 г.)² При хистологичен стадий на чернодробната фиброза F3 и F4 лечение се провежда и при по-ниски от посочените по-горе нива на HBV DNA.	
3	* Хистологична активност: белези на чернодробно възпаление и фиброза, оценена описателно или чрез индекси (Knodell/ Ischak; METAVIR) ³	
4	Липса на изключващи критерии по т. В (при анамнестични данни по т. 2 от В е необходимо да се представи експертно становище от лекуващия психиатър, специалист по лечение на зависимости) ⁴	

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 (HBV DNA се изследва с количествен real time PCR). На лечение с нуклеотидни/ нуклеозидни аналози подлежат и болни на имunosupресивна терапия преди и след органна трансплантация независимо от нивата на HBV DNA. В тези случаи към медицинската документация се представя епикриза с номер ИЗ от осъществена органна трансплантация, амбулаторен лист от преглед при специалист за провеждана имunosupресивна терапия
³ оригинална бланка от хистологично изследване или заверено и подписано копие – актуалността е 4 години преди кандидатстването
⁴ удостоверява се с подпис на специалиста в приложение 1 на настоящите изисквания и се прилагат необходимите изследвания, които доказват липсата на изключващи критерии по подточки 4, 5 т. В
 * При наличие на придружаващи заболявания, които са контраиндикация за чернодробна биопсия се извършва оценка риск/ полза, отнесени към прогнозата на съответното придружаващо заболяване. Тази оценка задължително се вписва в експертното становище. Технически неуспешен опит да е документиран с хистологичен резултат, показващ недостатъчно количество чернодробна тъкан за адекватна хистологична преценка.

Б. Критерии за продължаване на терапията (задължително е наличието и на двата критерия)

1	Наличие на ранен отговор на третия месец с намаление на HBV DNA > 1 log 10 в сравнение с изходното ниво ¹	
2	Последващо измерване и задължително проследяване на HBV DNA през интервал от 6 месеца**	
3	Липса на странични ефекти и изключващи критерии по т. В ²	

¹ оригинален фиш или подписано и заверено копие (HBV DNA се изследва с количествен PCR)
² удостоверява се с подпис на специалиста в приложение 1 на настоящите изисквания
 * Продължителността на лечението се определя от вирусологичния отговор и тежестта на чернодробната болест, след одобрение от експертна комисия.
 ** При наличие на вирусологичен пробив се налага извършване на изследване за мутации и доказване на резистентност. При доказване им се преминава на терапия с друг лекарствен продукт, съгласно приетия Консенсус на БДГ 2013 г.

В. ИЗКЛЮЧАЩИ КРИТЕРИИ

1. Болни, злоупотребяващи системно с алкохол, наркомани, продължаващи употребата на наркотици, както и такива без чист от интоксикация период, не по-малък от 6 месеца
2. Коинфектирани пациенти с хепатит С вирус [HCV] или хепатит D вирус [HDV]
3. Липса на ранен отговор в края на третия месец, т.е липса на намаляване на HBV DNA с > 1 log 10 в сравнение с изходното ниво.
4. Системно неспазване на лечебната схема по вина на болния, с прекъсване повече от 3 месеца

Отговаря на критериите за лечение с

в дневна доза

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



I. ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ПРИ ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛНИ ПОД 18 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ С ХРОНИЧНИ ВИРУСНИ В, В+D, С ХЕПАТИТИ С ИНТЕРФЕРОН АЛФА

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

INN	МКБ	ДОЗА И СХЕМА НА ЛЕЧЕНИЕ
PEGINTERFERON ALFA-2A	V18.0 V18.1 V18.2 K74.0 K74.6	<ul style="list-style-type: none"> Дозирание при педиатрични пациенти самостоятелно или в комбинирана терапия с рибавирин – седмична доза (µg) се определя съобразно телесна повърхност (BSA) (m²)
RIBAVIRIN	V18.2 K74.0 K74.6	<ul style="list-style-type: none"> Приблизителна дневна доза - 15mg/kg

2. ПРОСЛЕДЯВАНЕ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧЕН ВИРУСЕН В, В+D, С ХЕПАТИТ С ИНТЕРФЕРОН АЛФА

Таблица 2

Изследвания	Период на лечение *												Проследяване **		
	- 6м.	изх	2 с.	1 м.	2 м.	3 м.	4 м.	5 м.	6 м.	7 м.	8 м.	9 м.	12 м.*	+ 3 м.	+ 6 м
ХЕМАТОЛОГИЧНИ															
хемоглобин		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓
ерит.		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓
левкоцити		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓
тромб.		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓
БИОХИМИЧНИ															
ASAT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓
ALAT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓
GGTP		✓							✓			✓	✓	✓	✓
AP		✓							✓			✓	✓	✓	✓
общ белтък		✓							✓						
албумин		✓							✓						
билирубин		✓							✓						
креатинин		✓							✓						
кръвна захар		✓							✓						
пикочна киселина		✓							✓						
TSH		✓							✓						
ВИРУСОЛОГИЧНИ															
Anti HCV		✓													
HCV RNA / HBV DNA (количествено)		✓				✓*							✓		✓
HCV генотип		✓													

Забележка:

* Съобразно представената по-горе схема, в зависимост от резултата от проведения PCR се взема решение за спиране на терапията или за продължаване на лечението за още 24 седмици.

** След шестия месец от спирането на лечението през 4-6 месеца се контролират аминотрансферазите и при показания се извършват вирусологични изследвания.



I. ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ПРИ ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛНИ ПОД 18 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ С ХРОНИЧЕН ВИРУСЕН С ХЕПАТИТ С ДИРЕКТНОДЕЙСТВАЩИ АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА (ДДАС)

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

INN	МКБ	ДОЗА И СХЕМА НА ЛЕЧЕНИЕ
LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR	B18.2; K74.0; K74.6	• 1 табл. дневно
GLECAPREVIR / PIBRENTASVIR	B18.2; K74.0; K74.6	• 3 табл. дневно
RIBAVIRIN	B18.2; K74.0 K74.6	• Приблизителна дневна доза - 15mg/kg

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 12 седмици. При пациенти с декомпенсирана цироза и генотип 3 продължителността на терапията може да е до 24 седмици.

2.1 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	Преходящо лечение	Glecaprevir / Pibrentasvir	Sofosbuvir/ Ledipasvir
Генотип 1a	нелекувани	8 седм.	8* -12 седм.
	лекувани		12 седм. + RBV или 24 седм. без RBV
Генотип 1b	нелекувани	8 седм.	8*-12 седм.
	лекувани		12 седм.
Генотип 2	нелекувани и лекувани	8 седм.	Не
Генотип 3	нелекувани	8 седм.	Не
	лекувани	16 седм.	
Генотип 4	нелекувани	8 седм.	12 седм.
	лекувани		Не
Генотип 5	нелекувани	8 седм.	12 седм.
	лекувани		Не
Генотип 6	нелекувани	8 седм.	12 седм.
	лекувани		Не

* 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



2.2 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	Прехождащо лечение	Glecaprevir / Pibrentasvir	Sofosbuvir/ Ledipasvir
Генотип 1a	нелекувани	12 седм.	12 седм.
	лекувани		12 седм. + RBV или 24 седм. без RBV
Генотип 1b	нелекувани	12 седм.	12 седм.
	лекувани		
Генотип 2	нелекувани и лекувани	12 седм.	Не
Генотип 3	нелекувани	12 седм.	24 седм. + RBV
	лекувани	16 седм.	
Генотип 4	нелекувани	12 седм.	12 седм. + RBV или 24 седм. без RBV
	лекувани		
Генотип 5	нелекувани	12 седм.	12 седм. + RBV или 24 седм. без RBV
	лекувани		
Генотип 6	нелекувани	12 седм.	12 седм. + RBV или 24 седм. без RBV
	лекувани		

2.3 Лечение на пациенти с декомпенсирана чернодробна цироза

Пациенти с декомпенсирана цироза, без HCC и с MELD скор < 18-20 инфектирани с HCV генотипове 1, 3, 4, 5 и 6 трябва да бъдат лекувани със Sofosbuvir и Ledipasvir за 12 седмици с Ribavirin. Началната доза на Ribavirin в тези случаи е 600 mg дневно с последващо намаляване в зависимост от поносимостта.

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

Пациентите с декомпенсирана цироза и индикации за чернодробна трансплантация с MELD скор \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.

2.4 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, с компенсирана цироза (Child-Pugh A) или с декомпенсирана цироза (Child-Pugh B или C) след трансплантация, трябва да бъдат лекувани с комбинацията с фиксирана доза на Sofosbuvir и Ledipasvir за 12 седмици с дневна доза Ribavirin базирана на телесното тегло (1 000 mg или 1 200 mg съответно при пациенти < 75 kg или \geq 75 kg) без да е необходимо имunosупресивно адаптиране на лекарствената доза (с възможно изключение за Everolimus).

Дозата на Tacrolimus трябва да се коригира до 0,5 mg веднъж седмично или 0,2 mg на всеки 3 дни, докато дозата на Cyclosporin A трябва да се коригира до една пета от дневната доза, получена преди лечението на HCV веднъж дневно. Разрешена е употребата на Prednison в дози \leq 5 mg/ден, но използването на mTOR инхибитори не се препоръчва.

2.5 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. Пациентите с хронична HCV инфекция показани за DAAs терапия трябва да се изследват за HBsAg и anti-HBc total и при положителен резултат на anti-HBc total се изследват antiHBs титър и HBV DNA. При HBV инфекция е наложително започване на нуклеозидна терапия за HBV (съпътстваща тази с DAAs). Лечението на активната хепатит В вирусна инфекция продължава поне една година след спирането на лечението на хепатит С вирусна инфекция.

Пациентите с HCV-свързан HCC често имат напреднала чернодробна фиброза и трябва да получат антивирусна терапия.



3. Мониторинг на ефективността на терапията при пациенти, лекувани с ДДАС

3.1. Проследяване на пациенти, лекувани с ДДАС, HCV РНК трябва да се измерва в началото на лечението, на 4-та седмица и в края на лечението (съответно 12 или 24 седмици), както и на 12 и/или 24 седмици след края на лечението.

Таблица 2

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

* При данни за чернодробна цироза

** При положителен резултат на anti-HBc total

3.2 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 НСС) на всеки 6 месеца чрез абдоминална ехография, както и за усложнения на порталната хипертония.

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.



I. ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ПРИ ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛНИ ПОД 18 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ С ХРОНИЧЕН ВИРУСЕН В ХЕПАТИТ С НУКЛЕОТИДНИ/ НУКЛЕОЗИДНИ АНАЛОЗИ

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

INN	МКБ	ДОЗА И СХЕМИ НА ЛЕЧЕНИЕ
TENOFOVIR DISOPROXIL	B18.1, K74.0, K74.6	При тегло > 35 кг. - 245 mg / дневно
ENTECAVIR	B18.1, K74.0, K74.6	При тегло > 32,6 кг. - 0.5 mg / дневно

Забележка: актуалността на изходното изследване на HBV DNA е до 6 месеца преди кандидатстването.

3. ПРОСЛЕДЯВАНЕ

Таблица 2

Изследвания	Период на лечение													Проследяване *		
	- 6 м.	изх.	2 с.	1 м.	2 м.	3 м.	4 м.	5 м.	6 м.	7 м.	8 м.	9 м.	12 м.*	+ 3 м.	+ 6 м.	
ХЕМАТОЛОГИ ЧНИ																
хемоглобин		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓
ерит.		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓
левкоцити		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓
тромб.		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓
БИОХИМИЧНИ																
ASAT	✓	✓		✓		✓			✓			✓	✓	✓	✓	✓
ALAT	✓	✓		✓		✓			✓			✓	✓	✓	✓	✓
GGTP		✓		✓		✓			✓			✓	✓	✓	✓	✓
AP		✓		✓		✓			✓			✓	✓	✓	✓	✓
общ белтък		✓				✓			✓							
албумин		✓				✓			✓							
билирубин		✓				✓			✓							
креатинин		✓				✓			✓							
кръвна захар		✓				✓			✓							
холестерол		✓				✓			✓							
TSH		✓														
ВИРУСОЛОГИ ЧНИ																
HBeAg/ anti Hbe		✓							✓				✓			✓
HBV DNA		✓							✓				✓			✓
HBsAg/ anti HBs		✓											✓			
anti-HIV		✓														

* проследяването се извършва с изследване на HBV DNA на всеки 6 месеца при NUC с висока бариера; на всеки 6 месеца се изследва HBeAg/anti HBe; на всеки 12 месеца се изследва HBsAg /anti HBs.

Краткотрайно лечение: При терапия на HBeAg (+) пациенти в случай на поява на HBeAg-сероконверсия по време на лечението (HBeAg (-)/anti-HBe (+) статус), терапията може да бъде прекратена в следващите 6-12 месеца. При наличие на HBsAg-сероконверсия (HBsAg (-) негативен / anti HBs (+) положителен) и нейното потвърждение след 6 месеца, лечението с NUC може да се прекрати.

Ко-инфекцията с HIV няма контраиндикации за лечение с перорални противовирусни средства.

При доказана резистентност/мутации към определен лекарствен продукт е препоръчително за интервал от 3 месеца да се застъпят два лекарствени продукта.

Актуалността на изходното изследване на HBV DNA е до 6 месеца преди кандидатстването.



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 ИАП по реда на чл. 184 от ЗЛПХМ. Копие от съобщението се прилага към медицинската документация на ЗОЛ при кандидатстване за лечение.
6. **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 15 юли 2019г. на основание решение № РД-НС-04-59/05.07.2019г. и отменят действащите изисквания в сила от 15 май 2018г., утвърдени с решение № РД-НС-04-28/03.05.2018г.



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

.....
 Аз долуподписаният/ата

.....
 За детето ми.....

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:.....

