ORDIN Nr. 1317/993/2015 din 21 octombrie 2015

privind completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008

EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂŢII - Nr. 1.317

 CASA NAŢIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE - Nr. 993

PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL NR. 797 din 27 octombrie 2015

 Văzând Referatul de aprobare nr. N.B. 10.719/2015 al Direcţiei generale de asistenţă medicală şi sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătăţii şi nr. D.G. 1.833 din 21 octombrie 2015 al Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate şi Adresa Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale nr. 30.715E, înregistrată la Ministerul Sănătăţii cu nr. AIT 51.245 din 7 august 2015,

 având în vedere dispoziţiile art. 291 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată,

 ţinând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, şi ale art. 4 alin. (3^1) lit. l) şi m) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare,

 în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, şi al art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările şi completările ulterioare,

 **ministrul sănătăţii** şi **preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate** emit următorul ordin:

 ART. I

 Anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 şi 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările şi completările ulterioare, se completează după cum urmează:

 **1. După poziţia 191 se introduce o nouă poziţie, poziţia 192, cu următorul cuprins:**

 \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|NR. ANEXĂ| COD | TIP| DENUMIRE |

| | PROTOCOL| | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|"1. |192 | J05AX12 | DCI| DOLUTEGRAVIRUM" |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

 **2. După protocolul terapeutic corespunzător poziţiei 191 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziţiei 192 cod (J05AX12): DCI DOLUTEGRAVIRUM, cu următorul cuprins:**

 "DCI: DOLUTEGRAVIRUM

 **I. Definiţia afecţiunii**

 Infecţia HIV/SIDA este o infecţie cu virusul imunodeficienţei umane, cronică, progresivă, care afectează şi elimină celulele sistemului imun responsabil de apărarea nespecifică, dar mai ales specifică. În lipsa unui tratament antiviral, evoluţia este spre deces prin boli infecţioase cu germeni oportunişti. Evoluţia bolii grefată de infecţiile secundare reprezintă o presiune permanentă asupra sistemului de sănătate.

 **II. Stadializarea afecţiunii**

 Conform definiţiei CDC revizuite în 2003, infecţia HIV/SIDA recunoaşte:

 • stadiul I, când limfocitele CD4 sunt > 500/ml sau procentual >/= 29% şi nu sunt manifestări clinice;

 • stadiul II, când limfocitele CD4 sunt între 200 şi 499/ml sau procentual între 14 şi 28%;

 • stadiul III, când limfocitele CD4 < 200/ml sau < 14% din nr. total.

 Manifestările clinice pot sugera stadiul imunologic, dar nu sunt obligatorii pentru încadrarea într-unul din stadii.

 Terapia antivirală produce o supresie a replicării virusului, transformând infecţia cronică progresivă într-o infecţie cronică inactivă, eliminând numeroasele morbidităţi.

 În acest sens, în prezent se foloseşte o asociere de medicamente antivirale din mai multe clase, care să asigure efectul antiviral şi să prevină apariţia rezistenţei - asociere şi secvenţiere conform ghidurilor naţionale şi internaţionale.

 Dolutegravir aparţine unei clase noi de medicamente ARV (inhibitori de integrază), fiind, cronologic, al doilea produs recomandat la noi în ţară.

 **III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):**

 • pacienţi adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste, infectaţi cu HIV-1, fără rezistenţă documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază;

 • naivi la terapia ARV - fără scheme anterioare de tratament;

 • experimentaţi la terapia ARV - dar nu la clasa inhibitorilor de integrază şi fără rezistenţă documentată la această clasă.

 **Grupe speciale de pacienţi**

 Copii şi adolescenţi 12 - 18 ani

 Farmacocinetica dolutegravirum la această categorie de pacienţi infectaţi cu HIV-1 şi expuşi tratamentului cu antiretrovirale a indicat că o doza orală de 50 mg dolutegravirum o dată pe zi a condus la o expunere la dolutegravirum comparabilă cu cea observată la adulţii trataţi cu dolutegravirum 50 mg pe cale orală, o dată pe zi.

 Vârstnici

 Analiza farmacocinetică populaţională a dolutegravirum în care s-au folosit date obţinute de la adulţi infectaţi cu HIV-1 a demonstrat că nu a existat niciun efect clinic relevant din punct de vedere al vârstei asupra expunerii la dolutegravirum.

 Insuficienţă renală

 Clearance-ul renal al substanţei active nemodificate este o cale minoră de eliminare pentru dolutegravirum. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.

 Dializa: dolutegravirum nu a fost studiat la pacienţii care fac dializă.

 Insuficienţă hepatică

 Dolutegravirum este metabolizat şi eliminat în principal de ficat. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată.

 Sarcina

 Nu sunt date despre riscul fetal la femeia HIV+ sub terapie cu dolutegravirum. Testele de laborator nu au arătat scăderea fertilităţii sau risc mutagen.

 Sex

 Analizele de farmacocinetică populaţională care au folosit datele farmacocinetice cumulate din studiile de fază IIb şi de fază III pentru adulţi nu au evidenţiat efecte clinic relevante din punct de vedere al sexului asupra expunerii dolutegravirum.

 Rasă

 Analizele de farmacocinetică populaţională nu au evidenţiat efecte clinic relevante din punct de vedere al rasei asupra expunerii dolutegravirum.

 **IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

 Doza recomandată de dolutegravirum este de 50 mg (un comprimat) oral o dată pe zi, pentru pacienţii infectaţi cu HIV-1.

 Modificarea dozelor:

 Administrarea concomitentă cu etravirină plus inhibitorii de protează bustaţi (Darunavir/r; Atazanavir/r; Lopinavir/r;) nu necesită ajustarea dozei de dolutegravirum.

 Administrarea concomitentă cu etravirină fără inhibitori de protează bustaţi nu se face în doza de 50 mg/zi.

 Administrarea concomitentă cu Tipranavir/r; Fosamprenavir/r şi Nevirapine nu se poate face în doza de 50 mg/zi.

 Asocierea cu alte clase de medicamente impune verificarea interacţiunilor conform datelor cunoscute. Acest lucru este de altfel valabil pentru toate medicamentele antiretrovirale şi nu numai.

 Durata tratamentului ARV este pe toată durata vieţii, în condiţiile în care se menţine supresia virală ca urmare a eficienţei schemei şi a complianţei pacientului.

 În condiţiile apariţiei eşecului virusologic, conduita va fi dată de rezultatele testelor de rezistenţă şi conform ghidurilor în vigoare.

 **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

 Clinic: se impune în primele 2 săptămâni posibilitatea apariţiei sindromului de reconstrucţie imună sau a reacţiilor de hipersensibilizare necunoscute.

 Parametrii biochimici:

 • creatinina serică şi enzimele hepatice: ALT, AST, GGTP

 • de verificat după 2 săptămâni de la iniţierea dolutegravirum, apoi la 6 luni conform ghidurilor în vigoare.

 Ambele situaţii nu necesită neapărat oprirea schemei în întregime a dolutegravirumului, medicul specialist fiind cel care va acţiona conform practicii locale şi RCP-ului produselor.

 Parametrii imunologici şi virusologici:

 • HIV-RNA, CD4;

 • la 6 luni de la iniţierea schemei de tratament care conţine şi dolutegravirum.

 Obţinerea supresiei virale permite continuarea schemei respective. Lipsa unui răspuns virusologic după 9 - 12 luni de la iniţierea terapiei impune reevaluarea schemei, conform ghidului naţional.

 **VI. Criterii de excludere din tratament**

 • pacienţii cu hipersensibilizare cunoscută la substanţa de bază sau la excipienţi;

 • concomitenţa unei suferinţe hepatice cu valori TGP, TGO de 5 ori mai mari decât valorile normale;

 • pacienţii cu dializă, la care nu sunt date asupra nivelurilor serice de dolutegravirum.

 **VII. Reluare tratament (condiţii)**

 Dolutegravirum se poate relua în schema terapeutică, dacă:

 • nu a fost anterior oprit pentru alergie şi/sau hipersensibilizare;

 • testele de rezistenţă nu documentează mutaţii specifice care să crească FC (fold change).

 **VIII. Prescriptori**

 Medicii specialişti în boli infecţioase din centrele regionale HIV şi din spitalele de boli infecţioase din ţară care au dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările şi completările ulterioare."

 ART. II

 Direcţiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii, Casa Naţională de Asigurări de Sănătate, direcţiile de sănătate publică, casele de asigurări de sănătate şi furnizorii de servicii medicale vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

 ART. III

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

 p. Ministrul sănătăţii,

 **Dorel Săndesc,**

 secretar de stat

 Preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate,

 **Vasile Ciurchea**

 ---------------