Załącznik B.31.

**LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)**

|  |
| --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| **A. Leczenie TNP u dorosłych****1. Leczenie I rzutu****1.1. Leczenie I rzutu bosentanem****1.1.1 Kryteria włączenia pacjentów do leczenia I rzutu bosentanem:**Do leczenia I rzutu bosentanem w ramach programu kwalifikują się pacjenci spełniający łącznie poniższe kryteria:1. pacjenci w III klasie czynnościowej według WHO;
2. zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS) z wyjątkiem pierwotnego (idiopatycznego i dziedzicznego) TNP oraz TNP powstałego w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych;
3. wiek 18 lat i powyżej.

**1.1.2 Określenie czasu leczenia bosentanem w ramach leczenia I rzutu**Czas leczenia bosentanem w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.**1.1.3. Kryteria wyłączenia z leczenia I rzutu bosentanem u dorosłych**Pacjent zostaje wyłączony z leczenia I rzutu bosentanem w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:1. nieskuteczność terapii;
2. ciężka niewydolność wątroby klasa Child-Pugh B lub C;
3. Aktywność AspAT lub AlAT > 3 razy wartość górnej granicy normy ( GGN ) przed rozpoczęciem leczenia lub aktywność AspAT lub AlAT > 8 razy GGN w trakcie leczenia;
4. przebyty udar mózgu;
5. zawał mięśnia sercowego;
6. ciśnienie tętnicze krwi poniżej 90/50 mmHg;
7. jednoczesne stosowanie leków przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych, immunosupresyjnych, glibenklamidu, rifampicyny;
8. nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
9. nadciśnienie płucne o innej etiologii niż podano w kryteriach włączenia;
10. brak współpracy z strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli;
11. ciąża lub laktacja.

**2. Leczenie II rzutu****2.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia** **II rzutu u świadczeniobiorców w wieku 18 lat i powyżej****2.1.1** **Do leczenia II rzutu bosentanem, iloprostem, treprostynilem oraz iloprostem wraz z sildenafilem** w  ramach programu kwalifikują się pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym:1. po nieskutecznym leczeniu I rzutu

lub1. będący w IV klasie czynnościowej w momencie rozpoznania choroby.

**2.2. Określenie czasu leczenia w programie**Czas leczenia świadczeniobiorcy w ramach terapii II rzutu w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia. **2.3. Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu iloprostem** Pacjent zostaje wyłączony z leczenia II rzutu iloprostem w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:1. ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dławica piersiowa;
2. zawał mięśnia sercowego przebyty w okresie ostatnich 6 miesięcy;
3. niewyrównana niewydolność serca, niekontrolowana przez lekarza;
4. ciężkie zaburzenia rytmu serca;
5. zaburzenia naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie mózgu, udar) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
6. wrodzone wady zastawkowe z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązane z nadciśnieniem płucnym;
7. stany, w których wpływ iloprostu na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku (np.: aktywne wrzody trawienne, uraz, krwotok wewnątrzczaszkowy);
8. nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
9. nadciśnienie płucne o innej etiologii niż podano w kryteriach kwalifikacji;
10. brak współpracy z strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli;
11. ciąża – do decyzji lekarza prowadzącego;
12. laktacja.

**2.4 Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu treprostinilem:**1. nadciśnienie płucne związane z potwierdzoną chorobą zarostową żył płucnych;
2. zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca;
3. ciężka niewydolność wątroby klasa Child-Pugh C;
4. czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego, krwawienie śródczaszkowe, zranienie, inny rodzaj krwawienia;
5. wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym;
6. ciężka postać choroby niedokrwiennej serca lub niestabilna postać dławicy piersiowej;
7. zawał mięśnia sercowego przebyty w okresie ostatnich 6 miesięcy;
8. nieleczona niewydolność serca;
9. ciężkie zaburzenia rytmu serca;
10. ciśnienie tętnicze krwi poniżej 90/50 mmHg
11. epizody naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie mózgu, udar) w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
12. nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
13. nadciśnienie płucne o innej etiologii niż podano w kryteriach włączenia;
14. brak współpracy z strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli;
15. ciąża – do decyzji lekarza prowadzącego;
16. laktacja.

**2.5 Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu bosentanem** określono w pkt 1.1.3.**2.6. Kryteria zmiany terapii u pacjentów, u których wcześniej, w ramach programu,** **stosowano leczenie II rzutu ambrisentanem :****2.6.1.** W przypadku utrzymywania się stabilnej poprawy po leczeniu ambrisentanem dopuszcza się możliwość powrotu do terapii I rzutu określonych w programie po spełnieniu kryteriów włączenia do terapii I rzutu z zastrzeżeniem: 1. w uzasadnionych klinicznie przypadkach nie jest wymagane ponowne wykonanie cewnikowania serca, na przykład cewnikowanie serca nie jest konieczne, jeżeli od ostatniego badania minęło mniej niż 3 miesiące

lub1. w przypadku gdy dotychczasowe leczenie ambrisentanem doprowadziło do poprawy stanu świadczeniobiorcy do II klasy czynnościowej wg WHO świadczeniobiorca może zostać zakwalifikowany do terapii I rzutu określonej w programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego.

Oceny stabilnej poprawy dokonuje lekarz prowadzący na podstawie wyników badań wykonanych w ramach monitorowania leczenia . Podjęcie decyzji o powrocie do terapii I rzutu należy do lekarza prowadzącego.  **2.6.2.** W przypadku niemożności stosowania u świadczeniobiorcy ambrisentanu lub braku osiągnięcia skuteczności klinicznej dopuszcza się możliwość zastosowania innej terapii II rzutu określonej w programie po spełnieniu kryteriów włączenia do terapii II rzutu z zastrzeżeniem - w uzasadnionych klinicznie przypadkach nie jest wymagane ponowne wykonanie cewnikowania serca.Oceny niemożności stosowania u świadczeniobiorcy ambrisentanu lub braku osiągnięcia skuteczności klinicznej dokonuje lekarz prowadzący na podstawie wyników badań wykonanych w ramach monitorowania leczenia. **B. Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja ich leczenia po 18 roku życia****1. Leczenie dzieci bosentanem****1.1. Kryteria kwalifikacji dzieci do leczenia bosentanem:**1. wiek:
	1. od 2 do 18 roku życia,
	2. kontynuacja ich leczenia po 18 roku życia;
2. idiopatyczne i rodzinne tętnicze nadciśnienie płucne;
3. tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobą tkanki łącznej;
4. tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu wrodzonych wad serca;
5. zespół Eisenmengera;
6. III klasa czynnościowa według WHO;
7. zastosowanie skutecznej metody antykoncepcji u miesiączkujących dziewcząt.

**1.2. Określenie czasu leczenia dzieci w programie:**Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączeniu z programu.**1.3. Kryteria wyłączenia dzieci z programu:**1. nadciśnienie płucne o innej etiologii niż podano w kryteriach włączenia;
2. wrodzona wada serca z nadciśnieniem płucnym, w której istnieje możliwość leczenia operacyjnego;
3. brak współpracy ze strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli leczenia;
4. nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
5. umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby;
6. aktywność AspAT lub AlAT > 3 razy wartość górnej granicy normy ( GGN ) przed rozpoczęciem leczenia lub aktywność AspAT lub AlAT > 8 razy GGN w trakcie leczenia;
7. jednoczesne stosowanie leków przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych, immunosupresyjnych, glibenklamidu, rifampicyny;
8. ciąża;
9. miesiączkujące dziewczęta niestosujące skutecznych metod antykoncepcji.

**2. Kontynuacja leczenia TNP u osób przekraczających wiek 18 lat i wcześniej otrzymujących bosentan w ramach leczenia TNP u dzieci:** **2.1.** Świadczeniodawca przejmujący pacjenta w programie lekowym nie ma obowiązku ponownej weryfikacji rozpoznania tętniczego nadciśnienia płucnego. **2.2.** Kontynuacja leczenia substancjami czynnymi i jego monitorowanie oraz ewentualne zmiany terapii po 18 roku życia opierają się na zasadach zawartych w opisie programu lekowego leczenia TNP u dorosłych.  |  **A. Leczenie TNP u dorosłych:****1.** Dawkowanie **bosentanu**Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.**2**. Dawkowanie **iloprostu**Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.**3.** Dawkowanie **treprostynilu**Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.Produkt leczniczy Remodulin, roztwór do infuzji, 10mg/1 ml, w ramach programu lekowego może być stosowany tylko u pacjentów z pompą wszczepialną.**4.** Dawkowanie **iloprostu i sildenafilu** w terapii skojarzonejTerapia dwulekowa stosowana w przypadku wystąpienia progresji choroby u pacjentów leczonych w I rzucie sildenafilem lub u pacjentów znajdujących się w IV klasie czynnościowej w chwili rozpoznania choroby.Dawka sildenafilu: 20 mg 3 razy dziennie.Dawka iloprostu na jedną inhalację: 2,5 mikrograma lub 5,0 mikrogramów iloprostu (podawanego w inhalacji przez ustnik nebulizatora), rozpoczynając od podania mniejszej dawki 2,5 mikrograma w pierwszej inhalacji, a następnie w drugiej inhalacji podając 5,0 mikrogramów.W przypadku złej tolerancji dawki 5 mikrogramów, dawka ta powinna być zmniejszona do 2,5 mikrograma.Maksymalna liczba inhalacji na dobę wynosi 8.Opcje terapii II rzutu (**bosentan; iloprost; treprostynil; iloprost + sildenafil**) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia.**B. Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja ich leczenia po 18 roku życia****1.** **Leczenie dzieci bosentanem:**1. masa ciała od 20 do 40 kg, dawka początkowa (4 tygodnie) 31,25 mg dwa razy na dobę, dawka podtrzymująca 62,5 mg dwa razy na dobę;
2. masa ciała większa niż 40 kg, dawka początkowa (4 tygodnie) 62,5 mg dwa razy na dobę, dawka podtrzymująca 125 mg dwa razy na dobę.

Tabletki należy przyjmować rano i wieczorem, z pokarmem lub bez pokarmu.U dzieci w wieku powyżej 2 lat optymalna dawka podtrzymująca nie została ustalona w dobrze kontrolowanych badaniach. Jednak dane farmakokinetyczne u dzieci wykazały, że stężenie bozentanu w osoczu u dzieci było zwykle mniejsze niż u świadczeniobiorców dorosłych i nie wzrastało po zwiększeniu dawki bozentanu do poziomu powyżej 2mg/kg dwa razy na dobę .Na podstawie danych farmakokinetycznych można stwierdzić, że jest mało prawdopodobne, by większe dawki były bardziej skuteczne. Nie można także wykluczyć, że po zwiększeniu dawki u dzieci wzrośnie prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących stosunek skuteczności do bezpieczeństwa dawki 2 mg/kg i 4 mg/kg dwa razy na dobę u dzieci.Doświadczenie kliniczne, dotyczące dzieci w wieku poniżej 2 lat jest ograniczone.**2.** **Kontynuacja leczenia TNP u osób przekraczających wiek 18 lat i wcześniej otrzymujących bosentan w ramach leczenia TNP u dzieci**Schemat dawkowania substancji czynnych – na zasadach zawartych w opisie programu lekowego leczenia TNP u dorosłych.   |  **1.**  **Badania przy kwalifikacji****1.1** **Badania nieinwazyjne:**1. ocena klasy czynnościowej według NYHA,
2. test 6-minutowego marszu,
3. oznaczenie NT-pro-BNP,
4. badanie echokardiograficzne.

**1.2 Badania inwazyjne:**1.2.1 Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną: 1. ciśnienia zaklinowania;
2. naczyniowego oporu płucnego;
3. pojemności minutowej;
4. saturacji mieszanej krwi żylnej

i przeprowadzeniem testów wazodylatacyjnych. Badanie to musi być wykonane nie więcej niż 8 tygodni przed włączeniem do programu.1.2.2 W przypadku ciężkiego stanu pacjenta diagnostyczne cewnikowanie prawego serca można odłożyć do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej wyłącznie pod warunkiem, że było ono wykonane wcześniej i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego.1.2.3 Wymóg cewnikowania prawego serca przy kwalifikacji nie dotyczy:1. pacjentów uprzednio leczonych sildenafilem , u których tętnicze nadciśnienie płucne było potwierdzone cenikowaniem prawego serca w przeszłości,
2. pacjentów z zespołem Eisenmengera, jeśli cewnikowanie prawego serca było wykonane u nich w przeszłości i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego.

**2. Monitorowanie leczenia**Ocena postępu leczenia powinna być wykonywana w stanie możliwie jak najbardziej stabilnym.1. **Badania nieinwazyjne:**
2. ocena klasy czynnościowej według NYHA;
3. test 6-minutowego marszu (w przypadku dzieci dotyczy pacjentów, których parametry rozwojowe umożliwiają wykonanie badania);
4. oznaczenie NT-pro-BNP;
5. badanie echokardiograficzne (w przypadku rozbieżności wyników badań podstawowych);

- wykonuje się co 3 - 6 miesięcy. Do podjęcia decyzji terapeutycznych mogą być użyte również badania wykonane nie w ramach rutynowej kontroli co 3-6 miesięcy, ale również wykonane w przypadku pogorszenia samopoczucia lub pogorszenia stanu pacjenta. W tej sytuacji odstęp 3-6 miesięcy do następnych rutynowych badań kontrolnych wymaganych przez program można także liczyć od momentu wspomnianych dodatkowych badań przeprowadzonych w terminie wcześniejszym ze wskazań klinicznych.1. **Badania inwazyjne:**

Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żylnej wykonuje się:1. co 12 -24 miesiące – nie dotyczy pacjentów z zespołem Eisenmengera;
2. przed włączeniem terapii skojarzonej lub terapii II rzutu, z tym że w przypadku ciężkiego stanu pacjenta (IV klasa czynnościowa według NYHA) można odłożyć cewnikowanie do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej;
3. jeżeli:
4. panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowalający efekt leczenia zgodnie z obowiązującymi standardami

lub 1. jeżeli obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne

- do decyzji lekarza prowadzącego.Wykonanie cewnikowania prawego serca nie jest wymagane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Zmiana terapii w obrębie II rzutu nie wymaga badaniahemodynamicznego.Skuteczność terapii ocenia się na podstawie cewnikowania prawego serca zgodnie z obowiązującymi standardami. **3. Monitorowanie programu:** 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
2. uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
 |