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   lub   1. 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   lub   1. 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 skojarzonej  Terapia 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 badania  hemodynamicznego.  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. |