Załącznik B.31.

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

|  |  |
| --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO – KRYTERIA OGÓLNE** | |
| **Kryteria włączenia** | 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg aktualnej klasyfikacji towarzystw naukowych ESC, ERS, AEPC);  2) udokumentowany aktualnie lub w przeszłości brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym hemodynamicznym teście wazoreaktywności (według aktualnych kryteriów) lub niezadowalający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym hemodynamicznym teście wazoreaktywności (według aktualnych kryteriów); wymóg przeprowadzenia ostrego testu wazoreaktywności dotyczy pacjentów z idiopatycznym, polekowym lub dziedziczonym tętniczym nadciśnieniem płucnym;  3) dodatkowe kryteria przedstawione w punkcie „Kryteria włączenia” dla poszczególnych leków lub połączeń lekowych.  Kryteria włączenia muszą być spełnione łącznie, chyba że w opisie programu wskazane jest inaczej. |
| **Czas leczenia** | Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu. |
| **Kryteria wyłączenia** | 1) brak współpracy ze strony pacjenta w zakresie prowadzenia terapii lub okresowej kontroli jej skuteczności;  2) nadwrażliwość na substancję czynna lub substancje pomocnicze leku;  3) inne okoliczności uzasadnione względami medycznymi które wskazują konieczność zmiany terapii na inną (w obrębie lub poza programem leczenia TNP);  4) dodatkowe kryteria przedstawione w punkcie „Kryteria wyłączenia” dla poszczególnych leków lub połączeń lekowych. |
| **Ocena klasy czynnościowej** | Oceny klasy czynnościowej należy dokonywać zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) opublikowaną w Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Za równorzędną należy uznać klasyfikację New York Heart Association (NYHA). |
| **Zalecenia** | U miesiączkujących dziewcząt i kobiet w wieku rozrodczym należy zalecać stosowanie skutecznej metody antykoncepcji. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **WYKAZ SKRÓTÓW** | | | |
| **NFZ** | Narodowy Fundusz Zdrowia | **ChPL** | Charakterystyka produktu leczniczego |
| **AsPAT** | Aminotransferaza asparginowa | **TNP** | Tętnicze nadciśnienie płucne |
| **AlAT** | Aminotransferaza alaninowa | **WHO** | Światowa Organizacja Zdrowia |
| **BNP/ NT-proBNP** | Peptyd natriuretyczny typu B/N-końcowy fragment proBNP | **ESC** | European Society of Cardiology |
| **ERS** | European Respiratory Society | **AEPC** | Association for European Pediatric Cardiology |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO – KRYTERIA SZCZEGÓŁOWE** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW  W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| **A. Leczenie TNP u dorosłych (≥18 lat)**  **I.A. LECZENIE POCZĄTKOWE (MONOTERAPIA)**   1. **Bosentan**    1. **Kryteria włączenia**       1. II lub III klasa czynnościowa.    2. **Kryteria wyłączenia**       1. co najmniej jedno z przeciwskazań wymienionych w ChPL. 2. **Sildenafil**    1. **Kryteria włączenia**       1. II lub III klasa czynnościowa   lub   * + 1. I klasa czynnościowa, jeżeli do czasu ukończenia 18 roku życia pacjent był skutecznie leczony inhibitorem PDE5 – z wyłączeniem pacjentów z zespołem Eisenmengera.   1. **Kryteria wyłączenia**      1. nieskuteczność terapii lub powikłania terapii;      2. udar mózgu w ciągu ostatnich 90 dni;      3. zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni;      4. ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mmHg) jeżeli nie jest objawem niewydolności prawej komory wtórnej do TNP;      5. konieczność stosowania azotanów, leków przeciwgrzybicznych, leków przeciwwirusowych powodujących interakcje z sildenafilem;      6. retinitis pigmetosa lub utrata wzroku w wyniku nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION);      7. ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg Child-Pugh).   **II. LECZENIE II RZUTU**  **II.A. MONOTERAPIA**   1. **Bosentan albo iloprost albo treprostinil**     1. **Kryteria włączenia**       1. nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej   lub   * + 1. IV klasa czynnościowa w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia.   1. **Kryteria wyłączenia**      + 1. **bosentan**   Co najmniej jedno z przeciwskazań wymienionych w ChPL,   * + - 1. **iloprost**     1. ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dławica piersiowa;     2. zawał mięśnia sercowego przebyty w okresie ostatnich 6 miesięcy;     3. niewyrównana niewydolność serca - jeśli nie spowodowana TNP;     4. ciężkie zaburzenia rytmu serca;     5. wrodzone wady zastawkowe z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym;     6. stany, w których wpływ iloprostu na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku.        1. **treprostinil**     7. nadciśnienie płucne związane z potwierdzoną chorobą zarostową żył płucnych;     8. zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca;     9. ciężka niewydolność wątroby - klasa C wg. Child-Pugh;     10. czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego, krwawienie śródczaszkowe, zranienie, inny rodzaj krwawienia;     11. wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym;     12. ciężka postać choroby niedokrwiennej serca lub niestabilna postać dławicy piersiowej;     13. zawał mięśnia sercowego przebyty w okresie ostatnich 6 miesięcy;     14. nieleczona niewydolność serca;     15. ciężkie zaburzenia rytmu serca;     16. ciśnienie tętnicze krwi poniżej 90/50 mmHg – jeśli nie spowodowane TNP.  1. **Epoprostenol**    1. **Kryteria włączenia**       1. nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej   lub   * + 1. IV klasa czynnościowa w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia   lub   * + 1. TNP uniemożliwiające przeszczepienie wątroby u pacjentów z TNP związanym z nadciśnieniem wrotnym.   1. **Kryteria wyłączenia**      1. zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca;      2. wystąpienie obrzęku płuc w czasie określania zakresu dawek;      3. laktacja;      4. inne przeciwwskazania określone w ChPL.  1. **Riocyguat**    1. **Kryteria włączenia**       1. II lub III klasa czynnościowa;       2. nieskuteczne lub źle tolerowane leczenie sildenafilem zastosowanym jako leczenie początkowe.    2. **Kryteria wyłączenia**       1. jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE-5;       2. ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh);       3. ciąża;       4. jednoczesne stosowanie azotanów lub leków uwalniających tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu);       5. skurczowe ciśnienie krwi <95 mm Hg na początku leczenia;       6. nawracająca pomimo redukcji dawki objawowa hipotensja ze skurczowym ciśnieniem <95 mm Hg.   **II.B. TERAPIA SKOJARZONA**   1. **Macytentan z sildenafilem**    1. **Kryteria włączenia**       1. nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej;       2. III klasa czynnościowa;       3. brak przeciwwskazań wymienionych w ChPL.   W przypadku wystąpienia objawów nietolerancji sildenafilu, możliwa jest kontynuacja macytentanu w monoterapii.   * 1. **Kryteria wyłączenia**       + 1. **sildenafil** – określono w punkcie A I.2.2,        2. **macytentan**      1. brak stosowania skutecznej metody zapobiegania ciąży przez kobiety w wieku rozrodczym;      2. ciąża;      3. karmienie piersią;      4. ciężkie zaburzenia czynności wątroby;      5. wyjściowa aktywność aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) > 3 razy niż wartość górnej granicy normy.  1. **Riocyguat z bosentanem**    1. **Kryteria włączenia**       1. III klasa czynnościowa;       2. nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej.    2. **Kryteria wyłączenia:**       1. jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE-5;       2. umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby, tj. klasa B lub C w klasyfikacji Child – Pugh;       3. aktywność AspAT lub AlAT, większa niż trzykrotna wartość górnej granicy normy przed rozpoczęciem leczenia lub większa niż ośmiokrotna wartość GGN w trakcie leczenia;       4. jednoczesne stosowanie cyklosporyny A;       5. jednoczesne stosowanie azotanów lub leków uwalniających tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu;       6. skurczowe ciśnienie krwi <95 mm Hg na początku leczenia;       7. ciąża;       8. nawracająca pomimo redukcji dawki objawowa hipotensja ze skurczowym ciśnieniem <95 mmHg.   Możliwa jest zamiana bosentanu na macytentan w przypadku wystąpienia cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AspAT lub AlAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy) pod warunkiem uzyskania zmniejszenia wartości transaminaz po odstawieniu bosentanu.   1. **Terapia skojarzona z zastosowaniem dwóch lub trzech z poniższych preparatów:**     * + 1. **bosentan**        2. **sildenafil**        3. **iloprost albo treprostinil albo epoprostenol.**    1. **Kryteria włączenia**       1. nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej   lub   * + 1. IV klasa czynnościowa w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia   lub   * + 1. TNP uniemożliwiające przeszczepienie wątroby u pacjentów z TNP związanym z nadciśnieniem wrotnym – dotyczy terapii skojarzonej z zastosowaniem epoprostenolu.   Bosentan nie może być stosowany łącznie z innymi antagonistami receptora endoteliny.  Możliwa jest zamiana bosentanu na macytentan w przypadku wystąpienia cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AspAT lub AlAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy) pod warunkiem uzyskania zmniejszenia wartości transaminaz po odstawieniu bosentanu.  Kolejność włączania i wyłączenia poszczególnych składowych terapii skojarzonej zależy od decyzji lekarza.   * 1. **Kryteria wyłączenia**      + 1. **bosentan** – określono w punkcie A I 1.2,        2. **sildenafil** – określono w punkcie A I 2.2,        3. **iloprost** – określono w punkcie A II.A 1.2 b,        4. **treprostinil** - określono w punkcie A II.A 1.2 c,        5. **epoprostenol** - określono w punkcie A II.A 2.2.  1. **Epoprostenol z sildenafilem i bosentanem albo epoprostenol z sildenafilem i macytentanem**    1. **Kryteria włączenia**        1. IV klasa czynnościowa w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia;       2. brak innych przeciwwskazań wymienionych w ChPL.   Kolejność włączania i wyłączenia poszczególnych składowych terapii skojarzonej zależy od decyzji lekarza.   * 1. **Kryteria wyłączenia**      1. **bosentan** - określono w punkcie A I 1.2,      2. **macytentan** - określono w punkcie II B 1.2.b,      3. **sildenafil** - określono w punkcie A. I.2.2,      4. **epoprostenol** - określono w punkcie A II.A 2.2.  1. **Seleksypag z sildenafilem i bosentanem (lub macytentanem)**    1. **Kryteria włączenia**       1. nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej;       2. III klasa czynnościowa pomimo dotychczasowego leczenia.   Kolejność włączania i wyłączenia poszczególnych składowych terapii skojarzonej zależy od decyzji lekarza.   * 1. **Kryteria wyłączenia**      1. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w charakterystyce produktu leczniczego;      2. ciężkie zaburzeniami czynności wątroby (grupa C w skali Child-Pugha);      3. Ciężka choroba wieńcowa lub niestabilna dławica piersiowa;      4. Zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy;      5. Niewyrównana niewydolność krążenia, jeśli pacjent nie jest pod ścisłą obserwacją lekarza;      6. Ciężkie arytmie;      7. Zdarzenia mózgowo-naczyniowe (np. przemijający napad niedokrwienny, udar) w ciągu ostatnich 3 miesięcy;      8. Wrodzone lub nabyte wady zastawkowe z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności serca nie związanymi z nadciśnieniem płucnym;      9. spełnione kryteria wyłączenia z terapii jednym z pozostałych dwóch stosowanych w terapii leków doustnych zgodnie z punktami A I 1.2 oraz A I 2.2 i II B 1.2.b.   W przypadku wystąpienia kryteriów wyłączenia z programu wynikających z działań ubocznych związanych z jednym z trzech zastosowanych w programie leków, istnieje możliwość kontynuowania programu na podstawie decyzji lekarza przy użyciu dwóch pozostałych leków.  Selexipag powinien być dołączany do skojarzonej terapii sildenafilem i bosentanem. Możliwe jest dodanie seleksypagu do skojarzonej terapii sildenafilem i macytentanem jeśli macytentan włączono zamiast bosentanu z powodu wystąpienia cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AspAT lub AlAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy) które ustąpiło po jego odstawieniu oraz w przypadku gdy leczenie w schemacie seleksypag + sildenafil + bosentan było nieskuteczne lub w przypadku gdy dołączenie macytentanu do sildenafilu do terapii II rzutu wiązało się z poprawą kliniczną pacjenta ale nadal nie zostały osiągnięte cele terapeutyczne.   1. **Sotatercept w terapii skojarzonej z dwoma lub trzema z poniższych substancji czynnych:** 2. **bosentan albo macytentan,** 3. **sildenafil albo riociguat,** 4. **epoprostenol albo iloprost albo treprostinil albo seleksypag.**    1. **Kryteria włączenia** 5. rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego idiopatycznego, dziedzicznego, związanego z działaniem leków lub toksyn, chorobami tkanki łącznej, prostymi skorygowanymi wadami przeciekowymi serca; 6. naczyniowy opór płucny - w trakcie aktualnie prowadzonej terapii, co najmniej 5 jednostek Wooda (cewnikowanie prawego serca w okresie do 3 miesięcy przed włączeniem sotaterceptu); 7. liczba płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia równa lub większa 50 x 109/l; 8. nieskuteczne (stosowane przez co najmniej 3 miesiące) lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej dwu lub trójlekowej; 9. pacjenci w III klasie czynnościowej pomimo dotychczasowego leczenia.    1. **Kryteria wyłączenia** 10. sotatercept  * nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w charakterystyce produktu leczniczego, * pacjenci ze stale utrzymującą się liczbą płytek krwi < 50 x 109/l pomimo podjętych działań mających na celu dostosowanie dawki zgodnie z ChPL,  1. bosentan – określono w punkcie A I 1.2, 2. macitentan – określono w punkcie A II 1.2.b), 3. sildenafil – określono w punkcie A I 2.2, 4. riociguat – określono w punkcie A II 3.2, 5. iloprost – określono w punkcie A II.A 1.2 b, 6. seleksypag – określono w punkcie A II 5.2, 7. treprostinil - określono w punkcie A II.A 1.2 c, 8. epoprostenol - określono w punkcie A II.A 2.2.   W przypadku wystąpienia kryteriów wyłączenia z programu wynikających z działań ubocznych jednego lub dwóch leków (wyłącznie w przypadku skojarzenia trójlekowego) zastosowanych w programie, istnieje możliwość kontynuowania programu na podstawie decyzji lekarza przy użyciu pozostałych leków- za wyjątkiem monoterapii sotaterceptem.  **B. Leczenie TNP u dzieci (<18 lat)**  **I. LECZENIE POCZĄTKOWE (MONOTERAPIA)**   1. **Bosentan**    1. **Kryteria włączenia**       1. III klasa czynnościowa.    2. **Kryteria wyłączenia**       1. wrodzona wada serca z nadciśnieniem płucnym, w której istnieje możliwość leczenia operacyjnego (nie dotyczy okresu oczekiwania na wykonanie zabiegu operacyjnego);       2. umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby;       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. niestosowanie skutecznych metod antykoncepcji – w przypadku miesiączkujących dziewcząt;       5. inne przeciwwskazania wymienione w ChPL. 2. **Sildenafil**     1. **Kryteria włączenia**       1. I-III klasa czynnościowa.    2. **Kryteria wyłączenia**       1. wrodzona wada serca z nadciśnieniem płucnym, w której istnieje możliwość leczenia operacyjnego (nie dotyczy okresu oczekiwania na wykonanie zabiegu operacyjnego);       2. ciężkie zaburzenie czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh);       3. jednoczesne stosowanie leków przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych, immunosupresyjnych, glibenklamidu, rifampicyny;       4. retinitis pigmetosa lub utrata wzroku w wyniku nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION).   **II. LECZENIE II RZUTU**  **II.A. MONOTERAPIA**   1. **Monoterapia treprostinilem albo iloprostem albo epoprostenolem**    1. **Kryteria włączenia**   Określono w punkcie A.II z zastrzeżeniem, że kryterium wieku się nie stosuje.  **II.B. TERAPIA SKOJARZONA**   1. **Terapia skojarzona z zastosowaniem dwóch lub trzech z poniższych preparatów:**     * + 1. bosentan,        2. sildenafil,        3. iloprost albo treprostinil albo epoprostenol.    1. **Kryteria włączenia**       1. nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej   lub   * + 1. IV klasa czynnościowa w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia   lub   * + 1. TNP uniemożliwiające przeszczepienie wątroby u pacjentów z TNP związanym z nadciśnieniem wrotnym – dotyczy epoprostenolu.   Bosentan nie może być stosowany łącznie z innymi antagonistami receptora endoteliny.  Kolejność włączania i wyłączenia poszczególnych składowych terapii skojarzonej zależy od decyzji lekarza.   * 1. **Kryteria wyłączenia**      + 1. **bosentan** – określono w punkcie B I 1.2;        2. **sildenafil** – określono w punkcie B I 2.2;        3. **iloprost** – określono w punkcie A II.A 1.2 b;        4. **treprostinil** - określono w punkcie A II.A 1.2 c;        5. **epoprostenol** - określono w punkcie A II.A 2.2.   **C. KONTYNUACJA LECZENIA TNP U OSÓB PRZEKRACZAJĄCYCH WIEK 18 LAT**  Leczenie pacjenta, który ukończył 18 rok życia i był wcześniej leczony w ramach programów lekowych w ośrodku pediatrycznym stanowi kontynuację udziału w programie i nie wymaga ponownej kwalifikacji. | **A. Leczenie TNP u dorosłych**   1. **Dawkowanie** **bosentanu**    1. W monoterapii - zgodnie z ChPL.    2. W terapii skojarzonej analogiczne do monoterapii. 2. **Dawkowanie** **iloprostu**    1. W monoterapii - zgodnie z ChPL.    2. W terapii skojarzonej analogiczne do monoterapii. 3. **Dawkowanie** **treprostinilu**    1. Dawka powinna być dostosowywana przez lekarza indywidualnie w zależności od:       1. stanu pacjenta;       2. odpowiedzi na leczenie;       3. tolerancji leczenia.    2. Zwiększenie dawkowania powinno wynikać z dążenia do osiągnięcia celów terapeutycznych zalecanych przez towarzystwa naukowe ESC, ERS, AEPC.    3. Przykładowe schematy dawkowania przedstawione są w ChPL. 4. **Dawkowanie** **sildenafilu**    1. Dawka podstawowa: 20 mg 3 razy dziennie.    2. W przypadku progresji choroby udokumentowanej badaniami nieinwazyjnymi i cewnikowaniem prawego serca, zgodnie z opisem programu, istnieje możliwość zwiększenia dawki sildenafilu do maksymalnie 3 razy po 40 mg dziennie.   **Sildenafil w postaci zawiesiny doustnej** stosuje się wyłącznie w przypadku nietolerancji lub niemożliwości podania postaci stałej.   1. **Dawkowanie epoprostenolu**    1. Dawka powinna być dostosowywana przez lekarza indywidualnie w zależności od:       1. stanu pacjenta;       2. odpowiedzi na leczenie;       3. tolerancji leczenia.    2. Zwiększenie dawkowania powinno wynikać z dążenia do osiągnięcia celów terapeutycznych zalecanych przez towarzystwa naukowe ESC, ERS, AEPC.    3. Przykładowe schematy dawkowania przedstawione są w ChPL. 2. **Dawkowanie macytentanu i sildenafilu w terapii skojarzonej**    1. Dawka macytentanu: 10 mg raz dziennie;    2. Dawka sildenafilu: 20 mg 3 razy dziennie albo 40 mg 3 razy dziennie - u pacjentów, którzy otrzymywali taką dawkę w monoterapii. 3. **Dawkowanie riocyguatu**    1. W monoterapii - zgodnie z ChPL.    2. W terapii skojarzonej analogiczne do monoterapii. 4. **Dawkowanie seleksypagu, sildeanfilu i bosentanu/macytentanu w terapii skojarzonej**    1. Dawka seleksypagu: zgodnie z ChPL (dawka dobrana indywidualnie dla każdego pacjenta; może wynosić od 200 μg podawanych dwa razy na dobę do 1600 μg podawanych dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa seleksypagu wynosi 200 μg dwa razy na dobę podawana w odstępie 12 h; zwiększanie dawki seleksypagu następuje w przyrostach o 200 μg dwa razy na dobę w odstępach tygodniowych).   Opakowanie zawierajcie 140 tabletek, w każdej 200 μg seleksypagu, może być stosowane wyłącznie w początkowym okresie leczenia (etap miareczkowania i stabilizacji dawki) w ilości nieprzekraczającej 2 opakowań leku dla jednego pacjenta.   * 1. Dawka sildenafilu: zgodnie z ChPL.   2. Dawka bosentanu zgodnie z ChPL.   3. Dawka macytentan zgodnie z ChPL.  1. **Dawkowanie sotaterceptu w terapii skojarzonej z dwoma lub trzema innymi substancjami czynnymi.**     1. Dawkowanie sotaterceptu powinno być zgodne z zapisem w ChPL. Lek podawany jest w postaci podskórnej co 3 tygodnie. Pierwsza dawka wynosi 0,3 mg /kg m.c. a kolejne 0,7 mg/kg m.c. o ile nie zaistnieją wskazania do redukcji lub pominięcia dawki zgodnie z ChPL.    2. Dawka bosentanu: zgodnie z ChPL.    3. Dawka macitentanu: zgodnie z ChPL.    4. Dawka sildenafilu: zgodnie z ChPL.    5. Dawka riocyguatu: zgodnie z ChPL    6. Dawka iloprostu: zgodnie z ChPL.    7. Dawka seleksypagu: zgodnie z ChPL.    8. Dawka treprostinilu: zgodnie z ChPL.    9. Dawka epoprostenolu: zgodnie z ChPL. 2. Substancje czynne stosowane w leczeniu początkowym (sildenafil w monoterapii, bosentan w monoterapii) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia. 3. Substancje czynne stosowane w leczeniu II rzutu (bosentan, macytentan z sildenafilem, iloprost, treprostinil, epoprostenol, riocyguat, riocyguat z bosentanem, terapie skojarzone dwulekowe, terapie skojarzone trójlekowe oraz terapie skojarzone czterolekowe) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia.   **B. Leczenie TNP u dzieci**   1. **Leczenie bosentanem**   Dawkowanie w monoterapii lub terapii skojarzonej:   * + 1. masa ciała równa lub mniejsza niż 20 kg dawka początkowa i podtrzymująca wynosi 2 mg/kg m.c. dwa razy na dobę;     2. 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;     3. 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.  1. **Leczenie sildenafilem**   Dawkowanie w monoterapii lub terapii skojarzonej:   * + 1. masa ciała ≤ 20 kg: 10 mg 3 razy dziennie;     2. masa ciała > 20 kg: 20 mg 3 razy dziennie.  1. **Leczenie iloprostem, epoprostenolem lub treprostynilem**   Dawka powinna być dostosowywana przez lekarza indywidualnie w zależności od:   * + 1. stanu pacjenta;     2. odpowiedzi na leczenie;     3. tolerancji leczenia.   Zwiększenie dawkowania powinno wynikać z dążenia do osiągnięcia celów terapeutycznych zalecanych przez towarzystwa naukowe ESC, ERS, AEPC.   1. Leki stosowane w terapii początkowej (sildenafil w monoterapii, bosentan w monoterapii) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia. 2. Leki stosowane w terapii II rzutu (bosentan, iloprost, treprostinil, epoprostenol, terapie skojarzone dwulekowe oraz terapie skojarzone trójlekowe) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia. | 1. **Badania przy kwalifikacji**    1. **Badania nieinwazyjne:**       1. ocena klasy czynnościowej       2. test 6-minutowego marszu –          1. badanie nie dotyczy chorych w IV klasie czynnościowej z klinicznymi objawami zdekompensowanej niewydolności prawej komory          2. w przypadku dzieci dotyczy pacjentów, których parametry rozwojowe umożliwiają wykonanie badania;       3. oznaczenie NT-proBNP lub BNP (w zależności od dostępności),       4. oznaczenie hemoglobiny oraz liczby płytek krwi- dla sotaterceptu;       5. badanie echokardiograficzne.    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 ostrego testu wazoreaktywności w wybranych przypadkach określonych w kryteriach włączenia.  Badanie to musi być wykonane nie więcej niż 8-12 tygodni przed włączeniem do programu. Kryterium czasu nie jest wymagane u pacjentów <18 r.ż.  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 TNP.  1.2.3. Wymóg cewnikowania prawego serca przy kwalifikacji nie dotyczy:   * + - 1. pacjentów uprzednio leczonych lekami dostępnymi w ramach programów lekowych, u których TNP było potwierdzone cewnikowaniem prawego serca w przeszłości,       2. pacjentów z zespołem Eisenmengera, jeśli cewnikowanie prawego serca było wykonane u nich w przeszłości i potwierdziło rozpoznanie TNP.  1. **Monitorowanie leczenia**   Ocena postępu leczenia powinna być wykonywana w stanie możliwie jak najbardziej stabilnym.  Możliwe jest, po wyrażeniu zgody przez lekarza prowadzącego terapię, przeprowadzenie wizyty w programie w formie zdalnej konsultacji i przesunięcie wykonania badań w programie na późniejszy okres o ile nie stanowi to zagrożenia dla zdrowia pacjenta i pozostaje bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonej terapii. W takiej sytuacji możliwe jest dostarczenie leków przez szpital do miejsca zamieszkania pacjenta lub wydanie leków osobie przez niego upoważnionej w ilości każdorazowo nie większej niż niezbędna do zabezpieczenia 3-4 miesięcy terapii (w zależności od indywidualnego dawkowania oraz wielkości opakowań poszczególnych leków).  Opisane powyżej postępowanie, w tym wynik zdalnej konsultacji i ocena stanu zdrowia dokonana przez lekarza prowadzącego, powinno zostać odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta oraz elektronicznym systemie monitorowania.  Osobiste stawiennictwo pacjenta w ośrodku prowadzącym terapię nie może być jednak rzadsze niż 2 razy w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy z wyjątkiem sytuacji nadzwyczajnych, w tym zjawisk epidemicznych kiedy dopuszcza się osobiste stawiennictwo w ośrodku prowadzącym terapię nie rzadziej niż 1 raz w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy.   * 1. **Badania nieinwazyjne**      1. ocena klasy czynnościowej;      2. test 6-minutowego marszu (z wyjątkiem pacjentów w IV klasie czynnościowej); w przypadku dzieci dotyczy pacjentów, których parametry rozwojowe umożliwiają wykonanie badania);      3. oznaczenie NT-proBNP lub BNP (w zależności od dostępności);      4. oznaczenie hemoglobiny oraz liczby płytek krwi- dla sotaterceptu;      5. badanie echokardiograficzne (w przypadku rozbieżności wyników badań podstawowych);   – wykonuje się co 3 - 6 miesięcy (za wyjątkiem pierwszych 5 podań sotaterceptu przed którymi należy każdorazowo oznaczyć hemoglobinę oraz liczbę płytek krwi lub dłużej, jeśli wartości są niestabilne,) lub w terminie wcześniejszym w zależności od wskazań klinicznych, w przypadku pogorszenia samopoczucia lub stanu chorego. 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. przed włączeniem terapii II rzutu, z tym że w przypadku ciężkiego stanu pacjenta (IV klasa czynnościowa) można odłożyć cewnikowanie do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej;     2. jeżeli:        1. panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowalający efekt leczenia zgodnie z obowiązującymi standardami   lub   * + - 1. obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne;     1. co 12 - 36 miesięcy dla oceny dynamiki choroby.   W każdym przypadku lekarz prowadzący może zdecydować o odłożeniu lub zrezygnowaniu z cewnikowania prawego serca, biorąc pod uwagę całokształt przebiegu choroby, realne możliwości modyfikacji leczenia w oparciu o wyniki cewnikowania, a także oceniane indywidualnie ryzyko powikłań z nim związanych.  Wykonanie cewnikowania prawego serca nie jest wymagane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat oraz u pacjentów z zespołem Eisenmengera ani w celu monitorowania ani w celu zmiany sposobu leczenia.  Skuteczność terapii ocenia się na podstawie przebiegu choroby, indywidualnych cech pacjenta oraz kryteriów prognostycznych, zgodnie z obowiązującymi standardami.  Zmiana terapii w obrębie leczenia początkowego oraz zmiana terapii w ramach leczenia II rzutu nie wymaga cewnikowania prawego serca.  W przypadku nietolerancji leczenia II rzutu możliwy jest powrót do terapii początkowej bez dodatkowej kwalifikacji pacjenta.   1. **Monitorowanie programu**    * 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów NFZ;      2. uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki 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 NFZ. |