

Załącznik B.31.

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

Klasyfikacja ICD 10 nie uwzględnia współczesnej klasyfikacji nadciśnienia płucnego. Rozpoczęto procedurę jej modyfikacji.

### A. Leczenie TNP u dorosłych

#### 1. Leczenie I rzutu

- Leczenie I rzutu sildenafilem
- Leczenie I rzutu bosentanem
- Leczenie I rzutu tadalafilom

#### 2. Leczenie II rzutu

- Leczenie II rzutu bosentanem
- Leczenie II rzutu iloprostem
- Leczenie II rzutu treprostinilem
- Leczenie II rzutu skojarzone / iloprost + sildenafil /
- Leczenie II rzutu ambrisentanem

### B. Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja

1. Leczenie dzieci bosentanem
2. Kontynuacja leczenia TNP u osób przekraczających wiek 18 lat i wcześniej otrzymujących bosentan w ramach leczenia TNP u dzieci

### ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>A. Leczenie TNP u dorosłych</b></p> <p><b>1. Leczenie I rzutu</b></p> <p><b>1.1 Leczenie sildenafilem</b></p> <p><b>1.1.1 Kryteria włączenia świadczeniobiorcy do leczenia I rzutu sildenafilem:</b> Do leczenia I rzutu sildenafilem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający wszystkie cztery następujące kryteria:</p>	<p><b>A. Leczenie TNP u dorosłych:</b></p> <p><b>1. Leczenie I rzutu</b></p> <p><b>1.1 Dawkowanie sildenafilu:</b> Należy stosować dawkę 20 mg 3 razy dziennie.</p> <p><b>1.2 Dawkowanie bosentanu:</b> Leczenie należy rozpoczynać od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, następnie zwiększać dawkę do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p><b>1.1 Badania nieinwazyjne:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>a) ocena klasy czynnościowej według NYHA;</li><li>b) test 6-minutowego marszu;</li><li>c) oznaczenie NT-pro-BNP;</li><li>d) badanie echokardiograficzne.</li></ol> <p><b>1.2 Badania inwazyjne:</b> badanie hemodynamiczne – (aktualne, wykonane nie więcej niż 8 tygodni lub w przypadku tadalafilu nie więcej niż 4 tygodnie przed</p>

<p>1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS) z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera;</p> <p>2) III klasa czynnościowa według WHO;</p> <p>3) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym tęście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów) lub niezadowalający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym tęście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów);</p> <p>4) wiek świadczeniobiorcy: 18 lat i więcej.</p> <p><b>1.1.2. Określenie czasu leczenia sildenafilem w ramach leczenia I rzutu:</b> Czas leczenia sildenafilem w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.</p> <p><b>1.1.3. Kryteria wyłączenia z leczenia I rzutu sildenafilem w programie:</b> Świadczeniobiorca zostaje wyłączony z leczenia I rzutu sildenafilem w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nieskuteczność terapii lub powikłania terapii;</li> <li>2) ostatnio przebyty udaru mózgu;</li> <li>3) ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni;</li> <li>4) ciężkie niedociśnienie tętnicze (&lt;90/50 mmHg) jeżeli nie jest objawem niewydolności prawej komory wtórnej do TNP;</li> <li>5) konieczność stosowania azotanów, leków przeciwwgrzybiczych, leków przeciwwirusowych powodujących interakcje z sildenafilem;</li> <li>6) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION);</li> <li>7) ciężka niewydolności wątroby;</li> <li>8) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> </ol>	<p>na dobę. Lek należy przyjmować rano i wieczorem, z pokarmem lub bez pokarmu.</p> <p><b>1.3. Dawkowanie tadalafilu:</b> Tadalafil stosuje się w dawce 40 mg (2 tabletki po 20 mg) przyjmowane raz na dobę. W uzasadnionych przypadkach, w których konieczna jest modyfikacja dawkowania stosuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) U świadczeniobiorców w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.</li> <li>b) U świadczeniobiorców z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie dawki początkowej 20 mg raz na dobę. W zależności od uzyskanej skuteczności i tolerancji produktu przez świadczeniobiorcę, dawkę można zwiększyć do 40 mg raz na dobę.</li> <li>c) U świadczeniobiorców z marskością wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (klasa A i B według klasyfikacji Child-Pugh), po jednorazowym podaniu dawki 10 mg można rozważyć stosowanie dawki początkowej 20 mg raz na dobę.</li> </ol> <p>W ramach terapii I rzutu <b>sildenafil i tadalafil</b> mogą być stosowane zamiennie w zależności m.in. od tolerancji i skuteczności leczenia. Decyzję o zmianie terapii podejmuje lekarz prowadzący na podstawie oceny klinicznej.</p> <p><b>2. Leczenie II rzutu</b></p> <p><b>2.1 Dawkowanie bosentanu:</b> Leczenie należy rozpoczynać od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, następnie zwiększać dawkę do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy</p>	<p>kwifikacją) cewnikowanie prawego serca z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej, testy wazodylatacyjne (z wyłączeniem świadczeniobiorców z zespołem Eisenmengera). Wymóg aktualnego cewnikowania nie dotyczy świadczeniobiorców z zespołem Eisenmengera, pod warunkiem, że kiedykolwiek w przeszłości cewnikowanie zostało wykonane.</p> <p><b>2. Monitorowanie programu</b> Na monitorowanie programu składa się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) monitorowanie leczenia w celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać w wyznaczonych terminach badania, które wymienione są w punkcie 3. Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji świadczeniobiorcy i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</li> <li>b) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych wg sposobu ujętego w punkcie 4.</li> <li>c) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze nadciśnienia płucnego dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie leczenia</b> Ocena postępu leczenia powinna być wykonywana w stanie możliwie jak najbardziej stabilnym.</p> <p><b>3.1. Badania nieinwazyjne:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ocena klasy czynnościowej według NYHA;</li> <li>2) test 6-minutowego marszu;</li> <li>3) oznaczenie NT-pro-BNP;</li> <li>4) badanie echokardiograficzne (w przypadku rozbieżności wyników badań podstawowych);</li> </ol> <p>- wykonuje się co 3 - 6 miesięcy w trakcie uczestnictwa w programie. Do podjęcia decyzji terapeutycznych mogą być użyte</p>
---	---	--

<p>9) brak współpracy z strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli;</p> <p>10) w zależności od sytuacji klinicznej, w przypadku ujawnienia się już w czasie jego realizacji innej etiologii nadciśnienia płucnego niż w kryteriach włączenia następuje wyłączenie z programu;</p> <p>11) jako działanie zapobiegawcze lepiej jest unikać stosowania sildenafilu w czasie ciąży;</p> <p>12) terapii sildenafilem nie prowadzi się u karmiących matek.</p> <p><b>1.2 Leczenie I rzutu bosentanem</b></p> <p><b>1.2.1 Kryteria włączenia świadczeniobiorcy do leczenia I rzutu bosentanem:</b></p> <p>Do leczenia I rzutu bosentanem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający wszystkie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) świadczeniobiorcy w III klasie czynnościowej według WHO;</li> <li>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;</li> <li>3) wiek 18 lat i powyżej.</li> </ol> <p><b>1.2.2 Określenie czasu leczenia bosentanem w ramach leczenia I rzutu:</b></p> <p>Czas leczenia bosentanem w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p><b>1.2.3. Kryteria wyłączenia z leczenia I rzutu bosentanem u dorosłych:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nieskuteczność terapii;</li> <li>2) ciężka niewydolność wątroby klasa Child-Pugh B lub C;</li> <li>3) Aktywność AspAT lub AlAT &gt; 3 razy wartość górnej granicy normy ( GGN ) przed rozpoczęciem leczenia lub aktywność AspAT lub AlAT &gt; 8 razy GGN w trakcie leczenia;</li> </ol>	<p>na dobę. Tabletki należy przyjmować rano i wieczorem, z pokarmem lub bez pokarmu.</p> <p><b>2.2 Dawkowanie iloprostu:</b></p> <p>Dawka 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 słabej tolerancji dawki 5 mikrogramów, dawka ta powinna być zmniejszona do 2,5 mikrograma.</p> <p>6 do 9 inhalacji na dobę.</p> <p><b>2.3 Dawkowanie treprostynilu:</b></p> <p>Lek podaje się w sposób określony w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Dawkowanie leku dostosowane jest do masy ciała - dawka początkowa wynosi 1.25 ng/kg/min.</p> <p>Następnie dawka jest zwiększana w zależności od tolerancji leczenia i efektu klinicznego. Skuteczność leczenia treprostynilem zależy proporcjonalnie od stosowanej dawki leku. Istotny klinicznie efekt leczenia osiąga się zazwyczaj przy dawce około 15 - 20 ng/kg/min</p> <p><b>2.4 Dawkowanie iloprostu i sildenafilu w terapii skojarzonej:</b></p> <p>Duoterapia stosowana w przypadku wystąpienia progresji choroby u świadczeniobiorców leczonych w I rzucie sildenafilem lub u świadczeniobiorców znajdujących się w IV klasie czynnościowej w chwili rozpoznania choroby.</p> <p>Dawka sildenafilu: 20 mg 3 razy dziennie.</p> <p>Dawka iloprostu na jedną inhalację: 2,5 mikrograma lub 5,0 mikrogramów iloprostu (podawanego w</p>	<p>również badania wykonane nie w ramach rutynowej kontroli co 3-6 miesięcy, ale również wykonane w przypadku pogorszenia samopoczucia lub stanu chorego. 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.</p> <p><b>3.1.1. Interpretacja wyników badań nieinwazyjnych.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) zmiana klasy czynnościowej według NYHA na IV - wskazane jest włączenie terapii II rzutu po wykonaniu badania hemodynamicznego (w przypadku ciężkiego stanu świadczeniobiorcy można odłożyć cewnikowanie do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej po włączeniu terapii II rzutu);</li> <li>2) jeżeli spełnione są dwa z trzech wymienionych niżej warunków: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) klasa czynnościowa III według NYHA;</li> <li>b) dystans 6-minutowego marszu poniżej 380m;</li> <li>c) NT-pro-BNP powyżej 3.400 pg/ml;</li> </ol> i rozważane jest włączenie terapii II rzutu świadczeniobiorca powinien mieć wykonane badanie hemodynamiczne. </li> <li>3) w innych sytuacjach powinna być kontynuowana terapia I rzutu (również w przypadku braku zgody świadczeniobiorcy na badanie hemodynamiczne, z wyjątkiem przypadku zmiany klasy czynnościowej według NYHA na IV (patrz punkt 3.1.1.).</li> <li>4) W przypadku znacznych rozbieżności w obrazie klinicznym i/lub wynikach wspomnianych testów należy wykonać badanie echokardiograficzne i po uwzględnieniu jego wyniku podjąć decyzję dotyczącą wskazań do badania hemodynamicznego.</li> </ol> <p><b>3.2.Badania inwazyjne:</b></p> <p><b>3.2.1. Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się:</b></p>
--	---	--

<p>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.</p> <p><b>1.3 Leczenie tadalafilem</b></p> <p><b>1.3.1. Kryteria kwalifikacji świadczenioborców do leczenia I rzutu tadalafilem w programie:</b>  Do leczenia I rzutu tadalafilem w ramach programu kwalifikują się świadczenioborcy spełniający wszystkie cztery następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS) z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera;</li> <li>2) III klasa czynnościowa według WHO;</li> <li>3) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów) lub niezadowolający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów);</li> <li>4) wiek świadczeniobiorcy: 18 lat i więcej.</li> </ol> <p><b>1.3.2. Określenie czasu leczenia I rzutu tadalafilem w programie:</b></p>	<p>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.</p> <p><b>2.5. Dawkowanie ambrisentanu:</b>  Ambrisentan należy przyjmować doustnie w dawce 5 mg raz na dobę.  Zwiększoną skuteczność leku stosowanego w dawce 10 mg stwierdzono u świadczenioborców w III klasie czynnościowej, jednakże zaobserwowano również zwiększenie obrzęków obwodowych.  U świadczenioborców z TNP związanym z chorobami tkanki łącznej uzyskanie optymalnej skuteczności może wymagać stosowania ambrisentanu w dawce 10 mg.  Przed rozważeniem zwiększenia dawki do 10 mg należy upewnić się, że dawka 5 mg jest u świadczeniobiorcy dobrze tolerowana.</p> <p>Opcje terapii II rzutu (<b>bosentan; iloprost; treprostynil; ambrisentan; iloprost + sildenafil</b>) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia.</p> <p><b>B. Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja ich leczenia po 18 roku życia</b></p> <p><b>1. Leczenie dzieci bosentanem:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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;</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– co 12 -24 miesiące;</li> <li>– w sytuacji progresji choroby do IV klasy czynnościowej według NYHA, przed włączeniem terapii II rzutu (z wyjątkiem sytuacji opisanej w 3.1);</li> <li>– jeżeli panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowolający efekt leczenia (lub jeżeli obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne) i rozważane jest włączenie terapii II rzutu.</li> </ul> <p><b>3.2.2. Interpretacja wyników badań inwazyjnych:</b>  Na niezadowolające wyniki leczenia wskazujące na potrzebę rozważenia zmiany dotychczas stosowanej terapii składa się spełnienie 2 z 3 poniższych warunków w trakcie leczenia lekiem I rzutu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Indeks sercowy <math>\leq 2,4</math> l/min/m<sup>2</sup>;</li> <li>2) średnie ciśnienie w prawym przedsionku – powyżej 10 mm Hg;</li> <li>3) saturacja mieszanej krwi żyłnej <math>\leq 65\%</math>.</li> </ol> <p>Zmiana terapii w obrębie II rzutu nie wymaga badania hemodynamicznego, zwłaszcza przy utrzymywaniu się IV klasy czynnościowej lub w przypadku progresji z III do IV klasy czynnościowej pomimo stosowanego leczenia II rzutu.</p> <p><b>4. Sposób przekazywania informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych</b>  Informacje będą przekazywane w formie papierowej i/lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	--	--

Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.

### 1.3.3. Kryteria wyłączenia z leczenia I rzutu tadalafilem w programie:

Z leczenia I rzutu tadalafilem w ramach programu wyłącza się świadczeniobiorców w przypadku wystąpienia, co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

- 1) nieskuteczność terapii lub powikłania terapii;
- 2) ostatnio przebyty udar mózgu;
- 3) ostry 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) stosowanie azotanów organicznych w każdej postaci, lub stosowanie doksazosyny, rifampicyny, leków przeciwwgrzybiczych, leków przeciwwirusowych;
- 6) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION);
- 7) ciężkie zaburzenia funkcji nerek;
- 8) marskość wątroby (klasa C według skali Child-Pugh);
- 9) dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy;
- 10) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 11) brak współpracy ze strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli;
- 12) w zależności od sytuacji klinicznej, w przypadku ujawnienia się już w czasie jego realizacji innej etiologii nadciśnienia płucnego niż w kryteriach włączenia następuje wyłączenie z programu;
- 13) jako działanie zapobiegawcze lepiej jest unikać stosowania tadalafilu w czasie ciąży;
- 14) terapii tadalafilem nie prowadzi się u karmiących matek.

- 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 wzrosnie 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.

<p><b>2. Leczenie II rzutu</b></p> <p><b>2.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia II rzutu u świadczeniobiorców w wieku 18 lat i powyżej:</b></p> <p><b>2.1.1 Do leczenia II rzutu bosentanem, iloprostem, trepostynilem oraz iloprostem wraz z sildenafilem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z tętnicznym nadciśnieniem płucnym:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) po nieskutecznym leczeniu I rzutu lub</li><li>2) będący w IV klasie czynnościowej w momencie rozpoznania choroby.</li></ol> <p><b>2.1.2. Do leczenia II rzutu ambrisentanem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający poniższe kryteria:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) zdiagnozowana i udokumentowana jedna z poniższych postaci nadciśnienia płucnego:<ol style="list-style-type: none"><li>a) idiopatyczne nadciśnienie płucne lub</li><li>b) tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (konieczne jest wykluczenie postaci choroby z dominującym włóknieniem płuc)</li></ol></li></ol> <p>oraz</p> <ol style="list-style-type: none"><li>2) po spełnieniu co najmniej jednego z poniższych kryteriów:<ol style="list-style-type: none"><li>a) świadczeniobiorcy po nieskutecznym leczeniu I rzutu lub</li><li>b) świadczeniobiorcy po nieskutecznym leczeniu II rzutu innymi substancjami czynnymi określonymi w programie lekowym, w tym ze złą tolerancją i powikłaniami terapii lub</li><li>c) niezadowolające wyniki dotychczas stosowanego leczenia wskazujące na potrzebę zmiany dotychczas stosowanej terapii II rzutu lub utrzymywanie się III klasy czynnościowej i spełnienie 2 z 3 poniższych warunków:</li></ol></li></ol>		
--	--	--

- indeks sercowy  $\leq 2,4 \text{ l/min/m}^2$ ,
- średnie ciśnienie w prawym przedsionku  $> 10 \text{ mm Hg}$ ,
- saturacja mieszanej krwi żyłnej  $\leq 65\%$ .

## **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 u dorosłych:**

- 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 wyłączenia;
- 10) brak współpracy z strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli;
- 11) jako działanie zapobiegawcze lepiej jest unikać stosowania iloprostu w czasie ciąży;

12) terapii iloprostem nie prowadzi się u karmiących matek.

**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 przeżyty 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 wyłączenia;
- 14) brak współpracy z strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli;
- 15) jako działanie zapobiegawcze lepiej jest unikać stosowania treprostinilu w czasie ciąży;
- 16) terapii treprostinilem nie prowadzi się u karmiących matek.

**2.5 Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu sildenafilem i bosentanem:** określono odpowiednio w pkt 1.1.3 oraz 1.2.3.



<p><b>2.6. Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu ambrisentanem:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) ciąża;</li><li>2) kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji;</li><li>3) laktacja;</li><li>4) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez);</li><li>5) wyjściowe wartości aminotransferaz wątrobowych AST lub ALT &gt; 3xGGN;</li><li>6) klinicznie istotna niedokrwistość przed rozpoczęciem leczenia;</li><li>7) nadwrażliwość na substancję czynną, soję lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li><li>8) brak współpracy ze strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli;</li><li>9) stan po przeszczepie płuc lub serca i płuc z ustąpieniem nadciśnienia płucnego;</li><li>10) można rozważyć w zależności od sytuacji klinicznej w przypadku ujawnienia się już w czasie realizacji programu innej etiologii nadciśnienia płucnego niż w kryteriach włączenia;</li><li>11) można rozważyć w zależności od sytuacji klinicznej i dostępności alternatywnych terapii II rzutu w przypadku niezadawalających wyników badań inwazyjnych.</li></ol> <p><b>2.6.1.</b> 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:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>a) 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</li><li>b) w przypadku gdy dotychczasowe leczenie ambrisentanem doprowadziło do poprawy stanu świadczeniobiorcy do II klasy</li></ol>		
--	--	--

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:
  - a) od 2 do 18 roku życia;
  - b) 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 wyłączenia 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.