

LECZENIE DINUTUKSYMABEM BETA PACJENTÓW Z NERWIAKIEM ZARODKOWYM WSPÓŁCZULNYM (ICD-10: C47)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kwalifikacja świadczeniobiorców do terapii</p> <p>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynujący ds. „Leczenia dinutuksymabem beta Pacjentów z Nerwiakiem Zarodkowym Współczulnym” powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Zespół Koordynujący dokonuje weryfikacji skuteczności leczenia po zakończeniu terapii.</p> <p>2. Rodzaje programów</p> <p>A. Leczenie noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego (NBL) wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną zgodnie z obowiązującym protokołem</p> <p>A.1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie nerwiaka zarodkowego współczulnego zgodnie z międzynarodowymi kryteriami <i>International Neuroblastoma Staging System</i> (INSS); 2) zakwalifikowanie choroby do grupy wysokiego ryzyka definiowanej jako: <ol style="list-style-type: none"> a) stopień 2, 3, 4 i 4s wg. INSS z amplifikacją MYCN, niezależnie od wieku pacjenta w momencie rozpoznania lub 	<p>Dawkowanie:</p> <p>Dawkowanie dinutuksymabu beta odbywa się zgodnie z zasadami określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, obowiązującej na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu (art.24 ust.1 pkt.1).</p> <p>Planowane jest podanie 5 cykli dinutuksymabu beta, w dawce kumulacyjnej 100 mg/m²/cykl, podawane wg schematu jak w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Ze względu na obserwowane działania niepożądane, w celu ich minimalizacji wskazane jest podawanie dinutuksymabu beta we wlewie ciągłym trwającym 10 dni.</p> <p>U pacjentów z chorobą pierwotnie oporną na leczenie i/lub progresją lub wznową choroby oraz u pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej remisji po leczeniu pierwszej linii, dinutuksymab beta należy rozważyć podawanie tego produktu w skojarzeniu z interleukiną-2 (IL-2), zgodnie z</p>	<p>A. Leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego (NBL) wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną zgodnie z obowiązującym protokołem</p> <p>A.1. Badania przed kwalifikacją do immunoterapii</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pełna ponowna ocena statusu choroby pomiędzy przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych, a rozpoczęciem leczenia minimalnej choroby resztkowej – w okresie maksymalnie 8 tygodni przed rozpoczęciem leczenia dinutuksymabem beta obowiązuje wykonanie wszystkich poniższych badań, niezależnie od wyników badań przed rozpoczęciem leczenia: <ol style="list-style-type: none"> a) badania obrazowe lokalizacji guza pierwotnego oraz okolic sąsiednich (tj. badania obrazowe głowy, klatki piersiowej oraz jamy brzusznej i miednicy), b) ocena wszystkich innych miejsc, w których stwierdzona była obecność NBL w momencie diagnozy, c) ocenę układu kostnego (scyntygrafia z użyciem MIBG, a w przypadku braku wychwytu tego znacznika w guzie pierwotnym we wstępnym badaniu, scyntyografię kości z użyciem technetu lub badanie PET),

<p>b) stopień 4 wg INSS bez amplifikacji MYCN w wieku >12 miesięcy w momencie rozpoznania;</p> <p>3) uzyskanie minimum częściowej remisji miejsc przerzutów po zastosowaniu leczenia indukcyjnego zgodnie z aktualnym protokołem terapeutycznym u pacjentów, u których w kolejnym etapie leczenia przeprowadzono minimum jedną terapię mieloablacyjną wspomaganą przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych;</p> <p>4) wiek ≥ 12 miesięcy w momencie rozpoczęcia immunoterapii;</p> <p>5) brak progresji choroby w jakimkolwiek etapie dotychczasowego leczenia;</p> <p>6) prawidłowa funkcja narządów (zgodnie z wykazem badań niezbędnych przy kwalifikacji pacjentów do programu);</p> <p>7) uzyskanie pisemnej zgody pacjenta i/lub przedstawiciela ustawowego na zastosowanie leczenia dinutuksymabem beta;</p> <p>8) założony cewnik dostępu do żyły centralnej, w miarę możliwości dwukanałowy lub zgoda na jego założenie;</p> <p>9) ujemne wyniki w kierunku zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) i wirusami zapalenia wątroby typu B i C (HBV i HCV);</p> <p>10) stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych przez pacjentów w wieku rozrodczym; kobiety karmiące piersią przed rozpoczęciem leczenia muszą wyrazić zgodę na zaprzestanie karmienia.</p> <p>Pacjent musi spełniać wszystkie powyższe kryteria włączenia do programu.</p> <p>A.2. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) rozległa przewlekła albo ostra 3 lub 4 stopnia choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD);</p>	<p>opisem w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynującego, leczenie może być kontynuowane z zastosowaniem 50% dawki dinutuksymabu beta.</p> <p>Równoległe z zastosowaniem immunoterapii stosowane będzie leczenie kwasem 13-cis retinowym, zgodnie z obowiązującymi standardami leczenia NBL.</p>	<p>d) badania szpiku kostnego: biopsja i trepanobiopsja,</p> <p>e) oznaczenie markerów: stężenie enolazy neurospecyficznej (NSE) oraz ferrytyny i aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy krwi oraz stężeń katecholamin i ich metabolitów w dobowej zbiorce moczu;</p> <p>2) ocena funkcji narządów:</p> <p>a) funkcja serca: echo serca (frakcja skurczowa $\geq 30\%$) oraz EKG,</p> <p>b) funkcja płuc: spirometria (FEV1 i FVC $>60\%$), w przypadku braku możliwości wykonania spirometrii: pacjent nie może mieć cech duszności, saturacja krwi tlenem (SATO₂) mierzona pulsoksymetrem przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym musi wynosić minimum 94%,</p> <p>c) funkcja szpiku: prawidłowa – prawidłowa jest definiowana jako: ANC $>500/\mu\text{l}$; stabilna liczba płytek $>20.000/\mu\text{l}$ oraz Hb $>8.0 \text{ g/dl}$; w przypadku płytek i hemoglobiny nie jest wykluczone przetaczanie preparatów krwiopochodnych,</p> <p>d) funkcja wątroby: oznaczenie aktywności ALT oraz AST i stężenia bilirubiny,</p> <p>e) funkcja nerek: oznaczenie stężenia kreatyniny, obliczenie eGFR,</p> <p>f) ocena okulistyczna: badanie dna oka, a u dzieci współpracujących również badanie ostrości wzroku,</p> <p>g) ocena słuchu,</p> <p>h) badanie EEG,</p> <p>i) badania w kierunku zakażeń wirusowych: anty-HBV, anty-HCV, HIV,</p> <p>j) zdjęcie klatki piersiowej w cyklach z interleukiną 2.</p> <p>A.2. Monitorowanie leczenia</p>
--	--	---

- 2) ciąża i karmienie piersią;
- 3) objawowa niewydolność krążenia lub niekontrolowane lekami zaburzenia rytmu;
- 4) choroby psychiatryczne lub niekontrolowane choroby przebiegające z drgawkami;
- 5) ciężkie aktywne infekcje do momentu ich wyleczenia lub stabilizacji klinicznej w trakcie leczenia;
- 6) klinicznie istotne deficyty neurologiczne lub potwierdzona neuropatia obwodowa (>2 stopnia WHO CTC);
- 7) klinicznie istotny, objawowy wysięk w opłucnej.

A.3. Określenie czasu leczenia według programu

Planowane jest podanie 5 cykli immunoterapii średnio co 35 dni. Wcześniejsze przerwanie leczenia konieczne jest w przypadku wystąpienia wznowy lub progresji choroby podstawowej lub wystąpienia jednego z kryteriów wykluczenia z programu.

A.4. Kryteria wykluczenia z udziału w programie

- 1) bezwzględne wskazania do przerwania immunoterapii:
 - a) neurotoksyczność: zaburzenia czucia w stopniu 3 WHO CTC uniemożliwiające wykonywanie codziennych czynności i utrzymujące się powyżej 2 tygodni od zakończenia wlewu przeciwciał, obiektywne osłabienie siły mięśniowej, zaburzenia widzenia w stopniu 3 WHO CTC (subtotalna utrata wzroku), objawy zapalenia rdzenia kręgowego,
 - b) hipotensja w 3 i 4 stopniu WHO CTC występująca po ponownym podaniu leczenia, pomimo redukcji dawki leku,
 - c) zespół przesiąkania kapilar (CLS) w 4 stopniu WHO CTC występujący po ponownym podaniu leczenia, pomimo redukcji dawki leku,

- 1) przed rozpoczęciem każdego cyklu immunoterapii należy dokonać oceny poniżej wymienionych parametrów, a w przypadku wartości nieprawidłowych należy przesunąć rozpoczęcie kolejnego cyklu do czasu uzyskania wartości kwalifikujących do leczenia:
 - a) odpowiednia saturacja krwi (SpO₂) mierzona pulsoksymetrem - >94% podczas oddychania powietrzem atmosferycznym; przy oddychaniu powietrzem,
 - b) odpowiednia czynność szpiku kostnego: bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 500/\mu\text{l}$, liczba płytek krwi $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$, hemoglobina >8,0 g/dl, niewykluczone jest podawanie preparatów krwiopodobnych,
 - c) odpowiednia czynność wątroby: aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT)/ aminotrasferazy asparaginianowej (AspAT) <5 razy górna granica normy,
 - d) odpowiednia czynność nerek;
- 2) badania obowiązkowe w trakcie cyklu immunoterapii (pierwszy dzień podania dinutuksymabu beta to 1. dzień cyklu):
 - a) morfologia krwi: 1, 8 i 11 doba,
 - b) badania biochemiczne: 1, 8 i 11 doba,
 - c) CRP: 1, 8 i 11 doba,
 - d) układ krzepnięcia: 1 doba,
 - e) zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej w 1. dobie w cyklach z interleukiną-2,
 - f) EKG w 1 i 11 dobie,
 - g) przypadku wystąpienia poszerzenia źrenic z subiektywnym odczuciem pogorszenia wzroku, przed podaniem kolejnego

<p>d) wystąpienie wznowy lub progresji choroby,</p> <p>e) brak zgody pacjenta i/lub przedstawicieli ustawowych na kontynuację leczenia,</p> <p>f) brak współpracy uniemożliwiający prowadzenie terapii,</p> <p>2) wskazania do przerywania cyklu immunoterapii, z możliwością ponownego włączenia pacjenta do leczenia po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynującego (konieczne: dostarczenie szczegółowego przebiegu wydarzeń i wgląd w dokumentację medyczną):</p> <p>a) hipotensja i/lub CLS w 3 i 4 stopniu WHO CTC,</p> <p>b) hiponatremia objawowa, hiponatremia <125 mmol/l trwająca >48 godzin lub hiponatremia ciężka <120 mmol/l,</p> <p>c) reakcja alergiczna w stopniu 4 WHO CTC (anafilaksja) lub 3 WHO CTC (skurcz oskrzeli),</p> <p>d) długotrwała obwodowa neuropatia ruchowa 2 stopnia WHO CTC,</p> <p>e) neuropatia obwodowa 3 stopnia,</p> <p>f) kardi toksyczność ≥ 3 stopnia WHO CTC,</p> <p>g) ból neuropatyczny w stopniu 4 WHO CTC nie odpowiadający na leczenie,</p> <p>h) choroba posurowicza ≥ 3 stopnia WHO CTC,</p> <p>i) toksyczności skórne ≥ 3 stopnia WHO CTC,</p> <p>j) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>B. Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego</p>		<p>cyklu obowiązuje wykonanie EEG oraz MRI ośrodkowego układu nerwowego;</p> <p>3) Po 2 cyklach dinutuksymabu beta obowiązuje ocena w kierunku wykluczenia progresji choroby obejmująca:</p> <p>a) badania obrazowe lokalizacji guza pierwotnego i ewentualnych miejsc przerzutów możliwych do oceny w badaniach obrazowych,</p> <p>b) ocena cytologiczna szpiku kostnego,</p> <p>c) oznaczenie markerów nowotworowych (katecholaminy, NSE, LDH),</p> <p>d) ocena układu kostnego (scyntygrafia z użyciem MIBG, a w przypadku braku wychwytu tego znacznika w guzie pierwotnym we wstępnym badaniu, scyntygrafia kości z użyciem technetu lub badania PET) tylko w przypadku podejrzenia progresji lub wznowy choroby.</p> <p>B. Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego</p> <p>B.1. Badania przed kwalifikacją do immunoterapii</p> <p>1) pełna ponowna ocena statusu choroby pomiędzy przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych a rozpoczęciem leczenia minimalnej choroby resztkowej, ale dokonana co najmniej 8 tygodni w przypadku scyntygrafii, a 6 tygodni dla innych badań przed planowanym rozpoczęciem leczenia - obowiązuje wykonanie wszystkich poniższych badań, niezależnie od wyników badań przed rozpoczęciem leczenia:</p> <p>a) badania obrazowe lokalizacji guza pierwotnego oraz okolic sąsiednich (tj. badania obrazowe głowy, klatki piersiowej oraz jamy brzusznej i miednicy),</p>
--	--	---

Do programu kwalifikowani będą pacjenci niezależnie od stopnia osiągniętej remisji (dopuszczalna jest obecność stabilnych zmian nowotworowych).

B.1. Kryteria kwalifikacji

- 1) rozpoznanie nerwiaka zarodkowego współczulnego zgodnie z międzynarodowymi kryteriami *International Neuroblastoma Staging System (INSS)*;
- 2) wiek ≥ 12 miesięcy w momencie rozpoczęcia immunoterapii;
- 3) stwierdzenie u pacjentów z NBL wysokiego ryzyka nieadekwatnej odpowiedzi na wstępne leczenie indukcyjne, u których przeprowadzono kolejną linię chemioterapii indukcyjnej i zastosowano co najmniej jedną terapię mieloablacyjną w dowolnym etapie leczenia wspomaganą przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych,
lub
stwierdzenie u pacjentów z NBL wysokiego ryzyka progresji lub wznowy choroby, u których uzyskano co najmniej stabilizację choroby po kolejnej linii chemioterapii indukcyjnej i przeprowadzono co najmniej jedną terapię mieloablacyjną wspomaganą przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia terapii mieloablacyjnej, decyzja o możliwości włączenia pacjenta do programu lekowego podejmowana będzie przez Zespół Koordynujący,
lub
stwierdzenie progresji lub wznowy u każdego pacjenta po leczeniu NBL w 4. stopniu zaawansowania,
lub
stwierdzenie uogólnionej wznowy choroby po leczeniu neuroblastoma niskiego lub pośredniego ryzyka;

- b) wszystkich innych miejsc, w których stwierdzona była obecność NBL w momencie diagnozy,
 - c) ocena układu kostnego (scyntygrafia z użyciem MIBG, a w przypadku braku wychwytu tego znacznika w guzie pierwotnym we wstępnym badaniu, scyntyografię kości z użyciem technetu lub PET),
 - d) badania szpiku kostnego: biopsja i trepanobiopsja,
 - e) oznaczenie markerów: stężenie enolazy neurospecyficznej (NSE) oraz ferrytyny i aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy krwi oraz stężeń katecholamin i ich metabolitów w dobowej zbiorce moczu;
- 2) ocena funkcji narządów:
- a) funkcja serca: echo serca (frakcja skurczowa $\geq 30\%$) oraz EKG,
 - b) funkcja płuc: spirometria (FEV1 i FVC $>60\%$), w przypadku braku możliwości wykonania spirometrii: pacjent nie może mieć cech duszności, saturacja krwi tlenem (SpO₂) mierzona pulsoksymetrem przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym musi wynosić minimum 94%,
 - c) funkcja szpiku: prawidłowa – prawidłowa jest definiowana jako: ANC $>500/\text{ul}$; stabilna liczba płytek $>20.000/\text{ul}$ oraz Hb $>8.0 \text{ g/dl}$; w przypadku płytek i hemoglobiny nie jest wykluczone przetaczanie preparatów krwiopochodnych,
 - d) funkcja wątroby: oznaczenie aktywności ALT oraz AST i stężenia bilirubiny,
 - e) funkcja nerek – oznaczenie stężenia kreatyniny obliczenie eGFR,
 - f) ocena okulistyczna – badanie dna oka, a u dzieci współpracujących również badanie ostrości wzroku,
 - g) ocena słuchu,

- 4) założony cewnik dostępu do żyły centralnej, w miarę możliwości dwukanałowy lub zgoda na jego założenie;
- 5) brak progresji choroby w ocenie bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia immunoterapią;
- 6) prawidłowa funkcja narządów (zgodnie z wykazem badań niezbędnych przy kwalifikacji pacjentów do programu);
- 7) ujemne wyniki w kierunku zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) i wirusami zapalenia wątroby typu B i C (HBV i HCV);
- 8) uzyskanie pisemnej zgody pacjenta i/lub przedstawiciela ustawowego na zastosowanie leczenia;
- 9) stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych przez pacjentów w wieku rozrodczym; kobiety karmiące piersią przed rozpoczęciem leczenia muszą wyrazić zgodę na zaprzestanie karmienia.

Pacjent musi spełniać wszystkie powyższe kryteria włączenia do programu.

B.2. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) rozległa przewlekła albo ostra 3 lub 4 stopnia choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD);
- 2) ciąża i karmienie piersią;
- 3) objawowa niewydolność krążenia lub niekontrolowane lekami zaburzenia rytmu;
- 4) choroby psychiatryczne lub niekontrolowane choroby, przebiegające z drgawkami;
- 5) ciężkie aktywne infekcje do momentu ich wyleczenia lub stabilizacji klinicznej w trakcie leczenia;
- 6) klinicznie istotne deficyty neurologiczne lub potwierdzona neuropatia obwodowa (>2 stopnia WHO CTC);

- h) badanie EEG,
- i) badania w kierunku zakażeń wirusowych: anty-HBV, anty-HCV, HIV,
- j) zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej w cyklach z interleukiną 2.

B.2. Monitorowanie leczenia

- 1) przed rozpoczęciem każdego cyklu immunoterapii należy dokonać oceny poniżej wymienionych parametrów; a w przypadku wartości nieprawidłowych należy przesunąć rozpoczęcie kolejnego cyklu do czasu uzyskania wartości kwalifikujących do leczenia:
 - a) odpowiednia saturacja krwi tlenem (SpO₂) mierzona pulsoksymetrem ->94% podczas oddychania powietrzem atmosferycznym,
 - b) odpowiednia czynność szpiku kostnego: bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 500/\mu\text{l}$, liczba płytek krwi $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$, hemoglobina $> 8,0\ \text{g/dl}$,
 - c) odpowiednia czynność wątroby: aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT)/ aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) < 5 razy górna granica normy,
 - d) odpowiednia czynność nerek;
- 2) badania obowiązkowe w trakcie cyklu immunoterapii (pierwszy dzień podania dinutuksymabu beta to 1. dzień cyklu):
 - a) morfologia krwi: 1, 8 i 11 doba,
 - b) badania biochemiczne: 1, 8 i 11 doba,
 - c) CRP: 1, 8 i 11 doba,
 - d) układ krzepnięcia: 1 doba,

7) klinicznie istotny, objawowy wysięk w opłucnej.

B.3. Określenie czasu leczenia według programu

Planowane jest podanie 5 cykli immunoterapii średnio co 35 dni. Wcześniejsze przerwanie leczenia konieczne jest w przypadku wystąpienia wznowy lub progresji choroby podstawowej lub wystąpienia jednego z kryteriów wykluczenia z programu.

B.4. Kryteria wykluczenia z udziału w programie

- 1) bezwzględne wskazania do przerywania immunoterapii:
 - a) neurotoksyczność: zaburzenia czucia w stopniu 3 WHO CTC uniemożliwiające wykonywanie codziennych czynności i utrzymujące się powyżej 2 tygodni od zakończenia wlewu przeciwnowotworowego, obiektywne osłabienie siły mięśniowej, zaburzenia widzenia w stopniu 3 WHO CTC (subtotalna utrata wzroku), objawy zapalenia rdzenia kręgowego,
 - b) hipotensja w 3 i 4 stopniu WHO CTC występująca po ponownym podaniu leczenia pomimo redukcji dawki leku,
 - c) zespół przesiąkania kapilar (CLS) w 4 stopniu WHO CTC występujący po ponownym podaniu leczenia pomimo redukcji dawki leku,
 - d) wystąpienie wznowy lub progresji choroby,
 - e) brak zgody pacjenta i/lub przedstawiciela ustawowego na kontynuację leczenia,
 - f) brak współpracy uniemożliwiający prowadzenie terapii.
- 2) wskazania do przerywania cyklu immunoterapii z możliwością ponownego włączenia pacjenta do leczenia po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynującego (konieczne: dostarczenie szczegółowego przebiegu wydarzeń i wgląd w dokumentację medyczną):

e) EKG w 8 i 11 dobie,

f) w przypadku wystąpienia poszerzenia źrenic z subiektywnym odczuciem pogorszenia wzroku, przed podaniem kolejnego cyklu obowiązuje wykonanie EEG oraz MRI ośrodkowego układu nerwowego;

3) po 2 cyklach dinutuksymabu beta obowiązuje ocena w kierunku wykluczenia progresji choroby obejmująca:

- a) badania obrazowe lokalizacji guza pierwotnego i ewentualnych miejsc przerzutów możliwych do oceny w badaniach obrazowych,
- b) ocena cytologiczna szpiku kostnego,
- c) oznaczenie markerów nowotworowych (katecholaminy, NSE, LDH),
- d) ocena układu kostnego (scyntygrafia z użyciem MIBG, a w przypadku braku wychwytu tego znacznika w guzie pierwotnym we wstępnym badaniu, scyntygrafia kości z użyciem technetu lub badania PET).

C. Badania po zakończeniu immunoterapii dla obu protokołów leczniczych

- 1) badania obrazowe lokalizacji guza pierwotnego oraz okolic sąsiednich (tj. badania obrazowe głowy, klatki piersiowej oraz jamy brzusznej i miednicy);
- 2) ocena układu kostnego (scyntygrafia z użyciem MIBG, a w przypadku braku wychwytu tego znacznika w guzie pierwotnym we wstępnym badaniu, scyntygrafia kości z użyciem technetu);
- 3) badania szpiku kostnego: biopsja i trepanobiopsja;
- 4) oznaczenie markerów: stężenie enolazy neurospecyficznej (NSE) oraz ferrytyny i aktywności dehydrogenazy

- a) hipotensja i/lub CLS w 3 i 4 stopniu WHO CTC,
- b) hiponatremia objawowa, hiponatremia <125 mmol/l trwająca >48 godzin lub hiponatremia ciężka <120 mmol/l,
- c) reakcja alergiczna w stopniu 4 WHO CTC (anafilaksja) lub 3 WHO CTC (skurcz oskrzeli),
- d) długotrwała obwodowa neuropatia ruchowa 2 stopnia WHO CTC,
- e) neuropatia obwodowa 3 stopnia,
- f) kardiotoxycyżność ≥3 stopnia WHO CTC,
- g) ból neuropatyczny w stopniu 4 WHO CTC nie odpowiadający na leczenie,
- h) choroba posurowicza ≥3 stopnia WHO CTC,
- i) toksycyżności skórne ≥3 stopnia WHO CTC,
- j) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

- mleczanowej (LDH) w surowicy krwi oraz stężeń katecholamin i ich metabolitów w dobowej zbiórce moczu;
- 5) ocena funkcji narządów:
- a) funkcja serca: echo serca (frakcja skurczowa ≥30%) oraz EKG,
 - b) funkcja płuc: spirometria (FEV1 i FVC >60%), w przypadku braku możliwości wykonania spirometrii: pacjent nie może mieć cech duszności, saturacja krwi tlenem (SpO₂) mierzona pulsoksymetrem przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym musi wynosić minimum 94%,
 - c) funkcja szpiku kostnego: morfologia krwi obwodowej,
 - d) funkcja wątroby: oznaczenie aktywności ALT oraz AST i stężenia bilirubiny,
 - e) funkcja nerek – oznaczenie stężenia kreatyniny obliczenie eGFR;
- 6) ocena okulistyczna: badanie dna oka, a u dzieci współpracujących również badanie ostrości wzroku;
- 7) ocena słuchu;
- 8) badanie EEG;
- 9) badania w kierunku zakażeń wirusowych: anty-HBV, anty-HCV, HIV;
- 10) zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej (u dzieci, które nie miały wykonanej tomografii klatki piersiowej);
- 11) ocena hormonów tarczycy;
- 12) badanie układu immunologicznego (ocena stężenia immunoglobulin, ocena odporności komórkowej).

D. Monitorowanie efektów leczenia po zakończeniu immunoterapii Co 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii przez okres 5 lat informacja o progresji lub wznowie choroby.

E. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta, w tym danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Zespołu Koordynującego ds. „Leczenia dinutuksymabem beta Pacjentów z Nerwiakiem Zarodkowym Współczulnym”;
- 2) uzupełnianie przez lekarza prowadzącego danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (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;
- 4) zgłaszanie działań niepożądanych do Urzędu Rejestracji Leków i Produktów Leczniczych;
- 5) zgłaszanie ciężkich działań niepożądanych (stopień 3 i 4 WHO CTC) do Zespołu Koordynującego ds. „Leczenia dinutuksymabem beta Pacjentów z Nerwiakiem Zarodkowym Współczulnym”.