

## 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><b>1. Kwalifikacja świadczeniobiorców do terapii</b>                      Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynujący ds. „Leczenia dinutuksymabem beta Pacjentów z Nerwiakiem Zarodkowym Współczulnym” powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p><b>2. Rodzaje programów</b></p> <p><b>A. Leczenie noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego (NBL) wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną zgodnie z obowiązującym protokołem</b></p> <p><b>A.1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie nerwiaka zarodkowego współczulnego zgodnie z międzynarodowymi kryteriami <i>International Neuroblastoma Staging System (INSS)</i></li> <li>2) zakwalifikowanie choroby do grupy wysokiego ryzyka definiowanej jako:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) stopień 2, 3, 4 i 4s wg. INSS z amplifikacją MYCN, niezależnie od wieku pacjenta w momencie rozpoznania, lub</li> <li>b) stopień 4 wg INSS bez amplifikacji MYCN w wieku &gt;12 miesięcy w momencie rozpoznania,</li> </ol> </li> <li>3) uzyskanie minimum częściowej remisji miejsc przerzutów po zastosowaniu leczenia indukcyjnego zgodnie z aktualnym</li> </ol>	<p><b>Dawkowanie:</b></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/m<sup>2</sup>/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 opisem w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, po uzyskaniu zgody Zespołu</p>	<p><b>A. Leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego (NBL) wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną zgodnie z obowiązującym protokołem</b></p> <p><b>A.1. Badania przed kwalifikacją do immunoterapii</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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"> <li>a) badania obrazowe lokalizacji guza pierwotnego oraz okolic sąsiednich (tj. badania obrazowe głowy, klatki piersiowej oraz jamy brzusznej i miednicy),</li> <li>b) ocena wszystkich innych miejsc, w których stwierdzona była obecność NBL w momencie diagnozy</li> <li>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),</li> <li>d) badania szpiku kostnego: biopsja i trepanobiopsja,</li> <li>e) oznaczenie markerów: stężenie enolazy neurospecyficznej (NSE) oraz ferrytyny i aktywności dehydrogenazy mleczanowej</li> </ol> </li> </ol>

<p>protokołem terapeutycznym u pacjentów, u których w kolejnym etapie leczenia przeprowadzono minimum jedną terapię mieloablacyjną wspomaganą przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych,</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4) wiek <math>\geq 12</math> miesięcy w momencie rozpoczęcia immunoterapii,</li> <li>5) brak progresji choroby w jakimkolwiek etapie dotychczasowego leczenia,</li> <li>6) prawidłowa funkcja narządów (zgodnie z wykazem badań niezbędnych przy kwalifikacji pacjentów do programu),</li> <li>7) uzyskanie pisemnej zgody pacjenta i/lub przedstawiciela ustawowego na zastosowanie leczenia dinutuksymabem beta,</li> <li>8) założony cewnik dostępu do żyły centralnej, w miarę możliwości dwukanałowy lub zgoda na jego założenie,</li> <li>9) ujemne wyniki w kierunku zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) i wirusami zapalenia wątroby typu B i C (HBV i HCV),</li> <li>10) stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych przez pacjentów w wieku rozrodczym; kobiety karmiące piersią przed rozpoczęciem leczenia muszą wyrazić zgodę na zaprzestanie karmienia.</li> </ol> <p>Pacjent musi spełniać wszystkie powyższe kryteria włączenia do programu.</p> <p><b>A.2. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozległa przewlekła albo ostra 3. lub 4. stopnia choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD),</li> <li>2) ciąża i karmienie piersią</li> <li>3) objawowa niewydolność krążenia lub niekontrolowane lekami zaburzenia rytmu,</li> <li>4) choroby psychiatryczne lub niekontrolowane choroby przebiegające z drgawkami,</li> <li>5) ciężkie aktywne infekcje do momentu ich wyleczenia lub stabilizacji klinicznej w trakcie leczenia</li> </ol>	<p>Koordynującego, leczenie może być kontynuowane z zastosowaniem 50% dawki dinutuksymabu beta.</p> <p>Jeżeli wystąpienie działań niepożądanych przypisywane jest działaniu IL-2, leczenie można kontynuować z zastosowaniem monoterapii dinutuksymabem beta.</p> <p>Równoległe z zastosowaniem immunoterapii stosowane będzie leczenie kwasem 13-cis retinowym, zgodnie z obowiązującymi standardami leczenia NBL.</p>	<p>(LDH) w surowicy krwi oraz stężeń katecholamin i ich metabolitów w dobowej zbiórce moczu.</p> <p>2) ocena funkcji narządów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) funkcja serca: echo serca (frakcja skurczowa <math>\geq 30\%</math>) oraz EKG</li> <li>b) funkcja płuc: spirometria (FEV1 i FVC <math>&gt;60\%</math>), w przypadku braku możliwości wykonania spirometrii: pacjent nie może mieć cech duszności, saturacja krwi tlenem (SATO<sub>2</sub>) mierzona pulsoksymetrem przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym musi wynosić minimum 94%,</li> <li>c) funkcja szpiku: prawidłowa – prawidłowa jest definiowana jako: ANC <math>&gt;500/\mu\text{l}</math>; stabilna liczba płytek <math>&gt;20.000/\mu\text{l}</math> oraz Hb <math>&gt;8.0 \text{ g/dl}</math>; w przypadku płytek i hemoglobiny nie jest wykluczone przetaczanie preparatów krwiopochodnych,</li> <li>d) funkcja wątroby: oznaczenie aktywności ALT oraz AST i stężenia bilirubiny,</li> <li>e) funkcja nerek: oznaczenie stężenia kreatyniny, obliczenie eGFR</li> <li>f) ocena okulistyczna: badanie dna oka, a u dzieci współpracujących również badanie ostrości wzroku,</li> <li>g) ocena słuchu</li> <li>h) badanie EEG</li> <li>i) badania w kierunku zakażeń wirusowych: anty-HBV, anty-HCV, HIV</li> <li>j) zdjęcie klatki piersiowej</li> </ol> <p><b>A.2. Monitorowanie leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) odpowiednia saturacja krwi (SpO<sub>2</sub>) mierzona pulsoksymetrem - <math>&gt;94\%</math> podczas oddychania powietrzem atmosferycznym; przy oddychaniu powietrzem,</li> </ol> </li> </ol>
--	---	---

- 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 przerywania 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 przesiekania 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 przedstawicieli ustawowych 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):
  - a) hipotensja i/lub CLS w 3 i 4 stopniu WHO CTC,

b) odpowiednia czynność szpiku kostnego: bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych  $\geq 500/\mu\text{l}$ , liczba płytek krwi  $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$ , hemoglobina  $> 8,0\ \text{g/dl}$ , niewykluczone jest podawanie preparatów krwiopodobnych

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 (podanie interleukiny-2 definiowane jest jako 1. dzień cyklu; pierwszy dzień podania dinutuksymabu beta to 8. dzień cyklu); badania w pierwszym dniu cyklu obowiązkowe są wyłącznie w przypadku podawania IL2

a) morfologia krwi: 1, 8, 15 i 18 doba

b) badania biochemiczne: 1, 8, 15 i 18 doba

c) CRP: 1, 8, 15 i 18 doba

d) układ krzepnięcia: 1 i 8 doba

e) zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej w 1. dobie w cyklach z interleukiną-2

f) EKG w 8. i 18. dobie

g) 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

- 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) kardi toksyczność  $\geq 3$  stopnia WHO CTC,
- g) ból neuropatyczny w stopniu 4 WHO CTC nie odpowiadający na leczenie,
- h) choroba posurowicza  $\geq 3$  stopnia WHO CTC,
- i) toksyczności skórne  $\geq 3$  stopnia WHO CTC,
- j) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### **B. Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego**

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  $\geq 12$  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

pierwotnym we wstępnym badaniu, scyntygrafia kości z użyciem technetu lub badania PET.

#### **B. Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego**

##### **B.1. Badania przed kwalifikacją do immunoterapii**

- 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:
  - a) badania obrazowe lokalizacji guza pierwotnego oraz okolic sąsiednich (tj. badania obrazowe głowy, klatki piersiowej oraz jamy brzusznej i miednicy),
  - 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 (SpO<sub>2</sub>) mierzona pulsoksymetrem przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym musi wynosić minimum 94%,

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,

- 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.

c) funkcja szpiku: prawidłowa – prawidłowa jest definiowana jako: ANC >500/uł; stabilna liczba płytek >20.000/uł oraz Hb >8,0 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,

h) badanie EEG,

i) badania w kierunku zakażeń wirusowych: anty-HBV, anty-HCV, HIV,

j) zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej.

## 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 (SpO<sub>2</sub>) mierzona pulsoksymetrem ->94% podczas oddychania powietrzem atmosferycznym,

b) odpowiednia czynność szpiku kostnego: bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych ≥500/μl, liczba płytek krwi ≥20 000/μl, hemoglobina >8,0 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 (podanie interleukiny-2 definiowane jest jako 1. dzień cyklu; pierwszy

### **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),
- 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 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,

dzień podania dinutuksymabu beta to 8. dzień cyklu); badania w pierwszym dniu cyklu obowiązkowe są wyłącznie w przypadku podawania IL2:

- a) morfologia krwi: 1, 8, 15 i 18 doba,
  - b) badania biochemiczne: 1, 8, 15 i 18 doba,
  - c) CRP: 1, 8, 15 i 18 doba,
  - d) układ krzepnięcia: 1 i 8 doba,
  - e) zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej w 1. dobie w cyklach z interleukiną-2,
  - f) EKG w 8. i 18. dobie,
  - g) 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),

<p>d) wystąpienie wznowy lub progresji choroby,</p> <p>e) brak zgody pacjenta i/lub przedstawiciela ustawowego 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 &lt;125 mmol/l trwająca &gt;48 godzin lub hiponatremia ciężka &lt;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 <math>\geq 3</math> stopnia WHO CTC,</p> <p>g) ból neuropatyczny w stopniu 4 WHO CTC nie odpowiadający na leczenie,</p> <p>h) choroba posurowicza <math>\geq 3</math> stopnia WHO CTC,</p> <p>i) toksyczności skórne <math>\geq 3</math> stopnia WHO CTC,</p> <p>j) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>		<p>2) 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,</p> <p>3) badania szpiku kostnego: biopsja i trepanobiopsja,</p> <p>4) oznaczenie markerów: stężenie enolazy neurospecyficznej (NSE) oraz ferrytyny i aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy krwi oraz stężeń katecholamin i ich metabolitów w dobowej zbiórce moczu,</p> <p>5) ocena funkcji narządów:</p> <p>a) funkcja serca: echo serca (frakcja skurczowa <math>\geq 30\%</math>) oraz EKG</p> <p>b) funkcja płuc: spirometria (FEV1 i FVC &gt;60%), w przypadku braku możliwości wykonania spirometrii: pacjent nie może mieć cech duszności, saturacja krwi tlenem (SpO<sub>2</sub>) mierzona pulsoksymetrem przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym musi wynosić minimum 94%,</p> <p>c) funkcja szpiku kostnego: morfologia krwi obwodowej,</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>6) ocena okulistyczna: badanie dna oka, a u dzieci współpracujących również badanie ostrości wzroku,</p> <p>7) ocena słuchu,</p> <p>8) badanie EEG,</p> <p>9) badania w kierunku zakażeń wirusowych: anty-HBV, anty-HCV, HIV,</p> <p>10) zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej (u dzieci, które nie miały wykonanej tomografii klatki piersiowej),</p> <p>11) ocena hormonów tarczycy,</p> <p>12) badanie układu immunologicznego (ocena stężenia immunoglobulin, ocena odporności komórkowej).</p> <p><b>D. Monitorowanie programu:</b></p>
---	--	---

		<ol style="list-style-type: none"><li>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”;</li><li>2) uzupełnianie przez lekarza prowadzącego danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li><li>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.</li><li>4) Zgłaszanie działań niepożądanych do Urzędu Rejestracji Leków i Produktów Leczniczych</li><li>5) zgłaszanie ciężkich działań niepożądanych (stopień 3 i 4 WHO CTC) do Zespołu Koordynującego ds. „Leczenia dinutuksymabem beta Pacjentów z Nerwiakiem Zarodkowym Współczulnym”.</li></ol>
--	--	--