

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
1. Kwalifikacja świadczeniobiorców do terapii 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. 2. Rodzaje programów A. Leczenie noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego (NBL) wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną zgodnie z obowiązującym protokołem A.1. Kryteria kwalifikacji - rozpoznanie nerwiaka zarodkowego współczulnego zgodnie z międzynarodowymi kryteriami <i>International Neuroblastoma Staging System</i> (INSS); - zakwalifikowanie choroby do grupy wysokiego ryzyka definiowanej jako: - stopień 2, 3, 4 i 4s wg. INSS z amplifikacją MYCN, niezależnie od wieku pacjenta w momencie rozpoznania lub	Dawkowanie: 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). Planowane jest podanie 5 cykli dinutuksymabu beta, w dawce kumulacyjnej 100 mg/m²/cykl, podawane wg schematu jak w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ze względu na obserwowane działania niepożądane, w celu ich minimalizacji wskazane jest podawanie dinutuksymabu beta we wlewie ciągłym trwającym 10 dni. 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	A. Leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego (NBL) wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną zgodnie z obowiązującym protokołem A.1. Badania przed kwalifikacją do immunoterapii - 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: - badania obrazowe lokalizacji guza pierwotnego oraz okolic sąsiednich (tj. badania obrazowe głowy, klatki piersiowej oraz jamy brzusznej i miednicy), - ocena wszystkich innych miejsc, w których stwierdzona była obecność NBL w momencie diagnozy, - 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),

b) stopień 4 wg INSS bez amplifikacji MYCN w wieku >12 miesięcy w momencie rozpoznania; 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; 4) wiek ≥ 12 miesięcy w momencie rozpoczęcia immunoterapii; 5) brak progresji choroby w jakimkolwiek etapie dotychczasowego leczenia; 6) prawidłowa funkcja narządów (zgodnie z wykazem badań niezbędnych przy kwalifikacji pacjentów do programu); 7) uzyskanie pisemnej zgody pacjenta i/lub przedstawiciela ustawowego na zastosowanie leczenia dinutuksymabem beta; 8) założony cewnik dostępu do żyły centralnej, w miarę możliwości dwukanałowy lub zgoda na jego założenie; 9) ujemne wyniki w kierunku zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) i wirusami zapalenia wątroby typu B i C (HBV i HCV); 10) 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. A.2. Kryteria wyłączenia z programu 1) rozległa przewlekła albo ostra 3 lub 4 stopnia choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD);	(IL-2), zgodnie z opisem w Charakterystyce Produktu Leczniczego. W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynującego, leczenie może być kontynuowane z zastosowaniem 50% dawki dinutuksymabu beta. Równolegle z zastosowaniem immunoterapii stosowane będzie leczenie kwasem 13-cis retinowym, zgodnie z obowiązującymi standardami leczenia NBL.	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 (SATO₂) mierzona pulsoksymetrem przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym musi wynosić minimum 94%, 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 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 klatki piersiowej w cyklach z interleukiną 2.
--	--	---

- 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

A.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 (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)/ 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,
 - 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

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 przerwania 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) 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 ≥ 3 stopnia WHO CTC, g) ból neuropatyczny w stopniu 4 WHO CTC nie odpowiadający na leczenie, h) choroba posurowicza ≥ 3 stopnia WHO CTC, i) toksyczności skórne ≥ 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		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) tylko w przypadku podejrzenia progresji lub wznowy choroby. 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
--	--	--

osiągniętej remisji (dopuszczalna jest obecność stabilnych zmian nowotworowych). B.1. Kryteria kwalifikacji 1) rozpoznanie nerwiaka zarodkowego współczulnego zgodnie z międzynarodowymi kryteriami <i>International Neuroblastoma Staging System</i> (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; 4) założony cewnik dostępu do żyły centralnej, w miarę możliwości dwukanałowy lub zgoda na jego założenie;		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 zbiórce 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 $> 500/\mu\text{l}$; 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, 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,
---	--	---

- 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);
- 7) klinicznie istotny, objawowy wysięk w opłucnej.

- 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 ≥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 (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) EKG w 8 i 11 dobie,
 - f) w przypadku wystąpienia poszerzenia źrenic z

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 przesłania 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):		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 mleczanowej (LDH) w surowicy krwi oraz stężeń katecholamin i ich metabolitów w dobowej zbiórce moczu;
---	--	---

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) kardiotosycyzność ≥3 stopnia WHO CTC, g) ból neuropatyczny w stopniu 4 WHO CTC nie odpowiadający na leczenie, h) choroba posurowicza ≥3 stopnia WHO CTC, i) toksyczności skórne ≥3 stopnia WHO CTC, j) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.		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 Lekniczych; 5) zgłaszanie ciężkich działań niepożądanych (stopień 3 i 4 WHO CTC) do Zespołu Koordynującego ds. „Leczenia dinutuksymabem beta Pacjentów z Nerwiakiem Zarodkowym Współczulnym”.
--	--	---