Załącznik B.110.

**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.   1. **Rodzaje programów**    1. **Leczenie noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego (NBL) wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną zgodnie z obowiązującym protokołem**       1. **Kryteria kwalifikacji**          1. rozpoznanie nerwiaka zarodkowego współczulnego zgodnie z międzynarodowymi kryteriami *International Neuroblastoma Staging System* (INSS);          2. zakwalifikowanie choroby do grupy wysokiego ryzyka definiowanej jako:             1. stopień 2, 3, 4 i 4s wg. INSS z amplifikacją MYCN, niezależnie od wieku pacjenta w momencie rozpoznania   lub   * + - * 1. stopień 4 wg INSS bez amplifikacji MYCN w wieku >12 miesięcy w momencie rozpoznania;       1. 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;       2. wiek ≥12 miesięcy w momencie rozpoczęcia immunoterapii;       3. brak progresji choroby w jakimkolwiek etapie dotychczasowego leczenia;       4. prawidłowa funkcja narządów (zgodnie z wykazem badań niezbędnych przy kwalifikacji pacjentów do programu);       5. uzyskanie pisemnej zgody pacjenta i/lub przedstawiciela ustawowego na zastosowanie leczenia dinutuksymabem beta;       6. założony cewnik dostępu do żyły centralnej, w miarę możliwości dwukanałowy lub zgoda na jego założenie;       7. ujemne wyniki w kierunku zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) i wirusami zapalenia wątroby typu B i C (HBV i HCV);       8. 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.   * + 1. **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.     2. **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.   * + 1. **Kryteria wykluczenia z udziału w programie**        1. bezwzględne wskazania do przerwania immunoterapii:           1. 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,           2. hipotensja w 3 i 4 stopniu WHO CTC występująca po ponownym podaniu leczenia, pomimo redukcji dawki leku,           3. zespół przesiąkania kapilar (CLS) w 4 stopniu WHO CTC występujący po ponownym podaniu leczenia, pomimo redukcji dawki leku,           4. wystąpienie wznowy lub progresji choroby,           5. brak zgody pacjenta i/lub przedstawicieli ustawowych na kontynuację leczenia,           6. 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):           1. hipotensja i/lub CLS w 3 i 4 stopniu WHO CTC,           2. hiponatremia objawowa, hiponatremia <125 mmol/l trwająca >48 godzin lub hiponatremia ciężka <120 mmol/l,           3. reakcja alergiczna w stopniu 4 WHO CTC (anafilaksja) lub 3 WHO CTC (skurcz oskrzeli),           4. długotrwała obwodowa neuropatia ruchowa 2 stopnia WHO CTC,           5. neuropatia obwodowa 3 stopnia,           6. kardiotoksyczność ≥3 stopnia WHO CTC,           7. ból neuropatyczny w stopniu 4 WHO CTC nie odpowiadający na leczenie,           8. choroba posurowicza ≥3 stopnia WHO CTC,           9. toksyczności skórne ≥3 stopnia WHO CTC,           10. nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.   1. **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).   * + 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;   * + - 1. założony cewnik dostępu do żyły centralnej, w miarę możliwości dwukanałowy lub zgoda na jego założenie;       2. brak progresji choroby w ocenie bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia immunoterapią;       3. prawidłowa funkcja narządów (zgodnie z wykazem badań niezbędnych przy kwalifikacji pacjentów do programu);       4. ujemne wyniki w kierunku zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) i wirusami zapalenia wątroby typu B i C (HBV i HCV);       5. uzyskanie pisemnej zgody pacjenta i/lub przedstawiciela ustawowego na zastosowanie leczenia;       6. 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.   * + 1. **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.     2. **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.   * + 1. **Kryteria wykluczenia z udziału w programie**        1. bezwzględne wskazania do przerwania immunoterapii:           1. 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,           2. hipotensja w 3 i 4 stopniu WHO CTC występująca po ponownym podaniu leczenia pomimo redukcji dawki leku,           3. zespół przesiąkania kapilar (CLS) w 4 stopniu WHO CTC występujący po ponownym podaniu leczenia pomimo redukcji dawki leku,           4. wystąpienie wznowy lub progresji choroby,           5. brak zgody pacjenta i/lub przedstawiciela ustawowego na kontynuację leczenia,           6. 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):           1. hipotensja i/lub CLS w 3 i 4 stopniu WHO CTC,           2. hiponatremia objawowa, hiponatremia <125 mmol/l trwająca >48 godzin lub hiponatremia ciężka <120 mmol/l,           3. reakcja alergiczna w stopniu 4 WHO CTC (anafilaksja) lub 3 WHO CTC (skurcz oskrzeli),           4. długotrwała obwodowa neuropatia ruchowa 2 stopnia WHO CTC,           5. neuropatia obwodowa 3 stopnia,           6. kardiotoksyczność ≥3 stopnia WHO CTC,           7. ból neuropatyczny w stopniu 4 WHO CTC nie odpowiadający na leczenie,           8. choroba posurowicza ≥3 stopnia WHO CTC,           9. toksyczności skórne ≥3 stopnia WHO CTC,           10. nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. | **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 (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. | * 1. **Leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego (NBL) wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną zgodnie z obowiązującym protokołem**      1. **Badania przed kwalifikacją do immunoterapii**         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:            1. badania obrazowe lokalizacji guza pierwotnego oraz okolic sąsiednich (tj. badania obrazowe głowy, klatki piersiowej oraz jamy brzusznej i miednicy),            2. ocena wszystkich innych miejsc, w których stwierdzona była obecność NBL w momencie diagnozy,            3. ocenę układu kostnego (scyntygrafia z użyciem MIBG, a w przypadku braku wychwytu tego znacznika w guzie pierwotnym we wstępnym badaniu, scyntygrafię kości z użyciem technetu lub badanie PET),            4. badania szpiku kostnego: biopsja i trepanobiopsja,            5. 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:            1. funkcja serca: echo serca (frakcja skurczowa ≥30%) oraz EKG,            2. 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%,            3. funkcja szpiku: prawidłowa – prawidłowa jest definiowana jako: ANC >500/ul; stabilna liczba płytek >20.000/ul oraz Hb >8.0 g/dl; w przypadku płytek i hemoglobiny nie jest wykluczone przetaczanie preparatów krwiopochodnych,            4. funkcja wątroby: oznaczenie aktywności ALT oraz AST i stężenia bilirubiny,            5. 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. **b**adanie EEG,            9. badania w kierunku zakażeń wirusowych: anty-HBV, anty-HCV, HIV,            10. zdjęcie klatki piersiowej w cyklach z interleukiną 2.      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:            1. odpowiednia saturacja krwi (SpO2) mierzona pulsoksymetrem - >94% podczas oddychania powietrzem atmosferycznym; przy oddychaniu powietrzem,            2. odpowiednia czynność szpiku kostnego: bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych ≥500/µl, liczba płytek krwi ≥20 000/µl, hemoglobina >8,0 g/dl, niewykluczone jest podawanie preparatów krwiopodobnych,            3. odpowiednia czynność wątroby: aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT)/ aminotrasferazy asparaginianowej (AspAT) <5 razy górna granica normy,            4. odpowiednia czynność nerek;         2. badania obowiązkowe w trakcie cyklu immunoterapii (pierwszy dzień podania dinutuksymabu beta to 1. dzień cyklu):            1. morfologia krwi: 1, 8 i 11 doba,            2. badania biochemiczne: 1, 8 i 11 doba,            3. CRP: 1, 8 i 11 doba,            4. układ krzepnięcia: 1 doba,            5. zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej w 1. dobie w cyklach z interleukiną-2,            6. EKG w 1 i 11 dobie,            7. 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:            1. badania obrazowe lokalizacji guza pierwotnego i ewentualnych miejsc przerzutów możliwych do oceny w badaniach obrazowych,            2. ocena cytologiczna szpiku kostnego,            3. oznaczenie markerów nowotworowych (katecholaminy, NSE, LDH),            4. 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.   2. **Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego**      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:            1. badania obrazowe lokalizacji guza pierwotnego oraz okolic sąsiednich (tj. badania obrazowe głowy, klatki piersiowej oraz jamy brzusznej i miednicy),            2. wszystkich innych miejsc, w których stwierdzona była obecność NBL w momencie diagnozy,            3. ocena układu kostnego (scyntygrafia z użyciem MIBG, a w przypadku braku wychwytu tego znacznika w guzie pierwotnym we wstępnym badaniu, scyntygrafię kości z użyciem technetu lub PET),            4. badania szpiku kostnego: biopsja i trepanobiopsja,            5. 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:            1. funkcja serca: echo serca (frakcja skurczowa ≥30%) oraz EKG,            2. 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%,            3. funkcja szpiku: prawidłowa – prawidłowa jest definiowana jako: ANC >500/ul; stabilna liczba płytek >20.000/ul oraz Hb >8.0 g/dl; w przypadku płytek i hemoglobiny nie jest wykluczone przetaczanie preparatów krwiopochodnych,            4. funkcja wątroby: oznaczenie aktywności ALT oraz AST i stężenia bilirubiny,            5. 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 w cyklach z interleukiną 2.      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:            1. odpowiednia saturacja krwi tlenem (SpO2) mierzona pulsoksymetrem ->94% podczas oddychania powietrzem atmosferycznym,            2. odpowiednia czynność szpiku kostnego: bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych ≥500/µl, liczba płytek krwi ≥20 000/µl, hemoglobina >8,0 g/dl,            3. odpowiednia czynność wątroby: aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT)/ aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) <5 razy górna granica normy,            4. odpowiednia czynność nerek;         2. badania obowiązkowe w trakcie cyklu immunoterapii (pierwszy dzień podania dinutuksymabu beta to 1. dzień cyklu):            1. morfologia krwi: 1, 8 i 11 doba,            2. badania biochemiczne: 1, 8 i 11 doba,            3. CRP: 1, 8 i 11 doba,            4. układ krzepnięcia: 1 doba,            5. EKG w 8 i 11 dobie,            6. 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:            1. badania obrazowe lokalizacji guza pierwotnego i ewentualnych miejsc przerzutów możliwych do oceny w badaniach obrazowych,            2. ocena cytologiczna szpiku kostnego,            3. oznaczenie markerów nowotworowych (katecholaminy, NSE, LDH),            4. 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).   3. **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, scyntygrafię 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;        5. ocena funkcji narządów:           1. funkcja serca: echo serca (frakcja skurczowa ≥30%) oraz EKG,           2. 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%,           3. funkcja szpiku kostnego: morfologia krwi obwodowej,           4. funkcja wątroby: oznaczenie aktywności ALT oraz AST i stężenia bilirubiny,           5. 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).   4. **Monitorowanie efektów leczenia po zakończeniu immunoterapii** Co 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii przez okres 5 lat informacja o progresji lub wznowie choroby.   5. **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”. |