



Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, sierpień 2018

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<p>Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345792</p>		
<p>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>EUSA Pharma (UK) Limited Breakspear Park, Breakspear Way, Hemel Hempstead HP2 4TZ Wielka Brytania</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU.	7
STRESZCZENIE	8
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	13
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	14
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	18
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO	19
2.3. ROZPOZNANIE NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO I OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA	21
2.4. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, ROKOWANIA I POWIKŁANIA.....	31
2.5. CEL I METODY LECZENIA NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO W POLSCE	42
2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>).....	48
2.7. EPIDEMIOLOGIA NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO I OBCIĄŻENIE CHOROBA.....	54
2.8. NERWIAK ZARODKOWY WSPÓŁCZULNY JAKO CHOROBA ULTRARZADKA.....	61
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	62
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	65
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU) 65	
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	67
6. WYBÓR POPULACJI DOCELOWEJ I LICZEBNOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	70
7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO	71
7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	71
7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	72
8. BIBLIOGRAFIA	75
9. SPIS TABEL.....	80
10. ANEKS	82
10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA®	82
10.2. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMIT	90

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
13-cis-RA	ang. <i>13-cis-retinoic acid</i> ; Kwas 13-cis-retinowy; izotretynoina
aCGH	ang. <i>Array Comparative Genomic Hybridization</i> ; Porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy
ADCC	ang. <i>Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity</i> ; Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał
ALK	ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i> ; Gen kinazy anaplastycznego chłoniaka
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
ATP	ang. <i>adenosine triphosphate</i> ; Adenozyno-5-trifosforan
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd.	Brak danych
BuMel	Chemioterapia złożona z busulfanu i melfalanu
CDC	ang. <i>Complement-dependent cytotoxicity</i> ; Cytotoksyczność zależna od dopełniacza
CEM	Chemioterapia złożona z karboplatyny, etopozydu i melfalanu
cGVHD	ang. <i>Chronic Graft Versus Host Disease</i> ; Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
CHO	ang. <i>Chinese hamster ovary cells</i> ; Komórki jajnika chomika chińskiego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLS	ang. <i>Capillary leak syndrome</i> ; Zespół przesiąkania kapilar
COJEC	Chemioterapia składająca się z cisplatyny (C), winkrystyny (O), karboplatyny (C), etopozydu (E) i cyklofosfamidu (C)
COMP	ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej
CR	ang. <i>Complete response</i> ; Odpowiedź całkowita
CTC	ang. <i>Common Toxicity Criteria</i>
DNA	ang. <i>Deoxyribonucleic acid</i> ; Kwas deoksyrybonukleinowy
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EFS	ang. <i>Event Free Survival</i> ; Czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FISH	ang. <i>Fluorescent in situ hybridization</i> ; Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ
GD2	ang. <i>Disialoganglioside 2</i> ; Disialogangliozyd 2
GNB	Ganglioneuroblastoma
GM-CSF	ang. <i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i> ;

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HBV	ang. <i>Hepatitis B virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu B
HIV	ang. <i>Human immunodeficiency virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
ICE	Chemioterapia złożona z ifosfamidu, karboplatyny, etopozydu
IDFR	ang. <i>Image defined risk factor</i> ; Czynnik ryzyka w badaniach obrazowych
IL-2	ang. <i>Interleukin-2</i> ; Interleukina-2 (aldesleukina-2)
I-MIBG ^{123/131}	ang. <i>Iodine^{123/131} metaiodobenzylguanidine</i> ; Metajodoguanidyna znakowana jodem ^{123/131}
INPC	ang. <i>International Neuroblastoma Pathology Committee</i> ; Międzynarodowy Komitet ds. Patologii Neuroblastomy
INRC	ang. <i>International Neuroblastoma Response Criteria</i> ; Międzynarodowe kryteria odpowiedzi w neuroblastomie
INRG	ang. <i>International Neuroblastoma Risk Group</i> ; Międzynarodowa Grupy ds. Oceny Grup Ryzyka w Neuroblastoma
INSS	ang. <i>International Neuroblastoma Staging System</i> ; Międzynarodowa Klasyfikacja Oceny Stopnia Zaawansowania Neuroblastoma
INRGSS	ang. <i>International Neuroblastoma Risk Group Stage System</i> ; System Międzynarodowej Grupy ds. Oceny Grup Ryzyka w Neuroblastoma
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
G-Ba	niem. <i>Der Gemeinsame Bundesausschuss</i> ; Niemiecka agencja oceny technologii medycznych
GBN	Ganglioneuroblastoma
GN	Ganglioneuroma
Gy	Grej
HRQL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> ; Jakość życia związana ze zdrowiem
HUI	ang. <i>Health Utility Index</i> ; Indeks użyteczności zdrowia
HVA	ang. <i>Homovanillic acid</i> ; Kwas homowanilinowy
LDH	ang. <i>Lactate dehydrogenase</i> ; Dehydrogenaza mleczanowa
MIBG	ang. <i>metaiodobenzylguanidine</i> ; Metajodoguanidyna
MKI	ang. <i>Mitosis-karyorrhexis index</i> ; Indeks mitotyczno-kariokinetyczny
MLPA	ang. <i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i> ; Multipleksowa amplifikacja połączonych działaniem ligazy sond molekularnych
MR	ang. <i>Nuclear magnetic resonance</i> ; Magnetyczny rezonans jądrowy
MR	ang. <i>Mixed response</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Mieszana odpowiedź na leczenie
MRI	ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> ; Obrazowanie metoda magnetycznego rezonansu jądrowego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBL	ang. <i>Neuroblastoma</i> ; Nerwiak zarodkowy współczulny ; neuroblastoma
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut dla Zdrowia i Jakości Klinicznej
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health Service</i> ; Narodowa Służba Zdrowia
NR	ang. <i>No response</i> ; Brak odpowiedzi na leczenie
NSE	ang. <i>Neuron specific enolase</i> ; Enolaza neurospecyficzna
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Całkowity czas przeżycia
PACE	Chemioterapia złożona z cisplatyny, doksorubicyny, cyklofosfamidu, tenipozydu
PD	ang. <i>Progressive disease</i> ; Progresja choroby
PedsQL	ang. <i>Pediatric Quality of Life</i> ; Pediatryczny Kwestionariusz Jakości Życia
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
PR	ang. <i>Partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
RK	Rada Konsultacyjna
RP	Rada Przejrzystości
RTG	Badanie rentgenowskie
QoL	ang. <i>Quality of Life</i> ; Jakość życia
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SD	ang. <i>standard deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TK	Tomografia komputerowa
TrkA	ang. <i>Tropomyosin receptor kinase A</i> ; Kinaza receptora tropomyozyny a
TVD	Chemioterapia składająca się z topotekanu (T), winkrystyny (V) i doksorubicyny (D)
USG	Ultrasonografia
VGPR	ang. <i>Very good partial response</i> ; Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie
VMA	Kwas wanilinomigdałowy

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym



ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU.

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [51]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do dinutuksymabu beta (produkt leczniczy Qarziba[®], koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.

Dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Qarziba[®] w ramach proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)” [46].

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią pacjenci w wieku 12 miesięcy i starsi, z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym;

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie dinutuksymabu beta w formie koncentratu (4,5 mg/ml) do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Qarziba[®]) zgodnie ze schematem i dawkowaniem zawartym w programie lekowym, z/lub bez IL-2, dodanym do standardowej opieki (kwasu 13-cis-retinowego);

(C) komparator (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu) stanowi brak immunoterapii stosowanej obok standardowej opieki (kwasu 13-cis-retinowego);

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń [EFS, ang. *event free survival*]); całkowity czas przeżycia [OS, ang. *overall survival*]; częstość występowania progresji/nawrotów choroby; ryzyko zgonu z powodu progresji choroby, ryzyko zgonu z powodu infekcji lub innych powodów; ryzyko zgonu; odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie obrazowania metodą magnetycznego rezonansu jądrowego [MRI] scyntygrafii metajodoguanidyną [MIBG] oraz analizy szpiku kostnego; jakość życia; oraz punkty końcowe dotyczące profilu bezpieczeństwa (poszczególne działania/zdarzenia niepożądane – ogółem, ciężkie, poważne; działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych; wystąpienie reakcji związanych z infuzją, nasilenie bólu oceniane na podstawie zużycia środków przeciwbólowych; toksyczność terapii).

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Nerwiak zarodkowy współczulny (nerwiak zarodkowy, zwojak zarodkowy współczulny, nerwiak płodowy, neuroblastoma; NBL) jest nowotworem złośliwym, o niepoznanej do końca etiologii, wywodzącym się z komórek listewki nerwowej (neuroblastów). Szczyt zachorowania na nerwiaka zarodkowego współczulnego przypada na 2. rok życia, natomiast 90% przypadków notuje się u dzieci do 5. roku życia [3], [11]. Umiejscowienie guza pierwotnego jest różne, w zależności od pochodzenia i sposobu migracji komórek neuroblastycznych w czasie rozwoju płodowego; najczęściej jest to okolica zaotrzewnowa jamy brzusznej (60–80%), tylne śródpiersie (15%), szyja (2–5%), miednica (2–5%) [57]. Objawy choroby w dużej mierze zależą od umiejscowienia ogniska pierwotnego, którym może być szyja, odcinek klatki piersiowej, jama brzuszna, miednica czy okolica przykręgosłupowa jak również mogą być związane z nadmiernym wydzielaniem amin katecholowych bądź jelitowego hormonu wazoaktywnego

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym



[3], [11]. Nerwiakowi zarodkowemu współczulnemu towarzyszą najczęściej niespecyficzne objawy, które utrudniają i opóźniają postawienie właściwej diagnozy, np. sennaść, brak łaknienia, ubytek masy ciała, ból brzucha, podwyższona temperatura ciała, powiększenie węzłów chłonnych, błądność, łatwe siniaczenie ciała, osłabienie czy drażliwość [3], [11]. Z tego też powodu w momencie postawienia rozpoznania neuroblastomy, u wielu pacjentów choroba jest często zaawansowana.

Przebieg kliniczny nerwiaka zarodkowego współczulnego jest bardzo zróżnicowany; zależy między innymi od wieku dziecka, stopnia zaawansowania choroby, lokalizacji ogniska pierwotnego i przerzutów, jak również cech biologicznych guza [58]. Do niekorzystnych czynników prognostycznych należy: amplifikacja genu MYCN, delecja krótkiego ramienia chromosomu 1, naddatek długiego ramienia chromosomu 17, diploidalny lub prawie diploidalny indeks DNA, obecność czynników ryzyka zdefiniowanych w badaniach obrazowych (IDFR), obecność przerzutów, niski stopień zróżnicowania komórek guza czy wysoki indeks mitotyczno-kariokinetyczny guza [11].

Aktualnie pacjenci ze zdiagnozowanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym, zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami Międzynarodowej Grupy ds. Oceny Grup Ryzyka w Neuroblastoma (ang. *International Neuroblastoma Risk Group*; INRG), klasyfikowani są do jednej z czterech różnych grup ryzyka: wysokiego, średniego, niskiego oraz bardzo niskiego, w zależności od przewidywanego 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, ang. *Event free survival*); 5-letni EFS w tym systemie wynosi w przybliżeniu: >85% dla bardzo niskiego ryzyka, 75-85% dla niskiego, 50-75% dla średniego, natomiast <50% wysokiego [33], [37].

Pomimo postępu medycyny poczynionego w onkologii wyniki leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego są wciąż niezadowolające. W Polsce 5-letni EFS w przypadku pacjentów powyżej 1 roku życia, w 1, 2 i 3 stopniu zaawansowania, wynosił odpowiednio 100%, 86,3% oraz 64,5%, natomiast dla 4 stopnia zaawansowania zaledwie 27%. W grupie pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, pomimo stosowania intensywnych programów chemioterapii, leczenia operacyjnego i przeszczepów komórek krwiotwórczych rokowanie jest wciąż niepomyślne i jedynie 1/3 chorych ma szansę na długie przeżycie [6]. Nawet 25,75% w ogólnej populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym doświadcza progresji/nawrotu neuroblastomy: mediana czasu do nawrotu choroby wynosi średnio 13,2 miesiąca, natomiast 5-letni OS od momentu wznowy zaledwie 20%, co oznacza, że szybszy nawrót choroby wiąże się z większym ryzykiem zgonu [34]. **Biorąc pod uwagę szczególnie niekorzystne rokowanie w przypadku pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka oraz nawrotowym/opornym na leczenie, istnieje silna potrzeba wprowadzenia i stosowania terapii, która zwiększałaby szansę na uzyskanie długotrwałej remisji choroby oraz poprawienie przeżywalności w tych grupach pacjentów.**

Celem leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego jest uzyskanie i podtrzymanie remisji choroby, jak również maksymalne wydłużenie życia pacjenta. W zależności od grupy ryzyka (niska, pośrednia, wysoka) rekomendowane są różne schematy leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego. Ponadto przy wyborze terapii brany jest pod uwagę wiek w momencie diagnozy, obecność przerzutów, możliwość operacyjnego usunięcia guza pierwotnego oraz obecność parametrów związanych z chorobą wysokiego ryzyka. W przypadku nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka standardowe postępowanie terapeutyczne jest złożone i obejmuje trzy fazy: indukcję remisji (chemioterapia indukcyjna), konsolidację remisji (chemioterapia mieloablacyjna, chirurgiczna resekcja guza (o ile jest to możliwe)), radioterapię, przeszczep komórek macierzystych oraz leczenie podtrzymujące (terapia różnicująca kwasem 13-cis-retinowym oraz immunoterapia przeciwciałami anti-GD2 oraz ewentualnie interleukiną-2 w celu wyeliminowania choroby resztkowej) [37].

W zależności od momentu leczenia, w którym wystąpi wznowa, postępowanie terapeutyczne obejmuje zazwyczaj intensywniejszą chemioterapię z zastosowaniem innych leków niż dotychczasowe [3], [4].

Terapia neuroblastomy wysokiego ryzyka uchodzi za jedną z najtrudniejszych, biorąc pod uwagę wszystkie nowotwory. Wszystkie etapy leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka trwają łącznie około 1 roku, natomiast w przypadku opornego na leczenie/nawrotowego - od kilku miesięcy do kilku lat (z przerwami w okresie remisji) [78]. Poszczególne etapy terapii wiążą się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych/toksyczności [37], [49] oraz wymagają długotrwałych pobytów w szpitalu i licznych badań diagnostycznych [78]. Przekłada się to na duże obciążenie psychiczne, ekonomiczne, społeczne, zarówno pacjentów jak i ich rodzin [56], [78]. Diagnoza neuroblastomy u dziecka przeraża i przytłacza rodziców oraz często wymusza zmianę planów życiowych [82]. Terapia przeciwnowotworowa wymaga regularnych i stałych pobytów w szpitalu, bądź leczenia ambulatoryjnego, co w znacznym stopniu wymusza reorganizację systemu pracy rodziców/opiekunów i powoduje trudności finansowe. Częste hospitalizacje i stan zdrowia pacjentów znacznie ograniczają możliwości edukacyjne pacjentów, a brak kontaktów z rówieśnikami negatywnie odbija się na rozwoju społecznym chorych w wieku szkolnym [78].

Co roku w Polsce odnotowuje się około 70 nowych przypadków zachorowań na neuroblastomę, a szacowana liczba aktualnie żyjących chorych ze zdiagnozowanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wynosi 607 osób. **Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z nerwiakiem zarodkowym w Polsce, analizowaną jednostką chorobową można zakwalifikować do grona chorób ultraradkich.**

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie dinutuksymabu beta (produkt leczniczy Qarziba®) w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 - M9500/3)”. [REDACTED]

Dinutuksymab beta jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, swoiście skierowanym przeciw ugrupowaniu węglowodanowemu disialogangliozydu 2 (GD2), który charakteryzuje się dużą ekspresją na powierzchni komórek nerwiaka zarodkowego. W warunkach *in vitro* dinutuksymab beta łączy się z komórkami linii nerwiaka zarodkowego, o których wiadomo, że wykazują ekspresję GD2 i powoduje on zarówno cytotoksyczność zależną od dopełniacza (CDC), jak i cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ADCC). W obecności ludzkich komórek efektorowych, w tym jądrzastych komórek krwi obwodowej i granulocytów od zdrowych dawców ludzkich, dinutuksymab beta pośredniczył w niszczeniu linii komórkowych nerwiaka zarodkowego i czerniaka w sposób zależny od dawki [12]. Aktualnie dinutuksymab beta (ch14.18/CHO; produkt leczniczy Qarziba®) jest jedynym dopuszczonym do obrotu na terenie Unii Europejskiej przeciwciałem anti-GD2 w leczeniu neuroblastomy wysokiego ryzyka [12], [13]. Poprzednia forma immunoterapii anti-GD2 (dinutuksymab, produkt leczniczy Unituxin®, ch14.18/SP2/0), zarejestrowana w Europie, została wycofana z rynku na prośbę producenta w marcu 2017 r. z powodu krótko- i średnioterminowej niezdolności do dostarczenia Unituxinu® w ilościach wystarczających do sprostania globalnym wymaganiom [86].

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym



Biorąc pod uwagę mechanizm działania, dinutuksymab beta można uznać za lek przełomowy w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego, oraz odpowiadający na niezaspokojone potrzeby pacjentów w zakresie poprawy szansy na długotrwałe przeżycie.

Oceniany produkt leczniczy Qarziba® (dinutuksymab beta, dawniej Dinutuximab beta EUSA®, Dinutuximab beta Apeiron®) otrzymał w 2012 roku status leku sierocznego nadany przez Komitet ds. Leków Sieroczych Unii Europejskiej (EU/3/12/1062) [14], jak również w Stanach Zjednoczonych [21]. Decyzją Komitetu ds. Leków Sieroczych Unii Europejskiej w maju 2017 roku status leku sierocznego dla dinutuksymabu beta został podtrzymany, a ponadto produkt leczniczy Qarziba® otrzymał patent w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego na okres 10 lat (do roku 2027) [15], [16]. **Mając na uwadze długotrwałe, wyniszczający, zagrażający życiu charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych z nerwiakiem zarodkowym współczulnym, produkt leczniczy Qarziba® można zaklasyfikować jako mający szczególne znaczenie dla systemu ochrony zdrowia.**

Wytyczne praktyki klinicznej opublikowane po roku 2010 [2], [8], [41], [48], [87], **w tym również polskie [3]** rekomendują stosowanie wieloetapowego leczenia nerwiaka zarodkowego **współczulnego**, zaklasyfikowanego do grupy wysokiego ryzyka, **składającego się z:** chemioterapii indukcyjnej (COJEC lub TVD) [2], [3], [8], [41], [48], [87], chirurgicznej resekcji guza pierwotnego [2], [3], [41], [87], chemioterapii mieloablacyjnej z późniejszym przeszczepem komórek macierzystych [2], [3], [8], [41], [48], [87], radioterapii miejsca lokalizacji guza pierwotnego [2], [3], [8], [41], [48], [87]. **Po zakończeniu wymienionych etapów leczenia, pacjenci powinni otrzymać terapię podtrzymującą, której celem jest leczenie potencjalnej choroby resztkowej. Zalecany schemat terapeutyczny w przypadku leczenia choroby resztkowej składa się z leczenia różnicującego – kwasu 13-cis-retinowego (13-cis-RA) oraz immunoterapii przeciwciałami anti-GD2 [3], [41], [2], [48], [87], wraz z IL-2 [3], [41], [2], [48].**

W przypadku nerwiaka zarodkowego współczulnego nawrotowego/opornego wytyczne praktyki klinicznej nie wskazują jednoznacznego schematu postępowania [2], [3], [8], [48], a leczenie jest dobierane indywidualnie, w zależności od potrzeb pacjenta i preferencji ośrodka [68].

W zależności od momentu, w którym nastąpił nawrót choroby można stosować dodatkową chemioterapię lekami innymi niż dotychczas podawane [2], [3], [8], [48] (np. cyklofosfamid z topotekaniem lub irinotekaniem w skojarzeniu z temozolomidem [48], temozolomidu w skojarzeniu z irinotekaniem i **dinutuksymabem** [41]), I-mIBG [8], [41], [48], **dodatkową radioterapię** [2], [48], kolejny przeszczep komórek macierzystych [41], u pacjentów z mutacjami ALK – krizotylib lub inny inhibitor ALK (kinazy anaplastycznego chłoniaka) [41]. W sytuacji wystąpienia nawrotu nerwiaka zarodkowego współczulnego z przerzutami (zaklasyfikowanego pierwotnie do niskiego lub średniego ryzyka) **należy zastosować schemat leczenia podobny jak w neuroblastomie wysokiego ryzyka [41].**

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na chemioterapię indukcyjną (nerwiak zarodkowy współczulny wysokiego ryzyka oporny na leczenie) przed pobraniem komórek krwiotwórczych i operacyjnym usunięciem pierwotnego guza, zalecane jest przeprowadzenie dodatkowo 2-4 cykli chemioterapii **składającej się z topotekanu, winkrystyny i doksorubicyny (TVD) [3].**

Biorąc pod uwagę międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej, opinię eksperta oraz aktualnie stosowaną praktykę kliniczną w Polsce, **dinutuksymab beta powinien być stosowany jako produkt dodany** (ang. „add on”) do standardowej opieki (kwasu 13-cis-retinowego) w ocenianym wskazaniu. Nie ma więc alternatywnej technologii medycznej, która mogłaby zostać zastąpiona przez **dinutuksymab beta**, w związku z czym za odpowiedni komparator dla wnioskowanej interwencji podawanej z/lub bez IL-2, dodanej do standardowej opieki (wraz z kwasem 13-cis-retinowym) uznano brak zastosowania immunoterapii w trakcie podawania standardowej opieki.

Dnia 16 marca 2018 roku AOTMIT opublikowała pozytywną opinię Prezesa Agencji w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych dinutuksymabu beta we wskazaniu obejmującym nerwiaka zarodkowego współczulnego (ICD-10: C47.9) u pacjentów pediatrycznych, z wysokim ryzykiem wznowy choroby, pod warunkiem wykorzystania dostępnych opcji terapeutycznych tj. powtórnego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, terapii retinoidami oraz terapii radioaktywnym jodem lub przeciwwskazań do zastosowania alternatywnych metod leczenia [85].

Francuska agencja HAS wydała pozytywną opinię odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu dinutuksymab beta w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, natomiast nie rekomenduje stosowania analizowanej opcji terapeutycznej w populacji z nawrotową lub oporną na leczenie postacią choroby [72]. Niemiecka agencja G-Ba odstąpiła od standardowej oceny korzyści ze względu na niewielki przewidywany wpływ dinutuksymabu beta na budżet [73]. Brytyjska agencja NICE rekomenduje stosowanie dinutuksymabu beta jako opcji terapeutycznej u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, w wieku 12 miesięcy i starszych, z co najmniej częściową odpowiedzią po chemioterapii indukcyjnej, po terapii mieloablacyjnej i przeszczepie komórek macierzystych w przypadku, gdy chorzy nie otrzymywali wcześniej immunoterapii anty-GD2, a producent zapewni dostęp do dinutuksymabu beta na ustalonych warunkach [69]. W oparciu o opinię wydaną przez NICE, walijska agencja AWMSG aktualnie przygotowuje własne stanowisko w analizowanym wskazaniu [71]. Do szkockiej agencji SMC został złożony wniosek dotyczący dinutuksymabu beta i procedura oceny leku jest obecnie w toku [70].

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Zamawiającego produkt leczniczy Qarziba® (dinutuksymab beta) jest aktualnie (sierpień 2018) refundowany w następujących krajach Unii Europejskiej: Niemczech, Austrii, Szwecji i Holandii oraz we Włoszech.

Obecnie produkt leczniczy Qarziba® nie jest finansowany ze środków publicznych i nie stanowi składnika żadnego świadczenia gwarantowanego w Polsce [44].

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do dinutuksymabu beta (produkt leczniczy Qarziba®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w leczeniu pacjentów (w wieku 12 miesięcy i starszych) z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w ramach proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 - M9500/3)” [46].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to określenie najbardziej optymalnego sposobu refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Qarziba®.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Qarziba®, dinutuksymab beta, w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji) z punktu widzenia farmakologicznego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych;
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu;

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym



Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym



	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]



2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Nerwiak zarodkowy współczulny (nerwiak zarodkowy, zwojak zarodkowy współczulny, nerwiak płodowy, neuroblastoma; NBL) jest nowotworem złośliwym, o niepoznanej do końca etiologii wywodzącym się z komórek listewki nerwowej (neuroblastów). Szczyt zachorowania na nerwiaka zarodkowego współczulnego przypada na 2. rok życia, natomiast 90% przypadków notuje się u dzieci do 5. roku życia [3], [11]. Przebieg kliniczny nerwiaka zarodkowego współczulnego jest bardzo zróżnicowany; zależy między innymi od wieku dziecka, stopnia zaawansowania choroby, lokalizacji ogniska pierwotnego i przerzutów, jak również cech biologicznych guza [58]. Umieszczenie guza pierwotnego jest różne, w zależności od pochodzenia i sposobu migracji komórek neuroblastycznych w czasie rozwoju płodowego; najczęściej jest to okolica zaotrzewnowa jamy brzusznej (60–80%), tylne śródpiersie (15%), szyja (2–5%), miednica (2–5%) [57]. Nerwiakowi zarodkowemu współczulnemu mogą towarzyszyć niespecyficzne objawy np. senność, brak łaknienia, ubytek masy ciała, ból brzucha, podwyższona temperatura ciała, powiększenie węzłów chłonnych, bledność, łatwe siniaczenie ciała, osłabienie czy drażliwość, co znacznie utrudnia i opóźnia właściwe rozpoznanie [3], [11]. Z tego też powodu, u wielu pacjentów w momencie diagnozy choroba jest już zaawansowana.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym



Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje nerwiaka zarodkowego współczulnego pod kodem ICD-10 C47.9 [26] Nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego według ww. klasyfikacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Klasyfikacja nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [26], [46].

Kod	Nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego (C47)
C47.0	Nowotwór złośliwy (nerwy obwodowe głowy, twarzy, szyi)
C47.1	Nowotwór złośliwy (nerwy obwodowe kończyny górnej łącznie z barkiem)
C47.2	Nowotwór złośliwy (nerwy obwodowe kończyny dolnej łącznie z biodrem)
C47.3	Nowotwór złośliwy (nerwy obwodowe klatki piersiowej)
C47.4	Nowotwór złośliwy (nerwy obwodowe podbrzusza)
C47.5	Nowotwór złośliwy (nerwy obwodowe miednicy)
C47.6	Nowotwór złośliwy (nerwy obwodowe tułowia, nieokreślone)
C47.8	Nowotwór złośliwy (zmiana przekraczająca granice nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego)
C47.9	Nowotwór złośliwy (nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone); typ M9500/3

Aktualnie, pacjenci ze zdiagnozowanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym, zgodnie ze zmodyfikowaną skalą Międzynarodowej Grupy ds. Oceny Grup Ryzyka w Neuroblastoma (ang. *International Neuroblastoma Risk Group*), klasyfikowani są do jednej z czterech różnych grup ryzyka: wysokiego, średniego, niskiego oraz bardzo niskiego. Przewidywany czas 5-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (EFS, ang. *Event free survival*) w systemie INRGSS wynosi w przybliżeniu: >85% dla bardzo niskiego ryzyka, 75-85% dla niskiego, 50-75% dla średniego, natomiast <50% wysokiego [5], [37]. W zależności od grupy ryzyka rekomendowane są różne schematy leczenia nerwiaka zarodkowego. Ponadto przy wyborze terapii brany jest pod uwagę wiek w momencie diagnozy, obecność przerzutów, możliwość operacyjnego usunięcia guza pierwotnego oraz obecność parametrów związanych z chorobą wysokiego ryzyka. Pomimo intensywnego leczenia aż 25,75% spośród ogólnej pacjentów z neuroblastomą doświadcza progresji/nawrotu choroby, co wiąże się z niekorzystnym rokowaniem [34].

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓLCZULNEGO

Przyczyny rozwoju nerwiaka zarodkowego współczulnego nie zostały jak dotąd dokładnie poznane [3], [11]. Nerwiak zarodkowy współczulny wywodzi się z komórek grzebienia nerwowego, z których powstaje rdzeń nadnerczy i współczulny układ nerwowy. Z uwagi na to, że większość przypadków notuje się u małych dzieci, rozwój tego nowotworu jest prawdopodobnie wynikiem procesów zachodzących w okresie pre- i perinatalnym. Zaobserwowano, że na zwiększenie ryzyka wystąpienia neuroblastomy wpływają: wcześniejsze poronienia u matki w wywiadzie, przyjmowanie leków w czasie

cięży czy niższe od prawidłowych wymiary dziecka w zależności od wieku ciążowego [30]. Spożywanie alkoholu przez matkę w czasie ciąży zaburza prawidłowy rozwój komórek nerwowych, co może przyczyniać się do wzrostu ryzyka wystąpienia nerwiaka zarodkowego współczulnego u potomstwa [54], [25].

Wykazano również związek pomiędzy narażeniem zawodowym matki na następujące czynniki chemiczne czy fizyczne:

- węglowodory, takie jak olej napędowy, lakiery, terpentynę czy pył drzewny, cynę [19];
- źródła emitujące promieniowanie o częstotliwości radiowej [20];

a zwiększoną częstością występowania nerwiaka zarodkowego współczulnego u dziecka.

Należy mieć jednak na uwadze, że rzadkie występowanie tej jednostki chorobowej dodatkowo utrudnia określenie jednoznacznego związku pomiędzy ekspozycją w okresie prenatalnym i perinatalnym na czynniki chemiczne czy środowiskowe, a zachorowaniem [25].

Przyczyną zachorowania na nerwiaka zarodkowego współczulnego mogą być predyspozycje genetyczne; u około 1% do 2% pacjentów z tą jednostką chorobową notowano podobne przypadki w rodzinie. Wśród takich pacjentów nowotwór ujawnia się często w młodszym wieku (ok. 9 miesiąc życia przy zdiagnozowaniu) i możliwe jest wystąpienie choroby pierwotnie wieloogniskowej nawet u 20%-25% chorych [11], [33]. Pacjentów z rodzinie występującą neuroblastomą charakteryzuje zróżnicowany przebieg kliniczny, podobnie jak u pacjentów ze sporadycznym guzem [33].

W komórkach nerwiaka zarodkowego współczulnego obecne są liczne nieprawidłowości cytogenetyczne, których rodzaj ma wpływ na przebieg choroby i rokowanie. Do najczęściej obserwowanych zaburzeń cytogenetycznych/molekularnych należą:

- delecja krótkiego ramienia chromosomu 1 (1p); występuje w 25-35% przypadków nerwiaka zarodkowego współczulnego i jest uważana za niekorzystny czynnik prognostyczny;
- utrata heterozygotyczności długiego ramienia chromosomu 14 (14q); występuje w 25-50% przypadków nerwiaka zarodkowego współczulnego i nie wiąże się ze złą prognozą;
- nadmiar 1-3 kopii długiego ramienia chromosomu 17 (17q), zazwyczaj w wyniku niezbalansowanej translokacji z chromosomem 1 lub 11; jest uważany za niekorzystny czynnik prognostyczny;
- ploidia DNA – zawartość DNA w komórkach nerwiaka zarodkowego współczulnego ma znaczenie prognostyczne szczególnie w przypadku pacjentów poniżej 2. roku życia – w tej grupie wiekowej triploidalna liczba chromosomów (3n) związana jest z korzystniejszym rokowaniem niż diploidalna (2n) czy tetraploidalna liczba chromosomów (4n);

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzialnością na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym



- amplifikacja onkogenu MYCN; występuje w około 25% przypadków nerwiaka zarodkowego współczulnego; przy czym w około 30% przypadków z zaawansowaną chorobą i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem;
- mutacja genu kinazy anaplastycznego chłoniaka (ALK; ang. *Anaplastic Lymphoma Kinase*) [3], [11], [33], [35].

Ponadto w komórkach nerwiaka zarodkowego współczulnego często stwierdza się wysoką ekspresję antyapoptotycznego białka Bcl-2, ekspresję białek z rodziny transporterów kasetowych wiążących ATP (adenozyno-5-trifosforan) związanych z pojawieniem się oporności wielolekowej czy zaburzenia produkcji białek odpowiedzialnych za dojrzewanie tkanki nerwowej [33].

2.3. ROZPOZNANIE NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO I OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA

2.3.1. ROZPOZNANIE CHOROBY

W przypadku wystąpienia niepokojących objawów, mogących wskazywać na nerwiaka zarodkowego współczulnego, konieczne jest wykonanie szeregu badań, począwszy od dokładnego wywiadu i badania przedmiotowego pacjenta, poprzez badania parametrów laboratoryjnych, badania obrazowe aż do oceny szpiku kostnego, badania histopatologicznego oraz biologicznego guza (Tabela 4) [3]. Nerwiaka zarodkowego współczulnego można podejrzewać u dzieci z niezidentyfikowaną strukturą w obrębie szyi, śródpiersia, brzucha, miednicy, przy kręgosłupie bądź w przypadku obecności charakterystycznych komórek nowotworowych w szpiku kostnym (małych, okrągłych, niebieskich komórek). Współistniejące nadciśnienie tętnicze może wskazywać na nerwiaka zarodkowego współczulnego bądź guza Wilmsa (nerczaka zarodkowego) [48].

Tabela 4. Zestawienie zalecanych badań w przypadku podejrzenia nerwiaka zarodkowego współczulnego [3], [8], [23], [31].

Rodzaj badania	Komentarz
Dokładny wywiad	Ze szczególnym uwzględnieniem występowania następujących objawów: bledności, potów, utraty masy ciała, biegunki, rozdrażnienia oraz czasu ich trwania.
Badania przedmiotowe	Z uwzględnieniem pomiaru masy ciała, wzrostu, ciśnienia tętniczego i objawów ucisku na rdzeń kręgowy.
Badanie hematologiczne	Morfologia krwi: stężenie hemoglobiny, liczba erytrocytów, leukocytów i płytek krwi, obraz krwi obwodowej, a także badania układu krzepnięcia.
Badania biochemiczne surowicy krwi	Ocena funkcji wątroby i nerek, stężenie jonów, poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH), ferrytyny oraz enolazy neurospecyficznej (NSE).
Badania moczu	Badanie ogólne, obecność metabolitów katecholamin*: kwas wanilinomigdałowy, kwas homowanilinowy (HVA), dopamina oraz testy paskowe wykrywające albuminę, glukozę, ciała ketonowe i krew.
Badania obrazowe	Scyntygrafia izotopowa; preferowane badanie z użyciem metajodoguanidyny znakowanej $^{123/131}\text{I}$ (1-MIBG $^{123/131}\text{I}$), a w wypadku negatywnego wyniku należy wykonać scyntyografię kości z

Rodzaj badania	Komentarz
	użyciem technetu; inne badania to: zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny guza pierwotnego (z pomiarami 3D), z uwzględnieniem oceny ewentualnej penetracji guza do kanału kręgowego (poszukiwanie zmian klepsydrowatych), wykonanie badań obrazowych miejsc podejrzanych o obecność przerzutów.
Ocena szpiku kostnego	Biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku kostnego powinna być wykonana z lewego i prawego tylnego kolca talerza biodrowego.
Badania histopatologiczne guza	U wszystkich dzieci należy pobierać materiał z guza pierwotnego, nawet przy obecności przerzutów, o ile pozwala na to stan ogólny dziecka, a pobranie wycinka nie wiąże się ze zbyt dużym ryzykiem. W przypadku kiedy pobranie tkanek z guza jest zbyt ryzykowne ze względu na lokalizację guza lub stan dziecka, dopuszczalna jest diagnoza cytologiczna, pod warunkiem uzyskania wystarczającej ilości materiału z masywnie zajętego szpiku kostnego umożliwiającą identyfikację komórek nowotworowych i ocenę amplifikacji onkogenu <i>MYCN</i> oraz innych markerów biologicznych i genetycznych
Badanie biologiczne	Bezwzględnie konieczne jest wykonanie badań w kierunku liczby kopii genu <i>MYCN</i> oraz ploidii. Zalecane są również badania w kierunku delecji 1p36, ilości 17q oraz w kierunku poszukiwania nowych zmian

*W 2-dobowej zbiórce moczu.

Z uwagi na to, że w 85-90% przypadków neuroblastoma jest guzem hormonalnie czynnym, stężenie dopaminy, adrenaliny, noradrenaliny i kwasu wanilinomigdałowego oceniane w dobowej zbiórce moczu mają istotne znaczenie w diagnostyce i ocenie wyników leczenia; z kolei wzrost stężenia neurospecyficznej enolazy w osoczu obserwuje się u 90% chorych [31]. Do badań obrazowych użytecznych w diagnostyce nerwiaka zarodkowego należy ultrasonografia (USG), badanie rentgenowskie (RTG), tomografia komputerowa (TK) oraz magnetyczny rezonans jądrowy; wybór metody zależy od lokalizacji guza. Notowane są przypadki wykrycia nerwiaka zarodkowego współczulnego w czasie 32-37 tygodnia ciąży w czasie badania USG, jednakże należą one do rzadkości. Do obrazowania zarówno guza pierwotnego jak i przerzutów, głównie w kościach i szpiku kostnym, przydatna jest scyntygrafia z zastosowaniem znacznika fluorescencyjnego - metajodobenzylguanidyny (MIBG), która selektywnie znakuje komórki neuroblastomy [11]. W przypadku sugestywnych zmian klinicznych/radiologicznych, a także z uwagi na szybką infiltrację szpiku kostnego w przebiegu neuroblastomy u dzieci powyżej 18 miesiąca życia, należy przeprowadzić obustronną biopsję szpiku z kolców talerzy biodrowych [8]. Z uwagi na znaczne zróżnicowanie obrazu histologicznego (różny poziom zróżnicowania/dojrzewania) barwienie immunohistochemiczne pozwala na odróżnienie komórek nerwiaka zarodkowego współczulnego od innych nowotworów o małych, okrągłych, niebieskich komórkach [8], [29]. Do przeciwciał stosowanych do rozróżniania guzów drobnokrągłokomórkowych zalicza się: synaptofizynę, desminę, MyoD1, LCA (wspólny antygen leukocytów), WT1, CD99, aktyne mięśni gładkich, antygen błony nabłonkowej, cytokreatyny, chromogranin, NSE i TdT (transferazę nukleotydów terminalnych), a także często wyznacza się indeks proliferacyjny z użyciem Ki-67 [29].

Rozpoznanie nerwiaka zarodkowego współczulnego ustalane jest na podstawie:

- jednoznacznego wyniku badania histopatologicznego tkanki guza w mikroskopie świetlnym (bez względu na wynik badań immunohistologicznych oraz mikroskopii elektronowej i zwiększone stężenia katecholamin lub ich metabolitów w surowicy lub w moczu; lub
- stwierdzenia w szpiku kostnym komórek nowotworowych jednoznacznie wskazujących na charakterystykę guza (np. syncytia lub skupiska komórek z pozytywnym badaniem immunohistochemicznym), z równoczesnym stwierdzeniem podwyższonego stężenia katecholamin lub ich metabolitów w surowicy lub w moczu [3], [48].

W przypadku, gdy określenie poziomu katecholamin w moczu jest niedostępne lub wyniki są niediagnostyczne, nerwiaka zarodkowego współczulnego można odróżnić od innych nowotworów o małych, okrągłych, niebieskich komórkach za pomocą barwienia immunohistochemicznego na obecność hydrolazy tyroksynowej, CD55 i synaptofizyny [48].

Klasyfikacja histopatologiczna

Komórki nerwiaka zarodkowego współczulnego mogą charakteryzować się różnym stopniem zróżnicowania neuralnego. Zaproponowana przez Shimadę i wsp. historyczna klasyfikacja opierała się na czterech kategoriach: ocenie dojrzałości komórek podścieliska, liczby mitoz, cech rozpadu jądra komórkowego oraz wieku dziecka, łącząc tym samym jedne z najważniejszych czynników prognostycznych [3].

Klasyfikacja Shimady i wsp. została zmodyfikowana przez Międzynarodowy Komitet ds. Patologii Neuroblastomy (INPC, ang. *International Neuroblastoma Pathology Committee*) z uwzględnieniem obecności podścieliskowych komórek Schwanna [37].

Guzy neuroblastyczne podzielono na 4 kategorie:

- neuroblastoma - guzy ubogopodścieliskowe (*Schwannian stroma-poor*) [37]; w obrębie którego wyróżnia się podtypy: niezróżnicowany, słabo zróżnicowany, różnicujący się [29],
- ganglioneuroblastoma mieszany – guzy bogatopodścieliskowe (*Schwannian stroma-rich*) [37];
- ganglioneuroblastoma guzkowy – guz złożony bogatopodścieliskowy/podścieliskowo-dominujący/ubogopodścieliskowy (*composite Schwannian stroma-rich/stroma-dominant and stroma-poor*) [37].
- ganglioneuroma – guz w pełni zróżnicowany (*Schwannian stroma-dominant*) [37]; łagodna postać neuroblastomy; składa się z dojrzałych komórek zwojowych, neuropili i komórek Schwanna [59].

Tabela 5. Klasyfikacja histopatologiczna guzów neuroblastycznych wg INPC [59].

Grupa wiekowa	Charakterystyka	Grupa prognostyczna INPC
Neuroblastoma		
Ubogi zrąb z komórek Schwanna		
<1,5 roku życia	Guz słabo zróżnicowany lub różnicujący się, niski lub pośredni indeks MKI	Korzystna
1,5-5 roku życia	Guz różnicujący się i niski MKI	
<1,5 roku życia	Guz niezróżnicowany, wysoki MKI	Niekorzystna
1,5-5 roku życia	Guz niezróżnicowany lub słabo zróżnicowany; wysoki lub pośredni MKI	
>5 roku życia	Wszystkie guzy	
Ganglioneuroblastoma guzkowy		
Niezależnie od wieku	Składa się z części bogatych w zrąb z komórek Schwanna / z dominującym zrębem z komórek Schwanna z guzkami ubogimi w zrąb z komórek Schwanna	Niekorzystna
Ganglioneuroblastoma mieszany		
Niezależnie od wieku	Bogaty w zrąb komórek Schwanna	Korzystna
Ganglioneuroma dojrzewający, dojrzały		
Niezależnie od wieku	Dominujący zrąb z komórek Schwanna	Korzystna

MKI - Indeks mitotyczno-kariokinetyczny (ang. *mitosis-karyorrhexis index*) – oznacza liczbę komórek dzielących się, pyknotycznych i apoptotycznych z cechami karyorrhexis na 5000 komórek nowotworu.

Istotny element w diagnostyce nerwiaka zarodkowego współczulnego stanowią badania molekularne, pozwalające na określenie profilu genetycznego guza. Zestawienie badań genetycznych dostępnych w diagnostyce neuroblastomy, z uwzględnieniem badań dostępnych w Polsce w ramach finansowania z NFZ, zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 6. Badania genetyczne w diagnostyce nerwiaka zarodkowego [29].

Marker molekularny	Badanie z wyboru	Rozwiązania alternatywne
Amplifikacja genu MYCN	Badanie fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH; dostępne w Polsce w ramach finansowania z NFZ)	- porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy, multipleksowa amplifikacja połączonych działaniem ligazy sond molekularnych (MLPA), ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy DNA (qPCR) – DNA wyizolowane z mrożonego wycinka guza lub z bloczków parafinowych
Mutacje punktowe genu ALK	Sekwencjonowanie DNA wyizolowanego z mrożonego wycinka guza (dostępne w Polsce w ramach finansowania z NFZ)	Sekwencjonowanie – DNA wyizolowane z bloczków parafinowych (dostępne w Polsce w ramach finansowania z NFZ)
Aberracje chromosomowe (segmentalne/numeryczne) Ploidia Badanie umożliwia również ocenę amplifikacji genu MYCN i ALK	Porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy (aCGH) – DNA wyizolowane z mrożonego wycinka guza	- multipleksowa amplifikacja połączonych działaniem ligazy sond molekularnych (MLPA) – DNA wyizolowane z mrożonego wycinka guza lub z bloczków parafinowych; - porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy (aCGH) – DNA wyizolowane z bloczków parafinowych; - kariotyp – hodowla komórkowa złożona z wycinka guza

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

2.3.2. ROZPOZNANIE RÓŻNICOWE

Jako alternatywną diagnozę dla nerwiaka zarodkowego współczulnego należy uwzględnić:

- chłoniaka, w przypadku pozytywnego wyniku barwienia immunohistochemicznego na obecność antygenu CD45;
- mięsaka Ewinga w przypadku pozytywnego wyniku barwienia immunohistochemicznego na obecność antygenu CD99;
- mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego w przypadku pozytywnego wyniku barwienia immunohistochemicznego na obecność desminy i miogeniny [48].

2.3.3. OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA I GRUPY RYZYKA

Stopnie zaawansowania

W przypadku potwierdzenia diagnozy nerwiaka zarodkowego współczulnego, należy ocenić jego stopień zaawansowania. W tym celu stosuje się dwa systemy: INSS (Międzynarodowej Klasyfikacji Oceny Stopnia Zaawansowania Neuroblastoma; ang. *International Neuroblastoma Staging System*) lub INRGSS (Międzynarodowej Grupy ds. Oceny Grup Ryzyka w Neuroblastoma; ang. *International Neuroblastoma Risk Group Stage System*) [3]. Oba systemy powinny być stosowane równolegle, ze względu na zawarte w nich różnice w znaczeniu pierwotnego zabiegu chirurgicznego [3].

Tabela 7. System INSS służący do ustalania stopnia zaawansowania nerwiaka zarodkowego współczulnego [3].

Stopień zaawansowania wg. INSS	Charakterystyka
Stopień 1	Guz zlokalizowany, całkowicie usunięty, z obecnością resztkowego guza w badaniu mikroskopowym lub bez niego; reprezentatywne, nieprzylegające węzły chłonne po tej samej stronie guza w badaniu mikroskopowym bez cech <i>neuroblastoma</i> (węzły chłonne przylegające do guza pierwotnego i wraz z nim usunięte mogą być zajęte)
Stopień 2A	Guz zlokalizowany, niekompletnie usunięty; reprezentatywne nieprzylegające węzły chłonne po tej samej stronie mikroskopowo bez zmian
Stopień 2B	Guz zlokalizowany, całkowicie lub niecałkowicie usunięty, z mikroskopowo zajętymi węzłami chłonnymi nieprzylegającymi do ogniska pierwotnego. Powiększone węzły chłonne po przeciwnej stronie muszą być mikroskopowo ujemne
Stopień 3	Nieoperacyjny guz jednostronny przekraczający linię środkową z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych lub bez ich zajęcia albo zlokalizowany guz jednostronny z zajęciem węzłów chłonnych po stronie przeciwnej bądź guz w linii środkowej
Stopień 4	Każdy guz pierwotny z rozsiewem do odległych węzłów chłonnych, kości, szpiku kostnego, wątroby i/lub innych narządów (z wyjątkiem zmian zdefiniowanych jako stadium 4S)
Stopień 4S	Zlokalizowany guz pierwotny (jak w definicji dla stadiów 1, 2A lub 2B) z rozsiewem do wątroby, skóry i/lub nieznacznym rozsiewem do szpiku kostnego, u dzieci <1. roku życia.

INSS - Międzynarodowa Klasyfikacja Oceny Stopnia Zaawansowania Neuroblastoma (ang. *International Neuroblastoma Staging System*).

Tabela 8. System INRGSS służący do ustalania stopnia zaawansowania nerwiaka zarodkowego współczulnego [3].

Stopień zaawansowania wg. INRGSS	Definicja
L1	Guz zlokalizowany, bez obecności IDRF (czynnika ryzyka w badaniach obrazowych). Guz musi być ograniczony do jednej okolicy ciała: szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej lub miednicy. Izolowane szerzenie się guza do kanału kręgowego nie zmienia stopnia zaawansowania, o ile nie spełnia kryteriów IDFR.
L2	Guz zlokalizowany, z obecnością ≥ 1 IDFR. Guz może szerzyć się do przyległej okolicy po tej samej stronie linii środkowej (np. lewostronny guz jamy brzusznej z lewostronnym guzem klatki piersiowej). Natomiast jeżeli guz występuje w przyległych regionach, ale po przeciwnej stronie linii środkowej, powinien być definiowany jako choroba rozsiana.
M	Obecność zmian rozsianych (tzn. przerzutów, zmian bez ciągłości z guzem pierwotnym), z wyjątkiem zdefiniowanych jako stopień MS. Zajęcie odległych (nieregionalnych) węzłów chłonnych jest uznane jako przerzut, ale w przypadku guza zajmującego jamę brzuszną zajęcie węzłów chłonnych śródpiersia bądź węzłów chłonnych miednicy lub pachwinowych jest traktowane jako choroba regionalna. Wodobrzusze i wysięk do opłucnej, nawet jeżeli obecne są w płynie komórki nowotworowe, nie są traktowane jako przerzuty, chyba że nie stanowią ciągłości z guzem pierwotnym.
MS	Obecność przerzutów odległych u dzieci <18. miesiąca życia z przerzutami ograniczonymi do skóry, wątroby i/lub szpiku kostnego. W badaniu cytologicznym lub histopatologicznym szpiku kostnego komórki nowotworowe nie powinny stanowić >10% wszystkich komórek jednojądrzastych. W scyntygrafii z użyciem metajodobenzylguanidyny nie może być stwierdzony zwiększony wychwyty zarówno w kościach, jak i w szpiku kostnym. Guz pierwotny może być zdefiniowany jako L1 lub L2; nie ma wymogu dotyczącego nieprzekraczania linii środkowej.
<p>Pacjenci z wieloogniskową postacią nerwiaka zarodkowego współczulnego powinni być zakwalifikowani zgodnie z wymienionymi kryteriami dla największej zmiany.</p> <p>Uwagi do zmian szerzących się na więcej niż jeden region: jeżeli są zlokalizowane po tej samej stronie (np. lewa część jamy brzusznej i lewa część klatki piersiowej), to traktuje się to jako chorobę zlokalizowaną (ale zawsze L2, nie L1), a jeżeli są po przeciwnych stronach — jako przerzut.</p>	

INRGSS - Międzynarodowa Grupa ds. Oceny Grup Ryzyka w Neuroblastoma (ang. *International Neuroblastoma Risk Group Stage System*); IDRF – czynnik ryzyka w badaniach obrazowych (ang. *Image defined risk factor*).

W czasie wstępnego diagnozowania nerwiaka zarodkowego współczulnego istotne znaczenie prognostyczne mają zdefiniowane w badaniach obrazowych czynniki ryzyka (IDRF, ang. *Image Defined Risk Factor*). Z uwagi na to, że obecność IDRF wpływa zarówno na wyniki leczenia jak i na ryzyko wystąpienia komplikacji pooperacyjnych, stąd w przypadku zlokalizowanych guzów wstępna decyzja o interwencji chirurgicznej czy chemioterapii powinna być podejmowana po analizie IDRF [5].

Tabela 9. Czynniki ryzyka w nerwiaku zarodkowym współczulnym, zdefiniowane w badaniach obrazowych (IDRF) [5], [3].

IDRF
Szerzenie się guza do 2 przestrzeni po tej samej stronie
<ul style="list-style-type: none"> • szyja–klatka piersiowa; • klatka piersiowa–jama brzuszna; • jama brzuszna–miednica
Szyja
<ul style="list-style-type: none"> • guz otaczający tętnicę szyjną i/lub kręgową i/lub żyłę szyjną wewnętrzną; • guz szerzący się do podstawy czaszki; • guz uciskający tchawicę
Guz na granicy szyi i klatki piersiowej
<ul style="list-style-type: none"> • guz otaczający gałęzie splotu ramiennego; • guz otaczający naczynia podobojczykowe i/lub kręgowo i/lub tętnicę wewnętrzną szyjną;

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



IDRF
<ul style="list-style-type: none"> guz uciskający tchawicę
Klatka piersiowa
<ul style="list-style-type: none"> guz otaczający tchawicę i/lub jej główne odgałęzienia; guz uciskający tchawicę i/lub główne oskrzela; guz dolnego śródpiersia, naciekający połączenie żeber i kręgów pomiędzy T9 i T12
Jama brzuszna/miednica
<ul style="list-style-type: none"> guz naciekający żyłę wrotną i/lub więzadło dwunastniczo-wątrobowe; guz otaczający gałęzie tętnicy kręzkowej górnej w okolicy korzenia kręzki; guz otaczający odejście pnia trzewnego i/lub tętnicy kręzkowej górnej; <ul style="list-style-type: none"> guz naciekający jeden lub obie szypuły nerek; guz otaczający aortę i/lub żyłę próżną; guz otaczający naczynia biodrowe ; guz miednicy przekraczający wcięcie kulszowe
Wewnątrzkanalowe szerzenie się guza bez względu na lokalizację, o ile
<ul style="list-style-type: none"> nacieczone jest > 1/3 kanału kręgowego w płaszczyźnie osiowej i/lub nie jest widoczna okołordzeniowa przestrzeń podoponowa i/lub obraz rdzenia kręgowego jest nieprawidłowy
Nacieki przyległych narządów/struktur:
<ul style="list-style-type: none"> osierdzie, przepona, nerki, wątroba, obszar dwunastniczo-trzustkowy, kręzka
Zmiany, które muszą być odnotowane, ale nie są IDRF:
<ul style="list-style-type: none"> guz wielogniskowy; wysięk w opłucnej, z obecnością komórek nowotworowych lub bez nich; wodobrzusze, z obecnością komórek nowotworowych lub bez nich

Grupy ryzyka w nerwiaku zarodkowym współczulnym

W oparciu o poznane do tej pory czynniki rokownicze w neuroblastomy, pacjenci klasyfikowani są do grup ryzyka nawrotu choroby, w zależności od których dobierane jest leczenie. Wzrastająca wciąż liczba poznanych zaburzeń genetycznych coraz bardziej komplikuje klasyfikację nerwiaka zarodkowego współczulnego. Obecnie stosowane są podziały na grupy ryzyka wg COG (ang. *Children's Oncology Group*) [75] bądź wg INRGSS (ang. *International Neuroblastoma Risk Group Stage System*) [37]. Zgodnie z klasyfikacją COG, opartej na stopniach zaawansowania neuroblastomy wg. INSS, chorzy przydzielani są do jednej z trzech grup: niskiego, pośredniego oraz wysokiego ryzyka. Prawdopodobieństwo długotrwałego przeżycia w poszczególnych grupach wynosi odpowiednio: 95-100%, 85-90% oraz poniżej 30% [75].

Tabela 10. Podział grup ryzyka nerwiaka zarodkowego współczulnego (neuroblastomy) wg. *Children's Oncology Group* [75].

Grupa ryzyka	Stopień zaawansowania wg. INSS	Wiek	Biologia guza
Niskie ryzyko			
Grupa 1	1	Dowolny	Dowolna
	2A/2B (>50% wycięte)	Dowolny	Brak amplifikacji MYCN, dowolna histologia/ploidia
	4S	<365 dni (<12 miesiąca życia)	Brak amplifikacji MYCN, korzystna histologia, indeks DNA>1
Pośrednie ryzyko			

Grupa ryzyka	Stopień zaawansowania wg. INSS	Wiek	Biologia guza
Grupa 2	2A/2B (<50% wycięte lub jedynie Bx)	0-12 lat	Brak amplifikacji MYCN, dowolna histologia/ploidia*
	3	<365 dni (<12 miesięcy życia)	Brak amplifikacji MYCN, korzystna histologia, indeks DNA>1
	3	≥365 dni (≥12 miesięcy życia) – 12 lat	Brak amplifikacji MYCN, korzystna histologia*
	4S (objawowa)	<365 dni (<12 miesięcy życia)	Brak amplifikacji MYCN, korzystna histologia, indeks DNA>1
Grupa 3	3	<365 dni (<12 miesięcy życia)	Brak amplifikacji MYCN bądź niekorzystna histologia lub indeks DNA=1*
	4	<365 dni (<12 miesięcy życia)	Brak amplifikacji MYCN, korzystna histologia, indeks DNA>1*
	4S	<365 dni (<12 miesięcy życia)	Brak amplifikacji MYCN bądź niekorzystna histologia lub indeks DNA=1* lub nieznaną histologia
Grupa 4	4	<365 dni (<12 miesięcy życia)	Brak amplifikacji MYCN bądź indeks DNA=1 lub niekorzystna histologia
	3	365 dni (12 miesięcy życia) do <547 dni (18 miesięcy życia)	Brak amplifikacji MYCN, niekorzystna histologia, dowolna ploidia
	4	365 dni (12 miesięcy życia) do <547 dni (18 miesięcy życia)	Brak amplifikacji MYCN, korzystna histologia, indeks DNA>1
Wysokie ryzyko			
	2A/2B, 3, 4, 4S	Dowolny	Amplifikacja MYCN, dowolna histologia/ploidia
	3	≥547 dni (≥18 miesięcy życia)	Brak amplifikacji MYCN, niekorzystna histologia, dowolna ploidia
	4	365 dni (12 miesięcy życia) do >547 dni (18 miesięcy życia)	Brak amplifikacji MYCN, niekorzystna histologia lub indeks DNA=1
	4	>547 dni (>18 miesięcy życia)	Dowolny

*W przypadku gdy w komórkach guza obecna jest utrata heterozygotyczności chromosomu 1p lub niezbalansowana utrata heterozygotyczności chromosomu 11q, lub w przypadku braku danych na ten temat, pacjenta należy zaklasyfikować do wyższej grupy.

Opierając się na systemie INSS stwierdzenie nerwiaka zarodkowego **współczulnego** wysokiego ryzyka wg. kryteriów COG definiowane jest jako jedno z poniższych:

- stopień 2, 3 4 i 4s wg INSS z amplifikacją MYCN, z dowolną ploidią/histologią, niezależnie od wieku pacjenta w momencie rozpoznania, lub
- stopień 3 wg INSS bez amplifikacji MYCN, z niekorzystną histologią, w wieku ≥18 miesięcy w momencie rozpoznania;
- stopień 4 wg INSS bez amplifikacji MYCN w wieku >12 miesięcy w momencie rozpoznania [3], [46].

Najnowszy zmodyfikowany podział grup ryzyka (INRGSS) w nerwiaku zarodkowym **współczulnym** został opracowany przez INRG i przedstawiony w Tabeli 11. W zależności od przewidywanego czasu 5-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (EFS, ang. *Event free survival*) w systemie

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



INRGSS zastosowano podział na 4 grupy ryzyka w neuroblastomie: bardzo niskiego (5-letnie EFS >85%), niskiego (5-letnie EFS 75%-85%), średniego (5-letnie EFS 50-75%) oraz wysokiego (5-letnie EFS <50%) [5], [37].

2.3. Rozpoznanie nerwiaka zarodkowego współczulnego i ocena stopnia zaawansowania.



Tabela 11. Zmodyfikowany podział grup ryzyka (INRGSS) w nerwiaku zarodkowym współczulnym, opracowany przez INRG [37].

Grupa ryzyka	Stopień wg. INRG	IDRF guza pierwotnego	Odległe przrzuty	Wiek pacjenta [miesiące]	Budowa histologiczna	Stopień zróżnicowania	Status MYCN	Profil genomowy	Ploidia
Bardzo niska	L1	Nieobecne	Nieobecne	Każdy	GNB guzkowaty, NB	Dowolny	Bez amplifikacji	Dowolny	Dowolna
Bardzo niska	L1 or L2	Jakiegolwiek	Nieobecne	Każdy	GN, GNB mieszany	Dowolny	Bez amplifikacji	Dowolny	Dowolna
Niska	L2	Obecne	Nieobecne	<18	GNB guzkowaty, NB	Dowolny	Bez amplifikacji	Korzystny	Dowolna
Niska	MS	Obecne	Nieobecne	≥18	GNB guzkowaty, NB	Zróżnicowany	Bez amplifikacji	Korzystny	Dowolna
Niska	L2	Jakiegolwiek	Obecne	<12	Dowolna	Dowolny	Bez amplifikacji	Korzystny	Dowolna
Średnia	L2	Obecne	Nieobecne	<18	GNB guzkowaty, NB	Dowolny	Bez amplifikacji	Niekorzystny	Dowolna
Średnia	L2	Obecne	Nieobecne	≥18	GNB guzkowaty, NB	Zróżnicowany	Bez amplifikacji	Niekorzystny	Dowolna
Średnia	L2	Obecne	Nieobecne	≥18	GNB guzkowaty, NB	Słabo zróżnicowany, niezróżnicowany	Bez amplifikacji	Dowolny	Dowolna
Średnia	M	Jakiegolwiek	Obecne	<18	Dowolna	Dowolny	Bez amplifikacji	Dowolny	>1 (hiperplidia)
Średnia	M	Jakiegolwiek	Obecne	<12	Dowolna	Dowolny	Bez amplifikacji	Niekorzystny i/lub diploidalny	
Średnia	MS	Jakiegolwiek	Obecne	12-18	Dowolna	Dowolny	Bez amplifikacji	Korzystny	Dowolna
Średnia	MS	Jakiegolwiek	Obecne	<12	Dowolna	Dowolny	Bez amplifikacji	Niekorzystny	Dowolna
Wysoka	L1	Nieobecne	Nieobecne	Każdy	GNB guzkowaty, NB	Dowolny	Amplifikacja	Dowolny	Dowolna
Wysoka	L2	Obecne	Nieobecne	≥18	GNB guzkowaty, NB	Słabo zróżnicowany, niezróżnicowany	Amplifikacja	Dowolny	Dowolna
Wysoka	M	Jakiegolwiek	Obecne	12-18	Dowolna	Dowolny	Bez amplifikacji	Niekorzystny i/lub diploidalny	
Wysoka	M	Jakiegolwiek	Obecne	<18	Dowolna	Dowolny	Amplifikacja	Dowolny	Dowolna
Wysoka	M	Jakiegolwiek	Obecne	≥18	Dowolna	Dowolny	Każdy	Dowolny	Dowolna
Wysoka	MS	Jakiegolwiek	Obecne	12-18	Dowolna	Dowolny	Bez amplifikacji	Niekorzystny	Dowolna
Wysoka	MS	Jakiegolwiek	Obecne	<18	Dowolna	Dowolny	Amplifikacja	Dowolny	Dowolna

Grupy stratyfikacji ryzyka zostały zaktualizowane z pierwotnego raportu INRG (Cohn 2009) z uwzględnieniem pojawiających się nowych danych dotyczących genomu oraz aktualnych metod leczenia. Zmiany korzystne i niekorzystne odpowiadają nieobecności oraz obecności zmian w obrębie chromosomów. INRGSS – System Międzynarodowej Grupy ds. Oceny Grup Ryzyka w Neuroblastoma (ang. *International Neuroblastoma Risk Group Stage System*); GN - ganglioneuroma; GNB - ganglioneuroblastoma; NB - neuroblastoma; IDRF – czynniki ryzyka zdefiniowane w badaniach obrazowych (ang. *Image-Defined Risk Factor*).

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



2.4. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, ROKOWANIA I POWIKŁANIA

2.4.1. OBRAZ KLINICZNY

Objawy nerwiaka zarodkowego współczulnego są uzależnione od umiejscowienia guza pierwotnego (Tabela 12), który może rozwinąć się wszędzie tam, gdzie znajdują się komórki układu współczulnego, a także obecności przerzutów czy zaburzeń metabolicznych [3], [11]. Najczęstszą lokalizacją guza pierwotnego jest jama brzuszna (ok. 70%), tylne śródpiersie (ok. 15%), szyja (2-5%) oraz miednica (2-5%) [3], [11]. Lokalizacja ogniska pierwotnego jest trudna do ustalenia w przypadku bardzo zaawansowanej choroby z przerzutami [11]. W momencie porodu u większości noworodków z nerwiakiem zarodkowym współczulnym nie stwierdza się odchyień od stanu ogólnego, natomiast u części stwierdza się rozsianą chorobę z przerzutami do szpiku kostnego, wątroby oraz tkanki podskórnej [3].

Tabela 12. Kliniczne objawy nerwiaka zarodkowego współczulnego w zależności od lokalizacji guza pierwotnego [3], [11].

Lokalizacja guza pierwotnego	Objawy kliniczne
Szyja	Wyczuwalny guz, objaw Hornera
Oczodół i gałka oczna	Wyrzeczka gałki ocznej, guz okolicy nadoczodołowej, obrzęk powiek, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zanik nerwu wzrokowego, krwawienia do siatkówki, zez, krwiaki okularowe
Klatka piersiowa	<u>Guzy górnej części klatki piersiowej</u> : duszność, kaszel, stridor, ból w klatce piersiowej, zaburzenia połykania, obrzęk szyi (ucisk na naczynia) <u>Guzy tylnej części klatki piersiowej najczęściej rozwijają się bezobjawowo</u>
Jama brzuszna	Brak łaknienia, pogarszający się stan odżywienia, ból brzucha, stwierdzany palpacyjnie guz (twardy, nieruchomy) z objawami ogólnymi lub bez nich, nudności, wymioty
Miednica	Zaparcia, niepokój w czasie oddawania moczu, zastój moczu, masa guza wyczuwalna w badaniu <i>per rectum</i>
Okolice przykręgosłupowa	Zlokalizowany ból pleców, utykanie, osłabienie kończyn dolnych, zmniejszenia napięcia mięśniowego, zanik mięśni, osłabienie lub wzmożenie odruchów, porażenie kończyn, skolioza, zaburzenie funkcji pęcherza moczowego i zwieracza odbytu

Należy mieć na uwadze, że w przypadku nerwiaka zarodkowego współczulnego występuje najwięcej nietypowych objawów, które są podobne do objawów występujących w innych chorobach nowotworowych jak również nienowotworowych, w tym: senność, brak łaknienia, ubytek masy ciała, ból brzucha, podwyższona temperatura ciała, powiększenie węzłów chłonnych, bladeść, łatwe siniaczenie ciała, osłabienie czy drażliwość, które znacznie utrudniają i wydłużają postawienie odpowiedniej diagnozy [3], [11]. Dodatkowo mogą wystąpić objawy kliniczne związane z nadmiernym wydzielaniem amin katecholowych (zaczerwienienie twarzy, napadowe pocenie się, bóle głowy, kołatanie serca, nadciśnienie) czy jelitowego hormonu wazoaktywnego (wodniste biegunki, bóle brzucha, hipokaliemia) [3]. U chorych z zajęтым szpikiem kostnym występuje niedokrwistość,

obniżenie liczby białych krwinek, płytek krwi, natomiast u pacjentów z przerzutami do wątroby – koagulopatia, w następstwie niewydolności hepatocytów [11].

Zespoły paraneoplastyczne

Mianem zespołów paraneoplastycznych (paranowotworowych) określa się objawy towarzyszące chorobie nowotworowej powstające niezależnie od miejscowego wzrostu nowotworu lub występowania przerzutów odległych [11], [32]. Do najlepiej poznanych zespołów paraneoplastycznych związanych z nerwiakiem zarodkowym współczulnym należą:

- zespół mioklonii i opsoklonii – którego objawy obejmują nieregularne, mimowolne ruchy gałek ocznych (opsoklonie), nieskoordynowane, mimowolne ruchy ciała (mioklonie), zeza, ataksję mózdzkową, mutyzm, ślinotok, dysfazję, nudności i wymioty; u 30% dzieci z tym zaburzeniem stwierdza się guz pochodzenia neuralnego [3], [11];
- zespół Krenera-Morrisona – związany ze stymulowaniem nadmiernego wydzielania peptydu jelitowego (VIP) przez guz; przejawem są ciężkie biegunki, atonia jelit i hipokaliemia [11].

2.4.2. PRZEBIEG CHOROBY

50% guzów diagnozuje się u pacjentów poniżej drugiego roku życia, a 90% — przed 5 rokiem życia; do rzadkości należą przypadki neuroblastomy u dorosłych [3]. W przebiegu klinicznym nerwiaka zarodkowego współczulnego u około 60% pacjentów obserwuje się progresję choroby przejawiającą się miejscowym, rozległym wzrostem guza wraz z przerzutami [29]. Przerzuty nerwiaka zarodkowego współczulnego szerzą się przez naczynia limfatyczne i krwionośne; najczęściej do kości, a rzadziej do wątroby, szpiku kostnego, skóry, płuc czy mózgu [11]. Innym kierunkiem obserwowanym w przebiegu klinicznym nerwiaka zarodkowego współczulnego jest dojrzewanie, które może występować spontanicznie, wraz z wiekiem chorego jak również może być indukowane przez związki chemioterapeutyczne [29]. Zdarzają się przypadki spontanicznej regresji przerzutów, po usunięciu guza pierwotnego [11], [29].

2.4.3. ROKOWANIE

Obecnie wiadomo, że rokowanie w nerwiaku zarodkowym współczulnym uzależnione jest od wielu czynników: wieku pacjenta w momencie wystąpienia objawów i rozpoznania choroby, umiejscowienia guza pierwotnego, obecności nieprawidłowości genetycznych/molekularnych w komórkach guza, cech histologicznych guza czy obecności przerzutów.

Wiek dziecka w momencie rozpoznania – niższy wiek w momencie rozpoznania wiąże się z większymi szansami na 5-letnie przeżycie; dla pacjentów do 1 roku życia 5-letnie przeżycie wynosi około 90%;

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



do 4 roku życia – 68%, natomiast dla dzieci zdiagnozowanych w wieku 5-9 lat – 52%, a w wieku 10-14 lat – 66% [11].

Umieszczenie guza pierwotnego i obecność przerzutów – lokalizacja nerwiaka zarodkowego współczulnego w nadnerczach wiąże się z gorszym rokowaniem niż w przypadku ogniska pierwotnego umiejscowionego np. w tylnym śródpiersiu. Do rzadkości należą nerwiaki zarodkowe pierwotnie wielogniskowe, które wiążą się zazwyczaj z dobrym rokowaniem. Niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi są przerzuty; w szczególności mnogie przerzuty do kości, którym towarzyszy wysoki poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH >1500 j.U) i ferrytyny (>142 mcg/dl w surowicy) [11]. Zestawienie czynników ryzyka w nerwiaku zarodkowym, zdefiniowanych w badaniach obrazowych (IDRF) opisano szczegółowo w Tabeli 9.

Profil genetyczny guza – do niekorzystnych czynników rokowniczych należy: obecność amplifikacji genu MYCN (najsilniejszy marker złej prognozy), delecja krótkiego ramienia chromosomu 1, naddatek długiego ramienia chromosomu 17, diploidalny lub prawie diploidalny indeks DNA [11], [3], [33].

Cechy histologiczne guza – niekorzystnym czynnikiem prognostycznym jest niski stopień zróżnicowania komórek guza oraz wysoki indeks mitotyczno-kariokinetyczny [5], [59].

Postęp medycyny poczyniony w ostatnich latach zarówno w diagnostyce jak i terapii przyniósł znaczną poprawę przeżycia dzieci z chorobami nowotworowymi, w tym również z nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Od roku 1975 5-letnie przeżycie dla dzieci do 1 roku życia wzrosło z 86% do 95%, zaś dla dzieci do 14 roku życia z 34% do 68%. W przypadku pacjentów zdiagnozowanych w latach 1974-1989 5-letnie przeżycie wynosiło 46%, natomiast dla chorych z rozpoznaniem w latach 1999-2005 5-letnie przeżycie wzrosło do 71% [11].

W przypadku nerwiaka zarodkowego współczulnego, zaklasyfikowanego do wysokiego ryzyka, wyleczalność w krajach rozwiniętych często nie przekracza 40%. W przypadku krajów słabiej rozwiniętych odsetek wyleczonych pacjentów dodatkowo maleje, z powodu późnej diagnozy, niedożywienia, ograniczonego dostępu do specjalistycznego leczenia (np. przeszczepu komórek macierzystych) czy braku odpowiedniego leczenia z przyczyn ekonomicznych [8]. **Stąd też niezwykle ważne dla pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka jest przejście wszystkich etapów terapii, rekomendowanych przez międzynarodowe wytyczne.**

W Polsce 5-letni EFS dla niemowląt leczonych w latach 2001-2007 w ośrodkach Polskiej Grupy Guzów Litych w latach 2001-2007 wynosił 82,6%. W przypadku pacjentów powyżej 1 roku życia, w 1, 2 i 3

stopniu zaawansowania, 5-letni EFS wynosił kolejno 100%, 86,3% oraz 64,5%, natomiast dla 4 stopnia zaawansowania zaledwie 27%. W grupie pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, pomimo stosowania intensywnych programów chemioterapii, leczenia operacyjnego i przeszczepów komórek krwiotwórczych rokowanie jest wciąż niepomyślne i jedynie 1/3 chorych ma szanse na długie przeżycie [6].

Spośród 8800 pacjentów w wieku do 21 roku życia zdiagnozowanych i zarejestrowanych i w bazie INRG w latach 1990-2002, 2266 (25,75%) doświadczyło pierwszego progresji/nawrotu neuroblastomy. Mediana czasu do nawrotu choroby wynosiła 13,2 miesiąca, natomiast 5-letni OS od momentu wznowy wynosił zaledwie 20% - szybszy nawrót choroby wiąże się z większym ryzykiem zgonu [34].

Biorąc pod uwagę szczególnie niekorzystne rokowanie w przypadku pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka oraz nawrotowym/opornym na leczenie, istnieje silna potrzeba wprowadzenia i stosowania terapii, która zwiększałaby szansę na uzyskanie długotrwałej remisji choroby oraz poprawienie przeżywalności w tych grupach pacjentów.

Według oceny ekspertów uczestniczących w posiedzeniu sejmowej Komisji Zdrowia w czerwcu 2018 roku, dziecko wyleczone z nowotworu ma przed sobą kilkadziesiąt lat życia, stąd kwestia dostępu do nowoczesnych leków (w tym dinutuksymabu beta), odpowiednich warunków terapii oraz szybkiego dostępu do ratunkowych technologii lekowych w onkologii dziecięcej jest szczególnie istotna [88]. Zgodnie z opinią prof. Walentyny Balwierz, kierownika Kliniki Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Krakowie, jedną z najpilniejszych spraw, które obecnie powinno rozwiązać Ministerstwo Zdrowia, jest zapewnienie finansowania immunoterapii dinutuksymabem beta dla pacjentów z neuroblastomą [88].

2.4.4. MONITOROWANIE POSTĘPÓW CHOROBY I LECZENIA

Pacjenci ze zdiagnozowanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym powinni być uważnie monitorowani zarówno w trakcie leczenia jak i po jego zakończeniu. Podczas terapii niezbędne jest wykonywanie badań morfologicznych i biochemicznych krwi, oceny funkcji wątroby, nerek, serca, szpiku kostnego, płuc, badań obrazowych miejsc lokalizacji guza pierwotnego oraz ewentualnych przerzutów, oceny poziomu katecholamin, NSE czy dehydrogenazy [46].

Zgodnie z proponowanym przez Podmiot odpowiedzialny programem lekowym „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)” [46] przed rozpoczęciem immunoterapii niezbędna jest ocena statusu choroby natomiast w

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



jej trakcie dokładne monitorowanie stanu pacjenta. Zestawienie koniecznych w tym celu badań diagnostycznych zaprezentowano w poniższych tabelach.

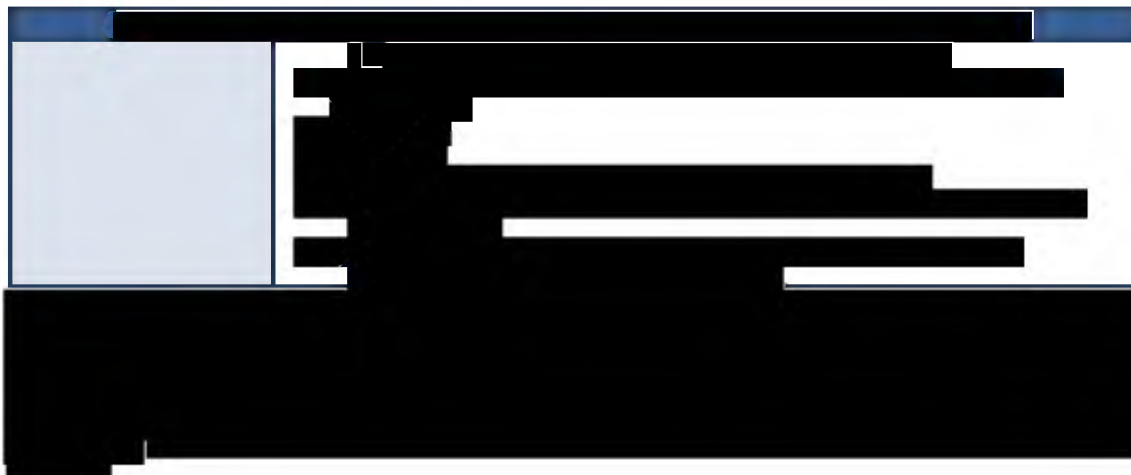
[Redacted content]

	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



[REDACTED]	
[REDACTED]	



Po zakończeniu leczenia niezbędna jest długotrwała kontrola pacjenta, w celu obserwacji pod kątem ewentualnej wznowy choroby czy powikłań, na które szczególnie narażeni są chorzy zaklasyfikowani do grupy wysokiego ryzyka [3], [8]. Okresowe wizyty lekarskie powinny obejmować dokładny wywiad pod kątem niepokojących dolegliwości jak również badania laboratoryjne oraz obrazowe (np. USG, tomografia komputerowa) [8]. Monitorowanie powinno być również dostosowane do rodzaju terapii jaką przeszedł pacjent [3]. Praktyczne znaczenie przy monitorowaniu przebiegu leczenia ma określenie stężenia kwasu homowanilinowego (HVA) i wanilinomigdałowego (VMA) w moczu; których poziom obniża się w trakcie efektywnego leczenia natomiast w większości przypadków wzrasta w okresie progresji nowotworu [11].

Nerwiak zarodkowy współczulny wysokiego ryzyka - zgodnie z protokołem SIOPEN HRNBL-1 u dzieci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka po ukończeniu terapii należy przeprowadzać regularne badanie obrazowe (USG lub tomografię komputerową) miejsca lokalizacji guza pierwotnego – co 6 miesięcy przez pierwsze 3 lata, a następnie co roku do 5 lat. Wszystkie dzieci wymagają kontroli pod kątem toksyczności terapii, z oceną funkcji nerek (np. poprzez oszacowanie współczynnika filtracji kłębuszkowej eGFR) oraz słuchu (audiometria tonalna) zaraz po zakończeniu terapii, które należy powtarzać w przypadku nieprawidłowości [8].

Nerwiak zarodkowy współczulny niskiego ryzyka – obserwacja wraz z badaniem USG/tomografia komputerową co kwartał w pierwszym roku po zakończeniu terapii, a następnie co pół roku w drugim roku [8].

Nerwiak zarodkowy współczulny średniego ryzyka – okresowe kontrole, określanie poziomu katecholamin w moczu oraz lokalne USG zalecane są co kwartał przez pierwszy rok po zakończeniu leczenia, a następnie co pół roku w drugim i raz w roku w trzecim i czwartym roku [8].

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



2.4.5. JAKOŚĆ ŻYCIA I POWIKŁANIA

Jakość życia związana ze zdrowiem, u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym została opisana w niewielu publikacjach, ze względu na rzadkie występowanie tej jednostki chorobowej. Dodatkowo młody wiek nowo zdiagnozowanych pacjentów może utrudniać im wyraźne wyrażenie statusu zdrowotnego. Bezpośrednie pozyskanie danych od dzieci w wieku, w którym komunikacja werbalna jest jeszcze niemożliwa stanowi istotny problem, a ocena jakości życia opiera się najczęściej na obserwacjach rodziców/opiekunów i może nie odzwierciedlać w pełni rzeczywistego odczucia dziecka.

Nerwiak zarodkowy współczulny w znaczący sposób wpływa na jakość życia pacjentów oraz ich rodzin. Pacjenci narażeni są na toksyczność związaną zarówno z samą chorobą jak i z leczeniem [37]. Dolegliwości bólowe związane z nerwiakiem zarodkowym współczulnym są uzależnione od miejsca lokalizacji i liczby ognisk chorobowych [3], [11]. W czasie leczenia związkami chemioterapeutycznymi czy innych procedur (np. operacji, radioterapii), w celu złagodzenia działań niepożądanych bądź w ramach profilaktyki, pacjenci mogą wymagać konieczności stosowania leków przeciwbólowych (np. morfiny, gabapentyny), przeciwwymiotnych, antybiotyków, leków przeciwwirusowych, hepatoprotekcyjnych czy wsparcia dietetycznego [77], [68]. Mimo to, stosowane leczenie może skutkować długofalowymi komplikacjami, nawet po zakończeniu terapii [37]. Zestawienie możliwych negatywnych następstw nerwiaka zarodkowego zaprezentowano w Tabeli 15.

Tabela 15. Negatywne następstwa nerwiaka zarodkowego współczulnego, w zależności od czasu wystąpienia [37], [49].

Ostre następstwa	Późniejsze następstwa
<ul style="list-style-type: none"> • ból; • objawy neurologiczne (np. ślepotą, zespół ucisku na rdzeń kręgowy lub zespół opsoklonie-mioklonie); <ul style="list-style-type: none"> • częstsze hospitalizacje; • nudności, wymioty, ryzyko infekcji; <ul style="list-style-type: none"> • zapalenie błony śluzowej; • choroba okluzyjna żył; • zaburzenie równowagi elektrolitowej; <ul style="list-style-type: none"> • opóźnienie wzrostu; • izolacja socjalna; • ryzyko śmierci w wyniku toksyczności 	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia wzrostu i trudności z przybieraniem na wadze; • opóźnione lub upośledzone dojrzewanie płciowe; <ul style="list-style-type: none"> • niepłodność; • niedoczynność tarczycy; • utrata włosów; • przewlekłe biegunki; • zwłóknienie płuc; • zaburzenia neurologiczne; <ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowości dentystryczne; • łagodne nowotwory (wrosła kostno-chrzęstne, ogniskowy rozrost guzkowy wątroby); <ul style="list-style-type: none"> • przewlekła choroba nerek; • wtórne nowotwory złośliwe; • ryzyko późnej wznowy nerwiaka zarodkowego; <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia audiologiczne

W badaniu Cai i wsp. 2012 [80] uczestniczyło 7 chińskich pacjentów w wieku od 3 lat do 22 lat w momencie włączenia do analizy, z histologicznie potwierdzonym opornym na leczenie nerwiakiem

zarodkowym współczulnym. Chorzy otrzymywali irinotekan w dawce 40-50 mg/m²/dobę, w postaci 60-minutowych wlewów przez 5 kolejnych dni, co 3 tygodnie. Jakość życia i stan pacjentów przed i po terapii oceniano za pomocą skali sprawności Karnofsky'ego lub Lansky'ego oraz obrazkowej skali do oceny bólu (przedstawiającej różne wyrazy twarzy w zależności od nasilenia bólu). **W analizowanej grupie pacjentów do głównych objawów towarzyszących nawrotowi choroby należały przede wszystkim: bóle kości jak również bóle podbrzusza, anemia, krwawienia, paraliż czy zmiana koloru gałek ocznych.** W czasie terapii irinotekaniem u prawie wszystkich pacjentów zaobserwowano poprawę sprawności. Pacjent z paralizem kończyn dolnych spowodowanym wielokrotnymi przerzutami do kręgów lędźwiowych mógł chodzić sam po leczeniu. W większości przypadków odnotowano złagodzenie bólu, w szczególności kości, co pozytywnie wpływało na poprawę jakości życia pacjentów [80].

Długofalowe dane dotyczące jakości życia po zakończeniu terapii przeciwnowotworowej przedstawiono w raporcie obejmującym 954 pacjentów, w tym 93% chorych w wieku >10 lat w momencie przeprowadzenia ankiety, leczonych we wczesnym dzieciństwie z powodu nerwiaka zarodkowego współczulnego przed 1986 rokiem, którzy przeżyli co najmniej 5 lat po zakończeniu terapii. Uzyskane wyniki wskazują, że chorzy doświadczali częściej zaburzeń neurologicznych oraz układu mięśniowo-szkieletowego (np. skoliozy, osłabienia kończyn) w porównaniu ze swoim zdrowym rodzeństwem [37].

Rezultaty badania ankietowego przeprowadzonego wśród pacjentów w wieku 8-17 lat, po leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego wykazały, że ubytki słuchu mogą być przyczyną dwukrotnie wyższego ryzyka wystąpienia problemów z czytaniem, matematyką oraz/lub uwagą jak również ogólnych trudności w uczeniu się w porównaniu z chorymi, u których w wyniku terapii nie wystąpiły problemy ze słuchem. Ponadto wystąpienie zaburzeń audiologicznych powodowało istotne statystycznie pogorszenie jakości życia raportowanej przez dzieci w zakresie funkcjonowania szkolnego, funkcjonowania psychospołecznego jak również ogólnej jakości życia mierzonej za pomocą Pediatrycznego Kwestionariusza Jakości Życia (PedsQL wersja 4.0) [24].

Również problemy z edukacją oraz problemy natury socjalnej mogą być długofalowym następstwem przejścia w dzieciństwie terapii przeciwnowotworowej. W porównaniu z rodzicami zdrowych dzieci, opiekunowie pacjentów po terapii przeciwnowotworowej, w tym z powodu nerwiaka zarodkowego współczulnego, obserwowali częściej u swoich podopiecznych problemy edukacyjne i socjalne. Dzieci leczone w przeszłości z powodu nerwiaka zarodkowego współczulnego miały mniej przyjaciół, większe problemy w nauce i inne trudności szkolne [9].

Mentalny wymiar jakości życia dorosłych osób chorujących w dzieciństwie na nerwiaka zarodkowego współczulnego, mierzony za pomocą kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form Health Survey*) był

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



istotnie niższy w porównaniu z wynikami w zdrowej populacji, co świadczy o gorszym stanie emocjonalnym. Należy jednak zwrócić uwagę, że innymi niezależnymi czynnikami mającymi negatywny wpływ na mentalną jakość życia były: płeć żeńska, pochodzenie (rdzenni Amerykanie), brak pracy czy niskie dochody. Z kolei jakość życia związana ze stanem fizycznym była generalnie zbliżona u osób po terapii nerwiaka zarodkowego współczulnego a osobami zdrowymi [40].

Różne aspekty związane z jakością życia oceniano w badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród 11 481 pacjentów w wieku >10 lat w momencie wypełnienia kwestionariusza, leczonych z powodu nowotworu, którzy przeżyli najmniej 5 lat po diagnozie. W subpopulacji 802 chorych z nerwiakiem zarodkowym współczulnym zaobserwowano wyższe ryzyko obniżenia wydajności, ograniczenia możliwości samoopieki (ang. *self care*) czy wykonywania codziennych czynności jak również pogorszenie stanu zdrowia utrudniające uczęszczanie do szkoły lub pracy, w porównaniu ze zdrowym rodzeństwem [43].

W wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym w 2015 roku w Arabii Saudyjskiej wśród opiekunów i pediatrycznych pacjentów (w wieku od 2 miesięcy do 11 lat) z nerwiakiem zarodkowym współczulnym zdiagnozowanym w latach 2006-2013, ocenę jakości życia przeprowadzono w oparciu o kwestionariusz Wisconsin Quality of Life Client (WQOLQ). Możliwy do uzyskania wynik w kwestionariuszu Wisconsin Quality of Life Client mieści się w zakresie -3,0 do 3,0; gdzie wynik -3,0 oznacza najgorszą możliwą jakość życia a 3,0 – najlepszą. Grupę kontrolną stanowiły zdrowe dzieci. Średni wynik związany z jakością życia wynosił $1,68 \pm 0,57$ dla pacjentów z neuroblastomą i był niższy niż w grupie kontrolnej ($1,89 \pm 0,49$), przy czym różnica ta nie była istotna statystycznie ($p = 0,863$). Jakość życia chorych, którzy otrzymywali kombinację chemioterapii, radioterapii i interwencji chirurgicznej była liczbowo gorsza, ale nie różniła się istotnie w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali mniej intensywne leczenie ($1,53 \pm 0,63$ vs $1,75 \pm 1,75$; $p=0,226$). Pacjenci, którzy uczęszczali do szkoły, mieli lepszą jakość życia niż pacjenci bez wykształcenia ($2,03 \pm 0,33$ vs $1,45 \pm 0,54$; $p < 0,001$) [79].

Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka są szczególnie narażeni na liczne dolegliwości związane z długim i intensywnym leczeniem, takie jak: mielosupresja szpiku kostnego, zaburzenia czynności nerek spowodowane chemioterapią czy słaby przyrost masy ciała wymagający dodatkowej suplementacji [37]. Wśród kanadyjskich pacjentów w wieku 5-18 lat w momencie przeprowadzenia ankiety, z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka zdiagnozowanym w latach 1999-2010, którzy przeszli przeszczep komórek macierzystych, jakość życia związana ze zdrowiem (HRQL; *Health Related Quality of Life*) oceniana za pomocą indeksu użyteczności zdrowia 2 (HUI2; ang. *Health Utility Index 2*) wynosiła średnio 0,89 (SD=0,11; gdzie 1

oznacza idealne zdrowie; 0 – śmierć) natomiast ocena przy wykorzystaniu indeksu użyteczności zdrowia 3 (HUI2; ang. *Health Utility Index 3*) wynosiła średnio 0,84 (SD=0,18). 52% rodziców wskazywało na zaburzenia czucia u chorych dzieci, 30,3% ból, 28% zaburzenia poznawcze, 24,2% zaburzenia emocjonalne, 38,4% zaburzenia słuchu a 23,2% - mowy. Jakość życia związana ze zdrowiem nie różniła się istotnie pomiędzy pacjentami z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka leczonych z lub bez przeszczepu komórek macierzystych, natomiast była niższa niż w zdrowej populacji [50].

2.5. CEL I METODY LECZENIA NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO W POLSCE

Celem leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego jest usunięcie ogniska chorobowego oraz maksymalne wydłużenie życia pacjenta. Intensywność leczenia jest uzależniona od stadium zaawansowania choroby, wieku chorego i cech biologicznych guza. Opierając się na wymienionych cechach, nerwiaki zarodkowe współczulne można zakwalifikować do grupy bardzo niskiego, niskiego, pośredniego (średniego) oraz wysokiego ryzyka (Tabela 11). Leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego powinno być skojarzone i składać się z chemioterapii wielolekowej, leczenia chirurgicznego oraz napromieniowania [3], [4], [11], [37].

Z uwagi na to, że populację pacjentów uwzględnioną we wniosku stanowią chorzy powyżej 1 roku (>12 miesięcy) życia w momencie rozpoczęcia immunoterapii, w niniejszym rozdziale omówiono metody leczenia w tej grupie wiekowej, ze szczególnym uwzględnieniem nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka oraz opornego na leczenie lub nawrotowego; terapie stosowane w pozostałych grupach ryzyka omówiono ogólnie.

Nerwiak zarodkowy współczulny wysokiego ryzyka

Leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego zaklasyfikowanego do wysokiego ryzyka jest wieloetapowa i składa się z trzech głównych faz:

- terapii indukcyjnej, której celem jest maksymalna redukcja masy guza, w tym redukcja ryzyka przerzutów do szpiku kostnego oraz chorób kości; minimalizacja ryzyka rozwoju opornych na leczenie klonów nowotworu oraz progresji choroby;
- terapia konsolidacyjna – wysokodawkowa chemioterapia stosowana do usunięcia wykrywalnych ognisk choroby, resekcja guza, zakończona autologicznym przeszczepem komórek macierzystych w celu uzupełnienia populacji komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym, dodatkowo można stosować radioterapię miejsca lokalizacji guza pierwotnego lub miejsc przerzutów;
- terapia podtrzymująca – ma za zadanie leczenie potencjalnej choroby resztkowej oraz redukcję ryzyka wznowy choroby [48].

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Chemioterapia indukcyjna COJEC złożona jest z powtarzanych co 10 dni 8 cykli (trwających 1 do 2 dni): 2-krotnie powtarzanego cyklu A, 4-krotnie powtarzanego cyklu B oraz 2-krotnie powtarzanego cyklu C. Każdy z cykli składa się z trzech aktywnych leków, podawanych w wysokich dawkach, w krótkim czasie [3], [37]. Opis poszczególnych cykli zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 16. Schemat przeprowadzania chemioterapii indukcyjnej COJEC [3], [4].

Nazwa leku	Dawka dobowa i sposób podania	Dni podawania	Początek cyklu
Cykl A chemioterapii COJEC			
Winkrystyna	1,5 mg/m ² (maksymalnie 2 mg), dożylnie	1	Początek cyklu to 0 i 40 dzień
Karboplatyna	750 mg/m ² , dożylnie, w 5% glukozie w ciągu 1 godziny	1	
Etopozyd	175 mg/m ² , dożylnie w 0,9% NaCl w ciągu 4 godzin	1 i 2	
Cykl B chemioterapii COJEC			
Winkrystyna	1,5 mg/m ² (maksymalnie 2 mg), dożylnie w postaci bolusu	1	Początek cyklu to dni 10, 30, 50 i 70
Cisplatyna	80 mg/m ² w 24-godzinym wlewie dożylnym	1	
Cykl C chemioterapii COJEC			
Winkrystyna	1,5 mg/m ² (maksymalnie 2 mg) dożylnie	1	Początek cyklu to dni 20 i 60
Cyklofosfamid	1050 mg/m ² dożylnie, w postaci bolusu, następnie 24-godzinna kroplówka	1 i 2	
Etopozyd	175 mg/m ² dożylnie, w 0,9% NaCl w ciągu 4 godzin	1 i 2	

W przypadku, gdy masa ciała dziecka jest mniejsza niż 12 kg, zaleca się stosowanie winkrystyny w dawce 0,05 mg/kg, cyklofosfamidu w dawce 35 mg/kg, etopozydu w dawce 5,8333 mg/kg, natomiast u niemowląt o masie ciała równej lub mniejszej 5 kg rekomenduje się dalszą redukcję dawki o 1/3 [3]. W czasie podawania kroplówki z cyklofosfamidem niezbędna jest kontrola nawodnienia i diurezy; w przypadku obniżenia diurezy poniżej 400 ml/m²/6 godzin konieczne jest podanie furosemidu w dawce 0,5-1,0 mg/kg [3]. Przed pobraniem komórek krwiotwórczych i operacyjnym usunięciem pierwotnego guza, **w sytuacji niewystarczającej odpowiedzi** na chemioterapię indukcyjną, zalecane jest przeprowadzenie 2-4 cykli chemioterapii TVD (topotekan/winkrystyna/doksorubicyna), zgodnie ze schematem przedstawionym w Tabeli 17 [3], [4].

Tabela 17. Schemat przeprowadzania chemioterapii indukcyjnej TVD [3].

Nazwa leku	Dawka dobowa i sposób podania	Dni podawania
Topotekan	1,5 mg/m ² , dożylnie w 0,9% NaCl (100ml/m ²) przez 30 min.	1-5
Winkrystyna	1 mg/m ² /dobę (maksymalnie 1 mg), dożylnie w 0,9% NaCl (50 ml/m ² /dobę) przez 48 godz.	5 i 6 – początek godzinę po zakończeniu infuzji ostatniej dawki topotekanu
Doksorubicyna	22,5 mg/m ² /dobę, dożylnie w 0,9% NaCl (50 ml/m ² /dobę) przez 48 godz.	5 i 6 – początek godzinę po zakończeniu infuzji ostatniej dawki topotekanu, równoległe z winkrystyną

Po zakończeniu chemioterapii indukcyjnej zalecane jest operacyjne usunięcie guza pierwotnego jedynie w sytuacji, gdy nie ma progresji choroby lub gdy wycięcie nie jest związane z ryzykiem zgonu

czy znacznym okaleczeniem [3], [4]. Niejednokrotnie, nawet po chemioterapii wycięcie pierwotnego ogniska jest utrudnione z powodu zajęcia naczyń krwionośnych nerek oraz brzucha czy infiltrację otworów międzykręgowych przez komórki guza [37].

Autologiczny przeszczep komórek macierzystych należy przeprowadzić przestrzegając warunków określonych w protokole mieloablacyjnym. Po zakończeniu terapii mieloablacyjnej (BuMel – busulfan, melfalan, lub CEM – karboplatyna, etopozyd, melfalan) i przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych, zalecane jest przeprowadzenie napromieniowania miejsca lokalizacji guza pierwotnego. Na obszarze odpowiadającemu przedoperacyjnej wielkości ogniska pierwotnego podaje się dawkę promieniowania 21 Gy [3], [4].

Zalecana terapia podtrzymująca dla chorych, którzy ukończyli wcześniejsze etapy leczenia obejmuje:

- po zakończeniu napromieniowania i około 90 dni po przeszczepie komórek macierzystych 6 cykli izotretynoiny (13-cis-RA) – podawanej doustnie, w dawce 160 mg/m²/dobę przez 14 dni co 4 tygodnie;
- 4 tygodnie po rozpoczęciu terapii izotretinoiną – **podawanie przeciwciał anti-GD2** (ch14.18/CHO) w dawce 20 mg/m²/dobę przez 5 dni (kumulacyjna dawka 100 mg/m²/cykl), powtarzanych 5 razy co 4 tygodnie; pierwszy cykl rozpoczyna się w 4. tygodniu po rozpoczęciu podawania 13-cis-RA;
- tygodnie 3, 7, 11, 15 i 19 – ewentualne podawanie aldesleukiny (IL-2; w przypadku zakwalifikowanych pacjentów) w dawce 6 mln UI (jednostek międzynarodowych)/m²/dobę, podskórnie przez 5 dni; w tygodniach 4, 8, 12 i 20 podawanie IL-2 2 godziny po zakończeniu wlewu ch14.18/CHO w dawce 6 mln jednostek międzynarodowych/m²/dobę, przez 5 dni podskórnie [3].

Aktualnie, zgodnie z danymi z protokołu opracowanego przez grupę SIOPEN, korzystniejsze jest podawanie dinutuksymabu beta w postaci ciągłych infuzji (ang. *long term infusion*) trwających 10 dni (kumulacyjna dawka 100 mg/m²/cykl), w celu zmniejszenia bólu i minimalizacji działań niepożądanych. Również zredukowanie o połowę dawki interleukiny-2 (3 mln jednostek międzynarodowych/m²/dobę) wiąże się z mniejszą toksycznością dla pacjentów [77]. W rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce immunoterapia z zastosowaniem interleukiny-2 jest bardzo rzadko stosowana u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka [68].

Wszystkie etapy leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka trwają łącznie około 1 roku [78] i są bardzo obciążające dla pacjenta oraz jego rodziny. Poszczególne etapy terapii wiążą się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych/toksyczności [37], [49] oraz wymagają długotrwałych pobytów w szpitalu i licznych badań diagnostycznych [78].

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Nerwiak zarodkowy współczulny nawrotowy/oporny na leczenie

Nawrót nerwiaka zarodkowego współczulnego może wystąpić na różnych etapach leczenia, bez względu na zastosowaną terapię. W przypadku wznowy po usunięciu chirurgicznym pierwotnego guza, można zastosować chemioterapię. U dzieci z nieoperacyjnym guzem, u których stosowano chemioterapię oraz radioterapię, rekomenduje się bardziej intensywne programy leczenia, z wykorzystaniem leków wcześniej nie podawanych. W sytuacji progresji lub wznowy zaawansowanej postaci nerwiaka zarodkowego pomimo intensywnego leczenia, zaleca się chemioterapię temodalem (50 mg/m², dożylnie, w 1-godzinny wlew, dni podawania: 1-5) i irinotekaniem (150 mg/m²; doustnie; dni podawania 1-5), przy czym liczba cykli powinna być dostosowana do odpowiedzi na leczenie i tolerancji [3], [4].

Zgodnie z danymi od eksperta klinicznego uczestniczącego w badaniu ankietowym [68] u pacjentów ze **wznową/progresją** nerwiaka zarodkowego współczulnego nie ma jednoznacznego standardu postępowania terapeutycznego. Najczęściej stosowane na tym etapie chemioterapie obejmują: irinotecan lub topotekan + temozolomid +/- winkrystyna +/- bewacyzumab; PACE - (cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, tenipozyd), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd). Poza chemioterapią:

- około 85% pacjentów otrzymuje terapię MIBG a następnie autologiczny przeszczep komórek macierzystych;
- 15% nie jest dalej leczonych;
- >10% - otrzymuje dodatkową chemioterapię bądź megachemioterapię i kolejny przeszczep komórek macierzystych.

Z uwagi na to, że u takich pacjentów zazwyczaj nie udaje się osiągnąć zadowalających efektów leczenia, chemioterapię kontynuuje się do momentu progresji i zgonu pacjenta [68].

W przypadku neuroblastomy **opornej na leczenie**, po fazie indukcji dodaje się zwykle chemioterapię standardową (2-4 cykli TVD +/-3-6 cykli irinotekanu/temozolomidu), następnie przeprowadza operację, megaterapię MIBG wraz z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych (dodatkowo), megaterapię BuMel wraz z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych, radioterapię i terapię izoterm z immunoterapią, podobnie jak w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka. Alternatywnie przeprowadza się terapię konsolidacyjną z przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych, megaterapię MIBG, megachemioterapię BuMel lub CEM i/lub tiotepa; terapia 1x lub tzw. tandem (tj. MIBG + megachemioterapia); przeszczep – najczęściej autologiczny, rzadziej haploidentyczny [68].

Standardowym preparatem stosowanym w ramach terapii podtrzymującej, zarówno w pierwszej jak i w drugiej linii leczenia jest izotretynoina (kwas 13-cis-retinowy) [68], [46].

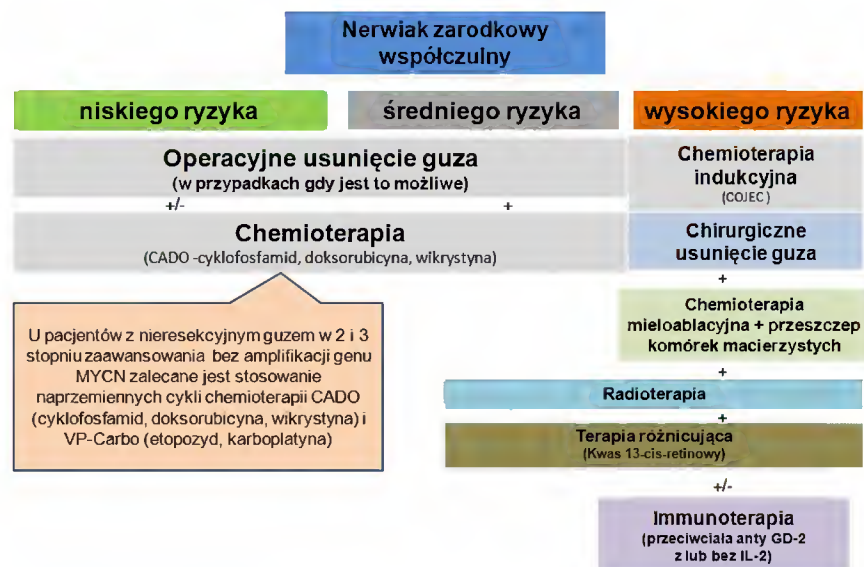
W przypadku opornego na leczenie/nawrotowego nerwiaka zarodkowego współczulnego terapia może trwać od kilku miesięcy do nawet kilku lat [78] i jest obciążająca dla pacjenta oraz jego rodziny. Poszczególne etapy leczenia wiążą się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych/toksyczności [37], [49] oraz wymagają długotrwałych pobytów w szpitalu i licznych badań diagnostycznych [78].

Nerwiak zarodkowy współczulny niskiego i średniego ryzyka

Terapia nerwiaka zarodkowego współczulnego w stopniu zaawansowania 1-3 jest uzależniona od możliwości chirurgicznej resekcji guza oraz od obecności amplifikacji genu MYCN. W przypadku guzów operacyjnych i braku amplifikacji genu MYCN leczenie można zakończyć na resekcji, natomiast w przypadku wznowy choroby wprowadzić chemioterapię.

U pacjentów z nieresekcyjnym guzem w 2 i 3 stopniu zaawansowania bez amplifikacji genu MYCN zalecane jest stosowanie naprzemiennych cykli chemioterapii CADO (cyklofosamid, doksorubicyna, wikrystyna) i VP-Carbo (etopozyd, karboplatyna). Jeżeli po dwóch cyklach chemioterapii nie uzyska się poprawy lub nastąpi progresja guza, to należy zmienić jej rodzaj. W przypadku zadowolającej odpowiedzi należy przeprowadzić kolejne 2 cykle chemioterapii, po czym ocenić stan choroby i kwalifikacje do zabiegu operacyjnego. Po resekcji guza i przeprowadzeniu 2 kolejnych cykli chemioterapii, zalecane jest przeprowadzenie badań kontrolnych w celu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia [3], [4].

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Rysunek 1. Uproszczony schemat leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego w zależności od grupy ryzyka (opracowany na podstawie [3], [4]).

Niemowlęta z amplifikacją genu MYCN i ze stopniem zaawansowania 2, 3, 4 i 4s

Od 2006 roku europejski program leczenia neuroblastomy zakłada włączenie niemowląt ze stwierdzoną amplifikacją N-MYC, w 2-4 stopniu zaawansowania, do protokołu stosowanego w grupie wysokiego ryzyka u dzieci powyżej 1. roku życia, z następującymi zastrzeżeniami:

- niemowlęta powinny być leczone wyłącznie w ośrodkach z dużym doświadczeniem;
- dawki leków stosowanych w chemioterapii indukcyjnej u niemowląt o masie ciała mniejszej lub równej 12 kg powinny być przeliczone na kilogram; u dzieci o masie ciała poniżej 5 kg zaleca się redukcję dawek leków do 2/3;
- w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na wstępnie zastosowaną chemioterapię niemowlętom należy podać chemioterapię składającą się z TVD, analogicznie jak u starszych pacjentów;
- kluczowe znaczenie u niemowląt ma bardzo uważne monitorowanie toksyczności, w tym częsta ocena słuchu ze względu na potencjalnie wysokie ryzyko jego uszkodzenia przy stosowaniu pochodnych platyny, które mogą upośledzić rozwój mowy [3].

2.5.1. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII NERWIAKA ZARODKOWEGO

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 roku, obowiązującym od 1 maja 2018 roku [44], na liście refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w leczeniu chorób o kodzie ICD 47.9 znajdują się: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, idarubicyna, ifosfamid, irinotekan, tiotepa, topotekan, winblastyna, winkrystyna, winorelbina,

2.5. Cel i metody leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego.

2.6. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*)



temozolomid. Terapia radioaktywnym jodem rozliczana jest w ramach katalogu radioterapii (załącznik 1d), natomiast przeszczep komórek krwiotwórczych rozliczany jest w ramach katalogu JGP (S21, S22, S23) [85].

Spośród leków rekomendowanych w terapii podtrzymującej neuroblastomy, w wykazie leków refundowanych znajduje się jedynie izotretynoina [44]. Interleukina-2 nie jest aktualnie refundowana ze środków publicznych w Polsce [44].

2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego (neuroblastomy) wysokiego ryzyka jak również nawrotowego lub opornego na leczenie.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Tabela 18. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego: wysokiego ryzyka oraz nawrotowego lub opornego na leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego (lipiec 2018 roku).

Kraj/ Region [referencja]	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
Polska [3]	Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTOK)	2011	<p>Postępowanie terapeutyczne w przypadku nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u dzieci powyżej 1 roku życia obejmuje: krótko trwającą, intensywną chemioterapię indukcyjną (CPOJEC, lub TVD) pobranie macierzystych komórek krwiotwórczych, próbę całkowitej resekcji pierwotnego guza, terapię mieloablacyjną, po której następuje przeszczepienie uprzednio pobranych macierzystych komórek krwiotwórczych, radioterapię miejsca, w którym znajdował się pierwotny guz. Po zakończeniu wymienionych etapów leczenia, pacjenci powinni otrzymać terapię podtrzymującą, której celem jest leczenie potencjalnej choroby resztkowej. Zalecany schemat terapeutyczny w przypadku leczenia choroby resztkowej składa się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 cykli izotretynoiny (kwas 13-cis-retinowy) – doustnie, 160 mg/m²/dobę, przez 14 dni co 4 tygodnie; - przeciwciała anty-GD2 (ch14.18/CHO) w dawce 20 mg²/dobę przez 5 dni, 5 razy co 4 tygodnie; z lub bez IL-2, podawaną podskórnie, 6 mln IU/m²/dobę. <p>Przed pobraniem komórek krwiotwórczych i operacyjnym usunięciu pierwotnego guza, w sytuacji niewystarczającej odpowiedzi na chemioterapię indukcyjną, zalecane jest przeprowadzenia 2-4 cykli chemioterapii TVD</p> <p>Postępowanie terapeutyczne w przypadku wznowy lub progresji nerwiaka zarodkowego współczulnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wznowa po radykalnym usunięciu chirurgicznym ogniska pierwotnego – chemioterapia; - nawrót u dzieci ze wstępnie zlokalizowanym nieoperacyjnym guzem, leczonych chemioterapią z/bez radioterapii – bardziej intensywne, schematy terapeutyczne, z zastosowaniem innych niż uprzednio stosowane; - wznowa po intensywnym leczeniu, w przypadku zaawansowanego nerwiaka zarodkowego współczulnego – chemioterapia z zastosowaniem temodalu i irinotekanu.
Wielka Brytania [87]	Children’s Cancer and Leukaemia Group (CCLG)	2017	<p>Postępowanie terapeutyczne w przypadku nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapię indukcyjną (przyspieszony COJEC, ang. <i>rapid COJEC</i>), następnie chirurgiczną resekcję guza pierwotnego, <ul style="list-style-type: none"> - terapię mieloablacyjną i przeszczep komórek macierzystych, - radioterapię; - terapię różnicującą kwasem 13-cis retinowym oraz immunoterapię, zgodnie z protokołem SIOPEN HR-NBL-1, jednakże bez dodania IL-2.
Stany Zjednoczone [41]	National Cancer Institute (NCI)	2017	<p>Postępowanie terapeutyczne w przypadku nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - indukcję (chemioterapię i resekcję chirurgiczną);

Kraj/ Region [referencja]	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			<p>- konsolidację remisji (terapię młodoablacyjną, przeszczep komórek macierzystych, radioterapię guza pierwotnego i miejsc przerzutów); - terapię podtrzymującą (immunoterapię i retinoid).</p> <p>Terapia podtrzymująca, której celem jest leczenie potencjalnej choroby resztkowej po zakończeniu wcześniejszych etapów leczenia; obejmuje dinutuksymab w skojarzeniu z izotretynoiną, GM-CSF oraz IL-2.</p> <p>Dostępne opcje terapeutyczne w przypadku nawrotowego nerwiaka zarodkowego współczulnego, zaklasyfikowanego do wysokiego ryzyka obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapię składającą się z topotekanu w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub etopozydem; temozolomidu z irinotekaniem; temozolomidu w skojarzeniu z irinotekaniem i dinutuksymabem; - ¹³¹I-MIBG w monoterapii, w skojarzeniu z inną terapią lub z następującym po nim przeszczepem komórek macierzystych; <ul style="list-style-type: none"> - drugi przeszczep komórek macierzystych po dodatkowej chemioterapii; - w przypadku pacjentów z mutacjami ALK – crizotybin lub inny inhibitor ALK. <p>Dostępne opcje terapeutyczne w przypadku nawrotowego nerwiaka zarodkowego współczulnego, zaklasyfikowanego początkowo do grupy niskiego ryzyka w przypadku lokalnych nawrotów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - operacja, a następnie obserwacja lub chemioterapia; chemioterapia; - chemioterapia, po której może nastąpić operacja. <p>W przypadku nawrotów z przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> - obserwacja; - chemioterapia; - operacja, po której następuje chemioterapia; <p>- terapia jak w przypadku nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka.</p> <p>Dostępne opcje terapeutyczne w przypadku nawrotowego nerwiaka zarodkowego współczulnego, zaklasyfikowanego początkowo do grupy średniego ryzyka w przypadku lokalnych nawrotów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - operacja (całkowita resekcja); - operacja (niecałkowita resekcja), a następnie chemioterapia. <p>W przypadku nawrotów z przerzutami - terapia jak w przypadku nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka.</p>
Ameryka [2]	American Cancer Society	2016	<p>Postępowanie terapeutyczne w przypadku nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - indukcję (chemioterapię, zazwyczaj z zastosowaniem cisplatyny, etopozydu, winkrystyny, cyklofosfamidu,

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotnym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Kraj/ Region [referencja]	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			<p>dokсорubicyny, topotekanu, resekcję chirurgiczną);</p> <ul style="list-style-type: none"> - konsolidację remisji (wysokodawkowa chemioterapia z lub bez radioterapii, następnie przeszczep komórek macierzystych); - terapię podtrzymującą przez 6 miesięcy po zakończeniu wcześniejszych etapów leczenia, obejmującą podawanie izotretynoiny oraz immunoterapię z zastosowaniem dinutuksymabu wraz z GM-CSF, oraz 1L-2. <p>W przypadku nawrotnego nerwiaka zarodkowego współczulnego, zaklasyfikowanego do wysokiego ryzyka lub wystąpienia przerzutów należy zastosować bardziej intensywne leczenie, w skład którego może wchodzić kombinacja chemioterapii, operacja i radioterapia. Chemioterapia może obejmować leki, które nie były stosowane w początkowym etapie leczenia. Inną opcję może stanowić wysokodawkowa chemioterapia/radioterapia, po której wykonuje się przeszczep komórek macierzystych.</p>
Międzynarodowe [48]	International Society of Pediatric Oncology (SIOP) - Pediatric Oncology in Developing Countries (PODC)	2015	<p>Wytyczne dotyczące metod diagnostyki i leczenia nerwiaka zarodkowego w krajach słabo i średnio rozwiniętych.</p> <p>W przypadku nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka zalecane jest postępowanie terapeutyczne złożone z trzech faz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - intensywnej terapii indukcyjnej składającej się z kilku związków chemioterapeutycznych: związku platyny, związku alkilującego np. cyklofosfamidu, topoizomerazy – zwykle etopozydu lub rzadziej dokсорubicyny lub winkrystyny; - chemioterapii mieloablacyjnej z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych – w zależności od możliwości finansowych w danym kraju chemioterapia mieloablacyjna może składać się z: cyklofosfamidu lub etopozydu dodanych do lokalnej radioterapii; P9341 dodanego do lokalnej radioterapii, przeszczepu komórek macierzystych z terapią busulfanem/melfalanem wraz z lokalną radioterapią; - leczenie potencjalnej choroby resztkowej: w zależności od możliwości finansowych w danym kraju: od braku leczenia poprzez podawanie izotretynoiny, a w przypadku wysoko rozwiniętych krajów izotretynoiny wraz z przeciwciałami anti-GD2. <p>Nawrotny /progresywny nerwiak zarodkowy współczulny:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cyklofosamid z topotekaniem lub irinotekaniem w skojarzeniu z temozolomidem; - I-mIBG w przypadku nawrotowej choroby; trudno dostępna w krajach słabo rozwiniętych; - radioterapia przy zastosowaniu wiązki zewnętrznej – do kontroli objawowych miejsc chorobowych; - terapia metronomiczna (jako terapia paliatywna) w sytuacji braku dostępu do kamptotecyny lub temozolomidu; - lokalne przerzuty w przypadku nerwiaka zarodkowego niskiego oraz średniego ryzyka mogą być leczone dodatkowym zabiegiem operacyjnym, radioterapią i chemioterapią.

Kraj/ Region [referencja]	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
Indie [8]	Indian Council of Medical Research	2017	<p>W przypadku nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka zalecane jest postępowanie terapeutyczne złożone z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapii indukcyjnej – COJEC, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie TVD; - resekcji guza pierwotnego – z możliwie jak najmniejszym uszkodzeniem organów/funkcji neurologicznych - chemioterapii mieloablacyjnej (BuMel) i autologicznego przeszczepu komórek macierzystych - radioterapii miejsca lokalizacji guza pierwotnego (21,6 Gy) i oraz miejsc przerzutów do kości; - terapii różnicującej – 13-cis-RA oraz immunoterapii złożonej z IL-2 oraz przeciwciała anty-GD2. <p>Nawracający nerwiak zarodkowy współczulny wysokiego ryzyka – stosowana terapia ma zazwyczaj charakter paliatywny; ponadto można rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> - doustną terapię metronomiczną; - chemioterapię złożoną z cyklofosfamidu/topotekanu czy irinotekanu/temozolomidu; - terapię ¹³¹I-mIBG; <p>Terapie z wykorzystaniem kinazy Aurora A oraz inhibitorów ALK, jak również terapia antyangiogenetyczna znajdują się dopiero w fazie oceny.</p> <p>W przypadku wystąpienia lokalnych nawrotów nerwiaka zarodkowego współczulnego zaklasyfikowanego pierwotnie do niskiego lub średniego ryzyka zalecana jest dodatkowa operacja, chemioterapia i radioterapia.</p>

IL-2 – interleukina 2; COJEC – chemioterapia złożona z cis platyny, winkrystyny, karboplatyny, etopozydu i cyklofosfamidu; 13-cis-RA – kwas 13-cis-retinowy; GD2 – disialogangliozyd 2; TVD – chemioterapia złożona z topotekanu, winkrystyny i dokсорubicyny; ¹³¹I-mIBG - metajodoguanidyna znakowana jodem¹³¹; GM-CSF - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów; ALK – kinaza anaplastycznego chłoniaka; Gy – grej; BuMel – chemioterapia złożona z busulfanu i melfalanu; CEM – chemioterapia złożona z karboplatyny, etopozydu i melfalanu.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Wytyczne praktyki klinicznej opublikowane po roku 2010 rekomendują stosowanie wieloetapowego leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego, zaklasyfikowanego do grupy wysokiego ryzyka, składającego się z:

- chemioterapii indukcyjnej (COJEC lub TVD) [2], [3], [8], [41], [48], [87];
- chirurgicznej resekcji guza pierwotnego [2], [3], [87];
- chemioterapii mieloablacyjnej z późniejszym przeszczepem komórek macierzystych [2], [3], [8], [41], [48], [87];
- radioterapii miejsca lokalizacji guza pierwotnego [2], [3], [8], [41], [48], [87].

Po zakończeniu wymienionych etapów leczenia, pacjenci powinni otrzymać terapię podtrzymującą, której celem jest leczenie potencjalnej choroby resztkowej. Zalecany schemat terapeutyczny w przypadku leczenia choroby resztkowej składa się z leczenia różnicującego – 13-cis-RA oraz immunoterapii przeciwciałami anty-GD2 [3], [41], [2], [48], [87] wraz z IL-2 [2], [3], [41], [48] Wytyczne [2], [41] zalecają również podawanie GM-CSF, natomiast wytyczne [87] nie rekomendują stosowania IL-2.

W przypadku nerwiaka zarodkowego współczulnego nawrotowego zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej nie wskazują jednoznacznego schematu postępowania.

W zależności od momentu, w którym nastąpił nawrót choroby można stosować dodatkową chemioterapię lekami innymi niż dotychczas podawane [2], [3], [8], [48] (np. cyklofosamid z topotekaniem lub irinotekaniem w skojarzeniu z temozolomidem [48], temozolomidu w skojarzeniu z irinotekaniem i **dinutuksymabem** [41]), I-mIBG [8], [41], [48], dodatkową radioterapię [2], [48], kolejny przeszczep komórek macierzystych [41], u pacjentów z mutacjami ALK – krizotynib lub inny inhibitor ALK [41]. **W sytuacji wystąpienia nawrotu nerwiaka zarodkowego współczulnego z przerzutami (zaklasyfikowanego pierwotnie do niskiego lub średniego ryzyka) należy zastosować schemat leczenia podobny jak w neuroblastomie wysokiego ryzyka [41].**

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na chemioterapię indukcyjną (nerwiak zarodkowy współczulny wysokiego ryzyka oporny na leczenie), przed pobraniem komórek krwiotwórczych i operacyjnym usunięciem pierwotnego guza, zalecane jest przeprowadzenie dodatkowo 2-4 cykli chemioterapii TVD [3].

2.7. EPIDEMIOLOGIA NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓLCZULNEGO I OBCIĄŻENIE CHOROBA

2.7.1. EPIDEMIOLOGIA NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓLCZULNEGO W POLSCE I NA ŚWIECIE

Nerwiak zarodkowy współczulny (neuroblastoma) należy do najczęstszych pozaczaszkowych guzów litych występujących u dzieci [8], [11], [36] i stanowi 8-10% nowotworów złośliwych w populacji pediatrycznej w Europie i USA [10]. Szczyt zachorowania przypada na drugi rok życia, przy czym aż 90% przypadków diagnozowanych jest do 5 roku życia; do rzadkości należą przypadki neuroblastomy u młodzieży i dorosłych [11], [3]. Częstość występowania nerwiaka zarodkowego współczulnego w przeliczeniu na 1 mln osób do 19 roku życia jest wyższa w krajach wysoko rozwiniętych, natomiast niższa w krajach słabiej uprzemysłowionych, co może wynikać z lepszego dostępu do nowoczesnych metod diagnostyki i leczenia [25] (Tabela 19).

Zgodnie z danymi pochodzącymi z rejestrów dla poszczególnych krajów europejskich, przedstawionymi na stronie Międzynarodowej Agencji ds. Nowotworów Złośliwych (IARC, ang. *International Agency for Research of Cancer*) WHO, w Polsce, podobnie jak w innych krajach regionu (Francja, Niemcy Słowacja, Zjednoczone Królestwo), zdecydowaną większość zdiagnozowanych przypadków nerwiaka zarodkowego współczulnego stanowią dzieci do 4 roku życia (Tabela 19).

Tabela 19. Częstość występowania nerwiaka zarodkowego współczulnego w Polsce i wybranych krajach Europejskich świecie [27].

Kraj [lata]	Liczba przypadków – grupy wiekowe [lata]						Częstość/1 000 000 osób/rok – grupy wiekowe [lata]					
	0	1-4	5-9	10-14	15-19	łącznie 0-19	0	1-4	5-9	10-14	15-19	ASR 0-19
POLSKA [2001-2013]	252	299	94	45	25	715	51,1	15,0	3,6	1,5	0,7	8,1
Wybrane kraje europejskie												
Francja [1993-2012]^a	151	187	35	20	10	403	74,4	22,7	3,4	1,9	0,9	11,3
Niemcy [1996-2012]^b	999	1074	193	64	-	2330^b	81,6	31,2	2,8	0,9	-	13,9^b
Niemcy zachodnie [1994-2012]^c	213	213	50	22	14	512	74,8	17,7	3	1,2	0,7	9,8
Zjednoczone Królestwo [2000-2011]^d	362	576	134	44	44	1160	41,3	16,8	3,1	1,0	0,9	7,7
Słowacja	72	94	22	13	9	210	59,3	18,5	3,1	1,6	1,0	9,3

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzialnością na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Kraj [lata]	Liczba przypadków – grupy wiekowe [lata]						Częstość/1 000 000 osób/rok – grupy wiekowe [lata]					
	0	1-4	5-9	10-14	15-19	łącznie 0-19	0	1-4	5-9	10-14	15-19	ASR 0-19
[2000-2009]												
Wybrane kraje spoza Europy												
USA [1998-2012]	3412	5022	1036	382	244	10098	57,6	31,3	3,5	1,2	0,8	9,9
Kanada [1992-2013]^e	502	665	172	46	29	1414	69,5	22,4	4,5	1,1	0,7	11,0
Chiny [1990-2013]^f	112	204	59	26	11	412	37,1	15,1	3,3	1,2	0,4	6,9
Indie [1990-2013]^g	54	320	119	56	26	575	5,6	7,5	2,1	0,9	0,4	3,0

ASR – częstość standaryzowana do wieku (ang. *Age-standardized rate*); a) Dane z 13 rejestrów – uwzględnione dzieci do 14 roku życia; b) Rejestr pediatriczny; c) Dane z 5 zachodnich rejestrów; d) Dane z 13 rejestrów.; e) Dane z 9 rejestrów; f) Dane z 6 rejestrów; g) Dane z 7 rejestrów.

W latach 2001-2013 w Polsce odnotowano łącznie 715 przypadków zachorowań na neuroblastomę, co daje w przybliżeniu 60 przypadków rocznie w populacji do 19 roku życia [27] i pokrywa się z danymi z innych źródeł, według których w kraju rozpoznaje się rocznie około 60-70 nowych przypadków nerwiaka zarodkowego współczulnego [6], [38]. Pacjenci powyżej 1 roku życia z neuroblastomą w Polsce stanowili 64,7% wszystkich przypadków (Tabela 19).

W celu odnalezienia danych na temat zachorowalności na neuroblastomę w populacji polskiej przeszukano również strony internetowe Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [76]. Zidentyfikowano jedynie dane dotyczące zachorowalności na nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego (ICD C47), jednakże bez wyszczególnienia na neuroblastomę (ICD 47.9).

Zgodnie z danymi z bazy danych RARECARE, szacunkowa liczba żyjących pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym w Europie (EU-27) w roku 2008 wynosiła 7862 osób [65]. Populacja europejska (EU-27) zgodnie z danymi z EUROSTATU wynosiła w tym czasie średnio 496 882 753 osób, co oznacza chorobowość na poziomie około 15,8/1000 000 osób. W lipcu 2017 roku w Polsce żyło 38 426 mln osób [67]; przyjmując podobną chorobowość jak w populacji europejskiej, w Polsce obecnie żyje 607 osób z nerwiakiem zarodkowym współczulnym.

Od 2006 roku w Polsce realizowany był wieloletni Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych, którego celem była poprawa wykrywalności nowotworów (w tym wybranych nowotworów u dzieci, np. neuroblastomy), podniesienie jakości kształcenia lekarzy specjalistów oraz utworzenie systemu monitorowania skuteczności zwalczenia nowotworów. W ramach programu

utworzono centralną bazę nowotworów pacjentów z neuroblastomą. Oceną objęto zarówno pacjentów zdiagnozowanych w ośrodkach należących do Polskiej Pediatricznej Grupy Guzów Litych pomiędzy 1 grudnia 2012 a 30 listopada 2013, a także dzieci z rozpoznaniem nerwiaka zarodkowego współczulnego, które wcześniej nie zostały zgłoszone do bazy – łącznie 720 pacjentów [39].

W samym roku 2013 do bazy wprowadzono 71 przypadków i otrzymano:

- zbiorcze dane z 12 ośrodków dotyczące 69 dzieci z neuroblastomą, w tym 36 z rozpoznaną chorobą;
- szczegółowe dane z 7 ośrodków dotyczące 36 dzieci, w tym 22 pacjentów z noworozpoznaną neuroblastomą [39].

Według danych ze wstępnego raportu Polskiej Pediatricznej Grupy Guzów Litych z 2010 roku, pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym powyżej 1 roku życia stanowili 67,4% zdiagnozowanych przypadków [6]. Dane dotyczące odsetka pacjentów z poszczególnymi stopniami zaawansowania w Polsce zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 20. Odsetek pacjentów powyżej 12 miesiąca życia w Polsce, z poszczególnymi stopniami zaawansowania nerwiaka zarodkowego współczulnego wg klasyfikacji INSS.

Stopień zaawansowania wg. INSS	Źródło danych	
	Lata 2001-2010 [7] N=342	Lata 2001-2007* [6] N=215
1 stopień	13,0 %	7,9%
2 stopień	10,2%	11,6%
3 stopień	25,9%	26,0%
4 stopień	50,9%	54,5%

*Z uwagi na przedstawienie w formie publikacji pełnotekstowej, za bardziej wiarygodne dane uznano z referencji [6].

Najnowsze zidentyfikowane dane dotyczące epidemiologii nerwiaka zarodkowego współczulnego w Polsce pochodzą z rejestru Koordynatora ds leczenia neuroblastomy, do którego ośrodki z Polskiej Pediatricznej Grupy Guzów Litych raportują poszczególne przypadki zachorowań. W latach 2001-2016 w rejestrze figurowało łącznie 973 dzieci z neuroblastomą [81]. Podział ze względu na wiek zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 21. Liczba dzieci ze zdiagnozowaną neuroblastomą w latach 2001-2016; podział ze względu na wiek, na podstawie danych z rejestru [81].

Wiek (lata)	Liczba	Odsetek
≤ 1	385	39,6%
>1 - 2	186	31,7%
>2 - 3	126	21,5%
>3 - 5	141	24,0%
>5 - 7	59	10,1%
>7 - 10	37	6,3%
>10	38	6,5%

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Zgodnie z danymi z rejestru z lat 2001-2016 pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym powyżej 1 roku życia stanowili 60,4% wszystkich zdiagnozowanych chorych [81], a więc o około 7% mniej, niż w latach 2001-2007 [6].

Tabela 22. Liczba pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; dane z rejestru z lat 2011-2016 [81].

Grupy pacjentów	Liczba pacjentów w latach 2001-2016	Liczba pacjentów w latach 2007-2016
4 stopień i wiek >1 roku życia	286	153
2-3 stopień i wiek > 1 roku życia oraz obecna amplifikacja genu MYCN	22	14
2-4 stopień oraz 4s i wiek < 1 roku życia oraz obecna amplifikacja genu MYCN	28	21
Razem	336	188

Zgodnie z danymi z rejestru z lat 2001-2016 ponad 80% pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka stanowiły osoby z chorobą w 4 stopniu zaawansowania, powyżej 1 roku życia [81]. Średnia liczba pacjentów ze zdiagnozowaną neuroblastomą, na podstawie danych z lat 2001-2016 wynosiła rocznie 21 osób; natomiast biorąc pod uwagę dane z lat 2007-2016 – 18,8 osób.

Tabela 23. Liczba pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym, którzy otrzymywali immunoterapię w latach 2008-2017; dane z rejestru [81].

Rok rozpoczęcia leczenia	Liczba immunoterapii razem	W I rzucie choroby	Po nieadekwatnej odpowiedzi na II linię chemioterapii indukcyjnej	Po wznowie lub z progresją choroby
2008	1	0	0	1
2009	1	0	0	1
2010	2	0	0	2
2011	4	2	0	2
2012	5	2	1	2
2013	12	10	1	1
2014	19	14	4	1
2015	17	11	4	2
2016	20	15	5	0
Razem	81	54	15	12

W ramach rejestru raportowano dane dotyczące liczby pacjentów z neuroblastomą, którzy otrzymywali immunoterapię w latach 2008-2017. W analizowanym okresie obserwacji łącznie 81 pacjentów otrzymało immunoterapię: 84 w ramach leczenia I linii, natomiast odpowiednio 15 i 12 po nieadekwatnej odpowiedzi na II linię chemioterapii indukcyjnej i po wznowie lub progresji choroby.

Należy mieć jednak na uwadze, że przedstawione dane mogą być niepełne, ponieważ w początkowym okresie nie wszyscy pacjenci, którzy wymagali zastosowania immunoterapii ją otrzymywali [81].

2.7.2. OBCIĄŻENIE CHOROBA

Diagnoza nowotworu złośliwego u dziecka wiąże się ze znacznym obciążeniem psychicznym, psychosocjalnym oraz ekonomicznym pacjentów oraz ich rodzin [56]. Kiedy rodzice dowiadują się, że ich dziecko choruje na neuroblastomę, wielu z nich jest zakłopotanych, przerażonych, przytłoczonych, zagubionych. Niepewność co do przyszłości chorego dziecka jest dla niektórych wręcz „emocjonalnym nokautem”, wymagającym całkowitego przeorganizowania życia oraz zmiany planów na przyszłość [82].

Wyniki przekrojowego badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych w latach 2010-2012, wśród pediatrycznych pacjentów (<21 lat) z nowotworem złośliwym (w tym z neuroblastomą), obserwowanych do 5 lat od momentu diagnozy wykazały znaczącą presję finansową w rodzinach chorych, związaną z nieplanowanymi hospitalizacjami dziecka jak również zmianami w zatrudnieniu rodziców. Terapia przeciwnowotworowa wymaga regularnych i stałych pobytów w szpitalu, bądź leczenia ambulatoryjnego, co w znacznym stopniu wymusza reorganizację systemu pracy rodziców/opiekunów. Rezygnacja lub zmiana pracy przez opiekuna odbija się negatywnie na domowym budżecie i powoduje dodatkowe obciążenie finansowe, szczególnie po pierwszym roku od diagnozy. W porównaniu do rodzin mieszkających w miastach, w przypadku rodzin zamieszkujących obszary wiejskie, diagnoza nowotworu złośliwego u dziecka wiąże się z silniejszym negatywnym wpływem na domowy budżet, co może mieć związek z koniecznością odbywania dłuższych podróży do lekarzy czy szpitali [56].

W opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o OTM Sp. komandytowa diagnoza nerwiaka zarodkowego współczulnego w negatywny sposób wpływa na życie polskich pacjentów i ich rodzin [78]. Terapia neuroblastomy jest długotrwała: w grupie wysokiego ryzyka pełne leczenie (I linia) trwa rok, natomiast u chorych z opornym na leczenie/nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym terapia może przedłużyć się do kilku lat, przy czym w indywidualnych przypadkach może trwać nawet kilkanaście lat, z przerwami w czasie remisji. Czas spędzany przez pacjenta w szpitalu jest uzależniony od etapu leczenia, stosowanej terapii, wystąpienia powikłań i konieczności wykonywania procedur diagnostycznych (Tabela 24) [78].

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Tabela 24. Średni czas hospitalizacji w ramach poszczególnych etapów terapii u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym; dane z ankiety [78].

Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka		Pacjenci z opornym na leczenie/nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym	
Rodzaj terapii	Czas hospitalizacji	Rodzaj terapii	Czas hospitalizacji
Chemioterapia indukcyjna	7-10 dni/miesiąc; w przypadku złej tolerancji – cały okres leczenia (ok. 3 miesiące)	Chemioterapia standardowa	5-7 dni co 3 tygodnie
Zabieg	10-14 dni; w tym pobyt na intensywnej terapii	Terapia MIBG	8 dni w izolacji + 3 dni na przetoczenie komórek macierzystych
Przeszczep komórek macierzystych	3-5 tygodni	Przeszczep komórek macierzystych	3-5 tygodni
Radioterapia	14 dni; przy czym może być w trybie ambulatoryjnym, ale pacjent codziennie musi być w szpitalu. Małe dzieci są zwykle usypiane, stąd wymagają hospitalizacji.	-	-
Immunoterapia	12-19 dni (w zależności od tego, czy dodatkowo stosowana jest IL-2) – o ile nie ma powikłań	-	-
Inne procedury	Pobyty diagnostyczne na badania	Inne procedury	Częste hospitalizacje na przetoczenie preparatów krwiopochodnych

Obecność rodziców/opiekunów pacjenta jest niezbędna przez cały okres hospitalizacji; szczególnie dla młodszych dzieci, potrzebujących ciągłej opieki. Wymaga to od rodzica rezygnacji z pracy lub znacznego ograniczenia aktywności zawodowej, chociażby ze względu na konieczność dojazdów do specjalistycznego ośrodka. W zależności od indywidualnego przypadku, ograniczenia zawodowe mogą dotyczyć jednego bądź obojga rodziców, a czasami konieczne jest zaangażowanie dodatkowej osoby z rodziny, w tym również do opieki nad rodzeństwem pacjenta. Zdarza się, że na okres immunoterapii całe rodziny (rodzice i rodzeństwo pacjenta) przeprowadzają się bliżej ośrodka prowadzącego. Niezbędne jest również wsparcie materialne i psychologiczne pacjentów z nerwiakiem zarodkowym i ich rodzin. Kolejnym problemem długotrwałej terapii neuroblastomy jest negatywny wpływ na przebieg edukacji, w przypadku dzieci w wieku szkolnym. Kształcenie w ramach szkoły podstawowej i gimnazjum odbywa się w ograniczonej liczbie godzin, natomiast edukacja w ramach szkół ponadgimnazjalnych (liceum) jest dostępna tylko w niektórych ośrodkach klinicznych bądź niemożliwa w przypadku techników. Ponadto brak kontaktów z rówieśnikami negatywnie odbija się na rozwoju społecznym pacjentów [78].

Średnie koszty leczenia netto (w tym koszty hospitalizacji, wizyt lekarskich, zabiegów chirurgicznych, procedur medycznych, chemioterapii, radioterapii, badań laboratoryjnych, leków itp.), ponoszone przez płatnika publicznego w Kanadzie na leczenie dziecka w wieku od 91 dni do 14 lat z neuroblastomą wynosiły 205 747 dolarów kanadyjskich do roku po diagnozie i były ponad dwukrotnie

wyższe, niż w przypadku innych nowotworów złośliwych [17]. Należy jednak zaznaczyć, że koszty leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego są zróżnicowane w zależności od grupy ryzyka. Z uwagi na wieloetapowy proces leczenia, terapia pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka generuje najwyższe koszty.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



2.8. NERWIAK ZARODKOWY WSPÓŁCZULNY JAKO CHOROBA ULTRARZADKA

Zgodnie z regulacją nr 141/2000 przyjętą przez Parlament Europejski w dniu 16 grudnia 1999 roku choroby rzadkie definiuje się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5 na 10 tys. osób [45], [52], nie ma natomiast powszechnie przyjętej międzynarodowej czy unijnej definicji choroby ultraradkiej [45].

W zarządzeniu Nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z dnia 7 kwietnia 2014 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: programy zdrowotne (lekowe), choroba rzadka jest definiowana jako występująca z częstością nie większą niż 5 przypadków na 10 tys. osób, a ultraradka jako występująca z częstością nie większą niż 1 przypadek na 50 tys. osób [62].

W Polsce podstawowym dokumentem odnoszącym się do definicji chorób rzadkich oraz ultraradkich jest Zarządzenie nr 17/2007 Prezesa NFZ, dotyczące zasad tworzenia programów terapeutycznych, w którym określono, że kryterium uznania **za chorobę ultraradką jest choroba występująca u nie więcej niż 750 pacjentów w polskiej populacji** [63].

Na podstawie danych z Rozdziału 2.7.1, szacunkowa liczba żyjących pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym w Polsce wynosi **607, stąd można zakwalifikować tą jednostkę chorobową do grona chorób ultraradkich.**

W sprawozdaniu przedstawionym przez Wiceministra Zdrowia w 2016 roku, w Polsce refundowane były leki na następujące ultraradkie schorzenia: chorobę Gaucher'a, chorobę Pompego, mukopolisacharydozę I, II, III, hiperhomocysteinemię, stany nadmiaru żelaza w organizmie, niskorosłość dzieci z ciężkim pierwotnym niedoborem IGF1 (insulinopodobnego czynnika wzrostu), wrodzone zespoły autozapalne, idiopatyczne włóknienie płuc [53].

Szacuje się, że obecnie zidentyfikowanych jest około kilku tysięcy chorób rzadkich, które mogą dotyczyć w przybliżeniu 30–40 mln (6–8%) mieszkańców Unii Europejskiej. Około 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, ale innym powodem może być również oddziaływanie czynników środowiskowych podczas ciąży lub późniejszych lat życia, a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [45], [47]. W Polsce szacuje się, że na choroby rzadkie łącznie cierpi 2,3–3 mln pacjentów [42]. Choroby rzadkie często prowadzą do zgonu: 35% osób z chorobami rzadkimi umiera w pierwszym roku życia, 12% w wieku do 15. roku życia [28].

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (ang. *orphan drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [45].

Przyznanie statusu leku sierociego przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products, COMP*) opiera się na następujących kryteriach:

- stosowanie w przewlekłych chorobach zagrażających życiu lub prowadzących do poważnych konsekwencji zdrowotnych,
- brak alternatywnych metod terapeutycznych lub nie przynoszą one satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych,
- choroba rzadko występuje, zapada na nią mniej niż 5 osób na 10 000 mieszkańców lub gdy przychody ze sprzedaży nie pokrywają kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia [52].

Oceniany produkt leczniczy Qarziba[®] (pod nazwą chimeryczne przeciwciało monoklonalne anti-GD2) otrzymał w 2012 roku status leku sierociego nadany przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (EU/3/12/1062) [14], jak również w Stanach Zjednoczonych [21]. Decyzją Komitetu ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej w maju 2017 roku status leku sierociego dla dinutuksymabu beta został **podtrzymany**, a ponadto produkt leczniczy Qarziba[®] (dawniej Dinutuximab beta EUSA[®], Dinutuximab beta Apeiron[®]) otrzymał patent w leczeniu nerwiaka zarodkowego na okres 10 lat (do roku 2027) [15], [16]. Mając na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych z nerwiakiem zarodkowym, **produkt leczniczy Qarziba[®] można zaklasyfikować jako lek sierocy, a więc mający szczególne znaczenie dla systemu ochrony zdrowia.**

3. INTERWENCJA WNISKOWANA

Dinutuksymab beta został dopuszczony do obrotu (nr EU/1/17/1191/001) na terenie Unii Europejskiej dnia 8 maja 2017 roku [12], [13], początkowo pod nazwą Dinutuximab beta Apeiron[®] [13]. Decyzją Komisji Wykonawczej Unii Europejskiej z dnia 17 lipca 2017 roku, pozwolenie na wprowadzenie do obrotu (nr EU/1/17/1191) dla produktu leczniczego Dinutuximab beta Apeiron[®] (dinutuksymab beta), udzielone decyzją C(2017)3193(final) z dnia 8 maja 2017 r. podmiotowi odpowiedzialnemu APEIRON Biologics AG, zostało przeniesione na Podmiot odpowiedzialny EUSA Pharma (UK) Limited [18]. Od tego momentu **nazwa produktu leczniczego zawierającego dinutuksymab beta została zmieniona z Dinutuximab beta Apeiron[®] na Dinutuximab beta EUSA[®]** [12]. Należy podkreślić, że zmiana podmiotu posiadającego pozwolenie na wprowadzenie na rynek była jedynie zmianą natury

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



administracyjnej, która nie wpłynęła na właściwości leku [18]. **Dnia 1 grudnia 2017 roku nazwa handlowa produktu leczniczego Dinutuximab beta EUSA® została zmieniona na Qarziba®.**

Produkt leczniczy Qarziba® we wskazaniu obejmującym leczenie noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym, na chwilę obecną (sierpień 2018) nie jest w Polsce refundowany (lek nie jest stosowany w żadnym innym wskazaniu) [44].

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie dinutuksymabu beta w formie roztworu do infuzji (produkt leczniczy Qarziba®, sporządzony z koncentratu (4,5 mg/ml)). Zgodnie ze schematem dawkowania zamieszczonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, terapia dinutuksymabem beta powinna obejmować 5 kolejnych cykli, trwających po 35 dni – całkowita dawka na cykl leczenia powinna wynosić 100 mg/m² powierzchni ciała pacjenta (w postaci krótkiej infuzji, trwającej 5 dni lub ciągłej infuzji, trwającej 10 dni). Lek należy podawać wyłącznie w warunkach szpitalnych, pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w stosowaniu terapii onkologicznych oraz przez profesjonalny personel medyczny, przygotowany do odpowiedniego postępowania w przypadku ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji, w środowisku zapewniającym natychmiastowy, pełny dostęp do środków resuscytacji [12].

Szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego Qarziba® w tym dawkowania i sposobu podania, znajdują się w Aneksie (rozdz. 10.1) do niniejszej Analizy Problemu Decyzyjnego. Zgodnie z zapisem w proponowanym programie lekowym preferowane jest podawanie dinutuksymabu beta we wlewie ciągłym, trwającym 10 dni. Równoległe z zastosowaniem immunoterapii stosowane będzie leczenie kwasem 13-cis retinowym, zgodnie z obowiązującymi standardami leczenia neuroblastomy. 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, należy rozważyć podawanie dinutuksymabu beta w skojarzeniu z interleukiną-2 (IL-2), zgodnie z opisem w Charakterystyce Produktu Leczniczego [46].

Dinutuksymab beta (ch.14.18/CHO) jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, produkowanym przez komórki jajnika chomika chińskiego (CHO), a skierowanym przeciwko ugrupowaniu węglowodanowemu disialogangliozydu (GD2). GD2 ulega wysokiej ekspresji na powierzchni komórek nerwiaka zarodkowego, natomiast minimalnej ekspresji na powierzchni prawidłowych neuronów, obwodowych włókien bólowych czy melanocytów skóry. W warunkach *in vitro* dinutuksymab beta łączy się z komórkami nerwiaka zarodkowego, indukując cytotoksyczność zależną od dopełniacza oraz cytotoksyczność komórkową, zależną od przeciwciał. W obecności

ludzkich komórek efektorowych, w tym jądrzastych komórek krwi obwodowej i granulocytów od zdrowych dawców ludzkich, dinutuksymab beta pośredniczył w niszczeniu linii komórkowych nerwiaka zarodkowego w dawko-zależny sposób. Ponadto, w badaniach *in vivo* wykazano, że dinutuksymab beta w monoterapii jak i w terapii skojarzonej z interleukiną-2 (IL-2), częściowo hamował wzrost nowotworu u myszy [12].

Skuteczność kliniczną dinutuksymabu beta z lub bez interleukiny-2 w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym, natomiast w przypadku subpopulacji chorych z nawrotowym/opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym – w dwóch badaniach jednoramiennych [12].

Subpopulacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka

W badaniu wzięło udział 370 pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka, z co najmniej częściową odpowiedzią po chemioterapii indukcyjnej, a następnie terapii mieloablacyjnej i autologicznym przeszczepie komórek macierzystych, którzy zostali zrandomizowani do jednej z dwóch grup: terapii dinutuksymabem beta bez IL-2 i oraz dinutuksymabem beta w skojarzeniu z IL-2; 3-letni wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń u pacjentów bez cech choroby w punkcie wyjściowym wynosił 62% oraz 66%, natomiast 3-letniego przeżycia całkowitego 71% i 72% odpowiednio u grupach stosujących dinutuksymab beta oraz dinutuksymab beta z IL-2. W przypadku pacjentów z cechami choroby w punkcie wyjściowym, 3-letni wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń wynosił 46% i 54%, a 3-letniego przeżycia całkowitego 54% i 63% odpowiednio w grupach stosujących dinutuksymab beta oraz dinutuksymab beta z IL-2 [12].

Subpopulacja pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym

W badaniach wzięło udział łącznie 48 pacjentów z nawrotowym nerwiakiem zarodkowym oraz 40 chorych z nerwiakiem zarodkowym opornym na leczenie. Całkowity wskaźnik odpowiedzi na leczenie (odpowiedź całkowita plus odpowiedź częściowa) u pacjentów z cechami choroby w punkcie wyjściowym wynosił 36% [95% CI: 25; 48]. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie u pacjentów z chorobą oporną na leczenie wynosił 41% [95% CI: 23; 57] i był korzystniejszy niż u pacjentów z chorobą nawrotową, dla których wynosił 29% [95% CI: 15; 46] [12].

Dinutuksymab beta w przeciwieństwie do innych tego typu przeciwciał jest wytwarzany w hodowli komórek ssaków (jajnika chomika chińskiego - CHO). Komórki jajnika chomika chińskiego są wolne od wirusów i uważane są za aktualny standard do produkcji rekombinowanych białek do badań klinicznych.

Aktualnie dinutuksymab beta (ch14.18/CHO; produkt leczniczy Qarziba®) jest jedynym dopuszczonym do obrotu na terenie Unii Europejskiej przeciwciałem anti-GD2 w leczeniu neuroblastomy wysokiego ryzyka [12], [13]. Biorąc pod uwagę mechanizm działania,

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



produkt dinutuksymab beta można uznać za przełomowy w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego, oraz odpowiadający na niezaspokojone potrzeby pacjentów w zakresie poprawy szansy na długotrwałe przeżycie.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – dinutuksymab beta stosowanej w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym, brano pod uwagę: zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, populację docelową, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych) oraz opinie eksperta klinicznego. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [61] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [51] odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR KOMPATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z sierpnia 2016 r. [61], w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być: wykaz świadczeń gwarantowanych, wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi lub rejestry.

Analiza danych [2], [3], [41], [48] wykazała, że w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, którzy przeszli wcześniejsze etapy leczenia, tzn. chemioterapię indukcyjną i terapię konsolidacyjną, rekomendowanym postępowaniem terapeutycznym w ramach terapii podtrzymującej jest **immunoterapia przeciwciałami anty-GD2 (dinutuksymabem beta) w skojarzeniu (ang. *add on*) z intereleukiną-2 (IL-2) oraz leczeniem różnicującym kwasem 13-cis-retinowym (13-cis-RA)**. Dinutuksymab beta (ch14.18/CHO) jest jedynym

aktualnie dopuszczonym do obrotu na terenie Unii Europejskiej przeciwciałem anti-GD2 w leczeniu neuroblastomy wysokiego ryzyka. Poprzednia zarejestrowana w Europie forma immunoterapii anti-GD2 (dinutuksymab, produkt leczniczy Unituxin[®], ch14.18/SP2/0), została wycofana z rynku na prośbę producenta w marcu 2017 r. z powodu krótko- i średnioterminowej niezdolności do dostarczenia Unituxinu[®] w ilościach wystarczających do sprostania globalnemu zapotrzebowaniu [86].

Jednocześnie stwierdzono, że **stosowanie dinutuksymabu beta (wraz z 13-cis-RA) w Polsce, w leczeniu podtrzymującym nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka nie zastępuje żadnego ze stosowanych schematów terapeutycznych**, co zostało poparte opinią eksperta klinicznego uczestniczącego w badaniu ankietowym [68]. W związku z tym, w populacji pacjentów z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, za **najbardziej odpowiedni komparator do porównania z dinutuksymabem beta, z/bez IL-2, dodanym do standardowej opieki (ang. *standard of care*) - kwasem 13-cis-RA, uznano brak stosowania immunoterapii (czyli stosowanie samego kwasu 13-cis-RA) w ramach leczenia podtrzymującego.**

W przypadku nerwiaka zarodkowego współczulnego nawrotowego lub opornego na leczenie, zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi praktyki klinicznej oraz opinią eksperta klinicznego [68] nie ma jednoznacznego standardu leczenia. Dinutuksymab beta będzie dodany do aktualnej standardowej opieki, nie zastąpi więc innych opcji terapeutycznych. Efektem stosowania dinutuksymabu beta może być modyfikacja schematów standardowej opieki, albo w ramach przygotowania do jego podania (np. skrócenie schematów chemioterapii u niektórych pacjentów) albo jako efekt podawania dinutuksymabu beta (brak konieczności stosowania leczenia kolejnych linii).

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [51]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [51]. Obecnie na rynku leków refundowanych w Polsce we wskazaniu obejmującym pacjentów z neuroblastomą (ICD 47.9), zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2018 roku [44] **nie znajdują się żadne przeciwciała anti-GD2 przeznaczone do leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego.**

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Z uwagi na brak innej alternatywnej terapii podtrzymującej dodanej do 13-cis-RA w analizowanej jednostce chorobowej, jak również specyficzny mechanizm działania, polegający na selektywnym przyłączaniu się do komórek neuroblastomy i indukowaniu cytotoksyczności zależnej od dopełniacza oraz cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, wnioskowana interwencja (dinutuksymab beta, produkt leczniczy Qarziba®) jest przełomowym produktem w leczeniu nerwiaka zarodkowego i nie ma odpowiednika w istniejącej praktyce klinicznej.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z września 2016 [61], komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być istniejąca praktyka kliniczna, a tym samym wskazana technologia alternatywna powinna być zgodna we wszystkich częściach analizy. **Przy przyjętej strategii analitycznej dla potrzeb przygotowania analiz dla technologii wnioskowanej w populacji pacjentów z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, jak również w populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym, za najbardziej odpowiedni komparator do porównania z dinutuksymabem beta (z/lub bez IL-2) dodanym do aktualnej standardowej opieki uznano brak immunoterapii (a więc stosowanie samej standardowej opieki wraz z kwasem 13-cis-retinowym).**

Zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej – takie same, wskazane powyżej komparatory zostaną uwzględnione w obu analizach.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

Celem leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego jest uzyskanie remisji choroby oraz maksymalne wydłużenie życia pacjenta, w związku z tym za główne punkty końcowe (istotne z klinicznego punktu widzenia) w zakresie skuteczności klinicznej należy uznać:

- **czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń** (ang. *event-free survival*, EFS), definiowany jako czas przeżycia bez zdarzeń takich jak progresja lub nawrót choroby, zgon z jakiegokolwiek przyczyny czy wtórny nowotwór;
- **całkowity czas przeżycia** (ang. *overall survival*, OS), definiowany jako czas od randomizacji w randomizowanym badaniu klinicznym do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;

Dodatkowymi poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia w zakresie skuteczności klinicznej będą:

- częstość występowania progresji (ang. *progressive disease*, PD)/nawrotów choroby;
- ryzyko zgonu z powodu progresji choroby, infekcji lub innych powodów;
- ryzyko zgonu;
- odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie obrazowania MRI, scyntygrafii MIBG oraz analizy szpiku kostnego (całkowita; ang. *complete response*, bardzo dobra częściowa odpowiedź, ang. *very good partial response*, VGPR; CR; częściowa; ang. *partial response*, PR; mieszana odpowiedź, ang. *mixed response*, MD; progresja choroby, PD; brak odpowiedzi, ang. *no response*, NR);
- jakość życia.

Natomiast w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:

- poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych),
- działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych,
- wystąpienie reakcji związanych z infuzją;
- nasilenie bólu oceniane na podstawie np. zużycia środków przeciwbólowych.
- toksyczność terapii.

Skuteczność kliniczną nowych terapii w onkologii najczęściej ocenia się w oparciu o całkowity czas przeżycia (OS), który definiuje się najczęściej jako czas od randomizacji do zgonu. OS jest punktem końcowym o wysokiej istotności zarówno dla pacjenta jak i lekarza [60]. Parametr ten jest łatwy do oceny, jednoznaczny i nie podlega interpretacji badacza, jednakże wykazanie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii w zakresie czasu przeżycia całkowitego wymaga próby o dużej wielkości oraz długiego okresu obserwacji [22], [55]. Metody analizy przeżycia pozwalają na oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia lub zgonu w poszczególnych punktach czasowych, z uwzględnieniem danych dla pacjentów, którzy z różnych powodów nie ukończyli udziału w badaniu [60].

Innym, powszechnie stosowanym punktem końcowym w onkologii jest czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń (EFS), definiowany zazwyczaj jako czas pomiędzy randomizacją a wystąpieniem złożonego punktu końcowego- progresji choroby lub zgonu. Oba te rodzaje zdarzeń stanowią istotne punkty końcowe w terapii przeciwnowotworowej. Ocena czasu wolnego od progresji wymaga mniejszej liczby pacjentów włączonych do badania klinicznego oraz krótszego okresu obserwacji, niż w przypadku oceny czasu przeżycia całkowitego, co ma szczególnie duże znaczenie zwłaszcza w przypadku chorób rzadkich i ultraradkich. Czas wolny od progresji jest parametrem, który jest łatwiejszy do oceny. Na czas wolny od progresji nie wpływa często wykorzystywany w projektach badań klinicznych schemat tzw. *cross-over*, w związku z czym uznanie czasu wolnego od progresji za pierwszorzędowy punkt końcowy pozwala na zastosowanie *cross-over* i wdrożenie

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



aktywnego leczenia u wszystkich pacjentów bez wpływu na interpretację. Na czas wolny od progresji nie wpływają również kolejne terapie. Ponadto czas wolny od progresji oceniany jest na podstawie obiektywnych kryteriów ilościowych. Ocena przeżycia całkowitego nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia w wiarygodny sposób, utrudniają ją często: konstrukcja badania klinicznego, konieczność długiego oczekiwania na wyniki, leki stosowane po zakończeniu badania klinicznego stanowiącego podstawę oceny tego parametru oraz konieczność objęcia badaniem większej grupy pacjentów. W chorobach rzadkich trudno jest dokonać oceny przeżycia całkowitego również ze względu na konieczność włączenia do badania znacznie większej liczby pacjentów. W takiej sytuacji pierwszorzędnym punktem końcowym często pozostaje wymagający liczbowo mniejszej próby czas wolny od progresji [55].

Skuteczność poszczególnych etapów terapii nerwiaka zarodkowego współczulnego określa się na podstawie odpowiedzi na zastosowane leczenie, zgodnie z definicjami przedstawionymi w poniższej tabeli.

Tabela 25. Definicje odpowiedzi na leczenie nerwiaka zarodkowego według międzynarodowych kryteriów INRC (ang. *International Neuroblastoma Response Criteria*) [3].

Odpowiedź	Guz pierwotny	Miejsce przerzutowe
Całkowita odpowiedź (CR, complete response)	Nie stwierdza się guza	Brak zmian; prawidłowe stężenia katecholamin
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR, very good partial response)	Zmniejszenie rozmiarów guza o 90–99%	Brak zmian; dopuszczalne zmiany rezydualne w scyntygrafii 99Tc
Odpowiedź częściowa (PR, partial response)	Zmniejszenie rozmiarów guza o > 50%	Zmniejszenie rozmiarów wszystkich możliwych do zmierzenia ognisk o > 50% Kości i szpik kostny: liczba zajętych miejsc zmniejszona o > 50% Dopuszczalne zajęcie ≤1 miejsca w szpiku kostnym*
Odpowiedź mieszana (MR, mixed response)	Brak nowych ognisk; redukcja o > 50% rozmiarów każdego mierzalnego ogniska (pierwotnego lub przerzutowego) z < 50-procentową redukcją w jakimkolwiek innym ognisku; zwiększenie o < 25% rozmiarów jakiegokolwiek istniejącego ogniska	
Brak odpowiedzi (NR, no response)	Brak nowych ognisk; redukcja o < 50%, lub zwiększenie rozmiarów < 25% jakiegokolwiek istniejącego ogniska	
Progresja choroby (PD, progressive disease)	Jakiegokolwiek nowe ognisko; zwiększenie rozmiarów jakiegokolwiek mierzalnego ogniska o > 25%; zajęcie szpiku kostnego wcześniej niezajętego	

* Dopuszczalne 1 ognisko dodatnie miejsce w biopsji aspiracyjnej lub trepanobiopsji szpiku kostnego do ustalenia PR, jeżeli odpowiada to zmniejszeniu liczby zajętych miejsc w stosunku do ich liczby w czasie postawienia diagnozy.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



6. WYBÓR POPULACJI DOCELOWEJ I LICZEBNOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Zgodnie z proponowanym przez Podmiot Odpowiedzialny programem lekowym „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO

7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.

Tabela 26. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (lipiec 2018 roku).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Dinutuksymab beta (produkt leczniczy Qarziba®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [83]	Negatywna opinia [84] Rada Przejrzystości nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych dinutuksymabu beta we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47.9) u pacjentów pediatrycznych z wysokim ryzykiem wznowy choroby (15.03.2018)	Pozytywna opinia z ograniczeniem [85] Prezes AOTMiT rekomenduje finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych dinutuksymabu beta we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47.9) u pacjentów pediatrycznych z wysokim ryzykiem wznowy choroby (16.03.2018)

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w marcu 2018 roku wydała negatywną opinię w sprawie finansowania ze środków publicznych dinutuksymabu beta w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, w nerwiaku zarodkowym współczulnym (ICD-10: C47.9) u pacjentów pediatrycznych z wysokim ryzykiem wznowy choroby [84]. Z kolei Prezes AOTMiT dnia 16 marca wydał pozytywną opinię w sprawie zasadności finansowania ze środków

7. Analiza rekomendacji finansowych dla technologii medycznych stosowanych w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego.

7.1. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.



publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych dinutuksymabu beta we wskazaniu obejmującym nerwiaka zarodkowego współczulnego (ICD-10: C47.9) u pacjentów pediatrycznych z wysokim ryzykiem wznowy choroby, pod warunkiem wykorzystania dostępnych opcji terapeutycznych tj. powtórnego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, terapii retinoidami oraz terapii radioaktywnym jodem lub przeciwwskazań do zastosowania alternatywnych metod leczenia [85]. Jak podkreślono w opinii AOTMiT, „relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania dinutuksymabu beta została pozytywnie oceniona przez EMA. Skuteczność dinutuksymabu beta została wykazana poprzez odpowiedź na końcu cykli i OS porównanym do historycznej grupy kontrolnej. Należy jednak zaznaczyć, że żaden z punktów końcowych nie wystarczyłby sam w sobie do ustalenia skuteczności i tylko poprzez połączenie przedłożonych dowodów relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona jako akceptowalna. Ponadto, brak jest badań pozwalających na udokumentowanie przewagi stosowania tej technologii nad dostępnymi technologiami alternatywnymi (terapii MIBG, powtórnym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, terapii retinoidami)” [85]. Podobnie jak w przypadku stanowiska Rady Przejrzystości, opinia AOTMiT była oparta jedynie na powszechnie dostępnych dowodach naukowych, podczas gdy zgodnie z danymi uzyskanymi od Zamawiającego, istnieją nieopublikowane, pełne dane z Raportów, z większej liczby badań klinicznych dotyczących dinutuksymabu beta.

7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanej w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Tabela 27. Ocena interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (ostatnie przeszkowanie lipiec 2018 roku).

Agencja	Interwencja wnioskowana	Decyzja	Rok wydania decyzji
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Qarziba® (dinutuksymab beta)	Pozytywna opinia [69] NICE rekomenduje stosowanie dinutuksymabu beta jako opcji terapeutycznej u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, w wieku 12 miesięcy i starszych, z co najmniej częściową odpowiedzią po chemioterapii indukcyjnej, po terapii mieloablacyjnej i przeszczepie komórek macierzystych, w przypadku gdy: - chorzy nie otrzymywali wcześniej immunoterapii anty-GD2; - producent zapewni dostęp do dinutuksymabu beta na ustalonych warunkach.	Czerwiec 2018
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Qarziba® (dinutuksymab beta)	Opinia w przygotowaniu [70]	Spodziewana data publikacji: listopad 2018
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Qarziba® (dinutuksymab beta)	Opinia w przygotowaniu [71]	Spodziewana data publikacji: sierpień 2018
Haute Autorité de Santé (HAS)	Qarziba® (dinutuksymab beta)	Pozytywna opinia [72] Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych dinutuksymabu beta w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka. Negatywna opinia [72] Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych dinutuksymabu beta w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego.	22 grudnia 2017
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-Ba)	Qarziba® (dinutuksymab beta)	Brak opinii [73] Dinutuksymab beta został zwolniony ze standardowej oceny korzyści ze względu na niewielki przewidywany wpływ na budżet.	Październik 2017
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Qarziba® (dinutuksymab beta)	Brak opinii [74]	-

Francuska agencja HAS wydała pozytywną opinię odnośnie finansowania ze środków publicznych dinutuksymabu beta w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, natomiast nie rekomenduje stosowania analizowanej opcji terapeutycznej w populacji z nawrotową lub oporną na leczenie postacią choroby [72]. Niemiecka agencja G-Ba odstąpiła od standardowej oceny korzyści ze względu na niewielki przewidywany wpływ

dinutuksymabu beta na budżet [73]. Brytyjska agencja NICE rekomenduje stosowanie dinutuksymabu beta jako opcji terapeutycznej u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, w wieku 12 miesięcy i starszych, z co najmniej częściową odpowiedzią po chemioterapii indukcyjnej, po terapii mieloablacyjnej i przeszczepie komórek macierzystych w przypadku, gdy chorzy nie otrzymywali wcześniej immunoterapii anty-GD2, a producent zapewni dostęp do dinutuksymabu beta na ustalonych warunkach [69]. W oparciu o opinię wydaną przez NICE, walijska agencja AWMSG aktualnie przygotowuje własne stanowisko w analizowanym wskazaniu [71]. Do szkockiej agencji SMC został złożony wniosek dotyczący dinutuksymabu beta i procedura oceny leku jest obecnie w toku [70].

Szwedzka agencja oceny technologii medycznych SBU [74] nie wydała dotychczas stanowiska w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych dinutuksymabu beta (produkt leczniczy Qarziba[®]) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Obecnie produkt leczniczy Qarziba[®] nie jest finansowany ze środków publicznych i nie stanowi składnika żadnego świadczenia gwarantowanego w Polsce [44] w związku z czym płatnik publiczny obecnie nie ponosi żadnych kosztów związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Zamawiającego produkt leczniczy Qarziba[®] (dinutuksymab beta) jest aktualnie (sierpień 2018) refundowany w następujących krajach Unii Europejskiej: Niemczech, Austrii, Szwecji, Holandii oraz we Włoszech, natomiast w innych krajach europejskich proces składania i przygotowywania wniosków refundacyjnych jest w toku.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT), <http://www.aotm.gov.pl/> (lipiec 2018).
- [2] American Cancer Society. Treatment of Neuroblastoma by risk group. <https://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/treating/by-risk-group.html> (lipiec 2018)
- [3] Balwierz W. Nerwiak zarodkowy współczulny. [w] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011; 827-843.
- [4] Balwierz W. Nerwiak zarodkowy współczulny. [w] Onkologia i hematologia dziecięca, tom I. red. Chybicka A, Sawicz-Birkowska K. PZWL 2008.
- [5] Balwierz W, Wieczorek A. Nowe międzynarodowe kryteria oceny stopni zaawansowania i grup ryzyka w zwojaku współczulnym zarodkowym. Przegląd Lekarski 2010;67(6):345-349.
- [6] Balwierz W, Wieczorek A, Klekawka T i wsp. Wyniki leczenia dzieci ze zwojakiem zarodkowym współczulnym: wstępny raport Polskiej Pediatrycznej Grupy Guzów Litych. Przegląd Lekarski 2010;67(6):387-392.
- [7] Balwierz W. Podstawy diagnozowania i leczenia chorób nowotworowych u dzieci. Program poprawy wczesnego wykrywania i diagnozowania nowotworów u dzieci w pięciu województwach Polski [prezentacja]
- [8] Bansal D, Totadri S, Chinnaswamy G i wsp. Management of neuroblastoma: ICMR consensus document. Indian Journal of Pediatrics 2017;84(6):446-455.
- [9] Barrera M, Shaw AK, Speechley KN i wsp. Educational and social late effects of childhood cancer and related clinical, personal and familiar characteristics. Cancer 2005;104(8):1751-1760.
- [10] Brodeur GM, Bagatell R. Mechanisms of neuroblastoma regression. Nature Reviews Clinical Oncology 2014;11(12):704-713.
- [11] Budny A, Litak J, Grochowski C. Nerwiak zarodkowy współczulny – neuroblastoma. Przegląd literatury. Journal of Education, Health and Sport 2017;7(4):504-513.
- [12] Charakterystyka Produktu Leczniczego Qarziba®. EUSA Pharma Ltd 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003918/WC500227724.pdf (lipiec 2018)
- [13] Charakterystyka Produktu Leczniczego Dinutuximab beta Apeiron® Apeiron Biologics AG, 2017. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170717138520/anx_138520_pl.pdf (lipiec 2018)
- [14] Public summary of opinion on orphan designation of dinutuximab beta. EMA, COMP. 11.11.2012.
- [15] Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. Dinutuximab beta. COMP 18.05.2017.
- [16] Informacja o produkcie leczniczym Qarziba® z rejestru produktów leczniczych Komisji Europejskiej <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1191.htm> (lipiec 2018)
- [17] De Oliveira C, Bremner KE, Liu N i wsp. Costs for childhood and adolescent cancer, 90 days prediagnosis and 1 year postdiagnosis: A population-based study in Ontario, Canada. Value in Health 2017;20:345-356.
- [18] Decyzja Komisji Wykonawczej UE w sprawie przeniesienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Dinutuximab beta Apeiron na podmiot odpowiedzialny EUSA Pharma (UK) Limited. 17.07.2017.
- [19] De Roos AJ, Olshan AF, Teschke K i wsp. Parental occupational exposures to chemicals and incidence of neuroblastoma in offspring. American Journal of Epidemiology 2001;154(2):106-114.
- [20] De Roos AJ, Teschke K, Savitz DA i wsp. Parental occupational exposures to electromagnetic fields and radiation and the incidence of neuroblastoma in offspring. Epidemiology 2001;12(5):508-517.
- [21] FDA, Orphan Drug Designations and Approvals <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/opd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=377712> (lipiec 2018)

- [22] Guidance for Industry – Clinical trial endpoints for the approval for cancer drugs and biologics. FDA , Department of Health and Human Services, 2007. <https://www.fda.gov/downloads/drugsGuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance/UCM071590.pdf> (lipiec 2018)
- [23] Gisterek I [red.]. Diagnostyka. Badania rekomendowane w podejrzeniu chorób onkologicznych. Wydawnictwo Affidea 2015.
- [24] Gurney JG, Tersak J, Ness KK i wsp. Hearing loss, quality of life and academic problems in long-term neuroblastoma survivors: a report from Children’s Oncology Group. *Pediatrics* 2007;120(5):e1229-e1236.
- [25] Heck JE, Ritz B, Hung RJ i wsp. The epidemiology of neuroblastoma: a review. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2008;23:125-143.
- [26] International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) 2017/2018 <http://www.icd10data.com/search?s=C47> (lipiec 2018)
- [27] International Agency for Cancer Research – rejestry <http://iicc.iarc.fr/results/registries.php> (lipiec 2018);
Polska: http://iicc.iarc.fr/includes/results/registries/Europe/Europe_POLAND.pdf
Francja: http://iicc.iarc.fr/includes/results/registries/Europe/Europe_FRANCE_13-registries.pdf
Niemcy - pediatriczny: http://iicc.iarc.fr/includes/results/registries/Europe/Europe_GERMANY_Paediatric.pdf,
Niemcy zachodnie: http://iicc.iarc.fr/includes/results/registries/Europe/Europe_GERMANY_5-Western-registries.pdf
UK: http://iicc.iarc.fr/includes/results/registries/Europe/Europe_UK.pdf
Słowacja: http://iicc.iarc.fr/includes/results/registries/Europe/Europe_SLOVAKIA.pdf
USA: http://iicc.iarc.fr/includes/results/registries/America-North/America-North_USA.pdf
Kanada: http://iicc.iarc.fr/includes/results/registries/America-North/America-North_CANADA_9-registries.pdf
Chiny: http://iicc.iarc.fr/includes/results/registries/Asia/Asia_CHINA_6-registries.pdf
Indie: http://iicc.iarc.fr/includes/results/registries/Asia/Asia_INDIA_7-registries.pdf
- [28] Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Choroby ultra-rzadkie, Warszawa, 12 marca 2010 [prezentacja].
- [29] Iżycka-Świeszewska E, Adamkiewicz-Drożyńska E. Nerwiak zarodkowy – nowotwór dziecięcy i rzadki guz dorosłych. *Onkologia po Dyplomie* 2015 ;4(12) :15-23.
- [30] Johnson KJ, Puumala SE, Soler JT, Spector LG. Perinatal characteristics and risk of neuroblastoma. *International Journal of Cancer* 2008;123(5):1166-1172.
- [31] **Kompendium Onkologii Dziecięcej dla studentów VI roku Wydziału Lekarskiego UMB. Red. Krawczuk-Rybak M. Wydanie V poprawione, Białystok 2011 (wersja elektroniczna).**
- [32] Krzakowski M. Zespoły paranowotworowe. *Polska Medycyna Paliatywna* 2002;1(2):57-66.
- [33] Lipska BS, Limon J. Nerwiak zarodkowy (neuroblastoma) – **znaczenie wyników badań cytogenetycznych i molekularnych w ustaleniu strategii leczenia i rokowania. Postępy Biologii Komórki** 2005;32(1):59-76.
- [34] London WB, Castel V, Monclair T i wsp. Clinical and Biologic Features Predictive of Survival After Relapse of Neuroblastoma: A Report From the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(24):3286-3292.
- [35] Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *Lancet* 2007;369:2106-2120.
- [36] Mahapatra S, Dulebohn SC. Cancer, neuroblastoma. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. StatPearls Publishing; 2017.
- [37] Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G i wsp. Neuroblastoma. *Nature Reviews Disease Primers* 2016, 2: 16078.
- [38] Minister Zdrowia. Sprawozdanie z realizacji Narodowego programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych w roku 2009. Warszawa, 2010.
- [39] Minister Zdrowia. Sprawozdanie z realizacji Narodowego programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych w roku 2013. Warszawa, 2014. <http://docplayer.pl/7893848-Sprawozdanie-z-realizacji.html> (lipiec 2018)
- [40] Nathan PC, Ness KK, Greenberg ML i wsp. Health-related quality of life in adult survivors of childhood Wilms tumor or neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatric Blood & Cancer* 2007;49:704-715.
- [41] National Cancer Institute, Neuroblastoma Treatment – Health Professional Version 2017. https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq#link/_243 (lipiec 2018)

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



- [42] Narodowy plan dla chorób rzadkich –mapa drogowa. **Ministerstwo Zdrowia, Zespół ds. Chorób Rzadkich** 2012.
- [43] Ness KK, Mertens AC, Hudson MM i wsp. Limitations of physical performance and daily activities among long-term survivors of childhood cancer. *Annals of Internal Medicine* 2005;143:639-647.
- [44] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2018 roku. <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-kwietnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2018> (lipiec 2018)
- [45] Ofierska-Sujkowska G, Jagodzińska-Kalinowska K, Matusiewicz W. i wsp. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Lek w Polsce* 2012; 03: 26–33.
- [46] Opis proponowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 - M9500/3)”. [dane nieopublikowane]
- [47] ORPHA, www.orpha.net (lipiec 2018)
- [48] Parikh NS, Howard SC, Chantada G i wsp. Clinical Practice Guidelines. SIOP-PODC adapted risk stratification and treatment guidelines: recommendations for neuroblastoma in low- and middle- income settings. *Pediatric Blood & Cancer* 2015;62:1305-1316.
- [49] Polski B, Woźnicki G, Szydłowski J, Skalska-Sadowska J. Ocena odległych następstw audiologicznych u dzieci po zakończonym leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego (NBL; neuroblastoma). *Family Medicine & Primary Care Review* 2012;14(2):206-208.
- [50] Portwine C, Rae Ch, Davis J i wsp. Health-related quality of life in survivors of high-risk neuroblastoma after cell transplant: a national population-based perspective. *Pediatric Blood & Cancer* 2016;63:1615-1621.
- [51] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu z dnia 2 kwietnia 2012 roku. *Dz.U.* 2012 poz. 388. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388> (lipiec 2018)
- [52] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_pl.pdf (lipiec 2018)
- [53] Sprawozdanie Wiceministra Zdrowia Marka Tombarkiewicza za 2016 rok zawierające wydatki poniesione na refundację leków na choroby ultra rzadkie. Maj 2017. <http://orka2.sejm.gov.pl/INT8.nsf/klucz/658C47EF/%24FILE/i11580-o1.pdf> (lipiec 2018)
- [54] State of the Art. Oncology in Europe. Neuroblastoma 2016. <http://www.startoncology.net/public-area/neuroblastoma-en/?lang=en> (lipiec 2018)
- [55] Szczylik C. Nowe spojrzenie na ocenę skuteczności terapii celowanych zaawansowanego raka nerki – kontrowersje. *OncoReview*. 2011; 1(1): 29-38.
- [56] Warner EL, Kirchoff AC, Nam GE i wsp. Financial burden of pediatric cancers for patients and their families. *Journal of Oncology Practice* 2015;11(1): 12-18.
- [57] Wieczorek A, Balwier W, Wyrobek Ł i wsp. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego w chwili rozpoznania i we wznowach u dzieci ze zwojakiem zarodkowym współczulnym. *Przegląd Lekarski* 2010;67(6):399-403.
- [58] Wieczorek A, Balwier W. Występowanie i znaczenie rokownicze wybranych czynników w zwojaku zarodkowym współczulnym u dzieci. *Przegląd Lekarski* 2010;67(6):393-398.
- [59] Wieczorek A. Ocena wpływu białka Id2 na rokowanie w zwojaku zarodkowym u dzieci. *Rozprawa doktorska, Kraków* 2008.

- [60] Władysiek M, Szmurło D, Wojciechowski P. Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii – analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2014;10(3):138-145.
- [61] **Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)**, Warszawa 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/> (lipiec 2018)
- [62] **Załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)**. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-152014dgl,6066.html> (lipiec 2018)
- [63] **Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr 17.2007** <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-172007,2526.html> (lipiec 2018)
- [64] Zimmermann A, Zimmermann R. Sierocze produkty lecznicze. *Farm. Pol.* 2009; 65(15): 15–18.
- [65] RARECARE <http://dcnapp4.dcn.ed.ac.uk/rcnet/searchpage.aspx> (lipiec 2018)
- [66] EUROSTAT <http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do> (lipiec 2018)
- [67] GUS <http://stat.gov.pl/podstawowe-dane/> (lipiec 2018)
- [68] **Ankieta od eksperta klinicznego w załączniku do Analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego**. Centrum HTA sp. Z. o.o. Sp. Komandytowa, Kraków, 2018.
- [69] NICE, National Institute for Clinical Excellence, <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10069/documents/final-appraisal-determination-document> (lipiec 2018).
- [70] SMC, Scottish Medicines Consortium, <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (lipiec 2018)
- [71] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2632> (lipiec 2018)
- [72] HAS, Haute Autorité de Santé, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2808580/fr/dinutuximab-beta-eusa-dinutuximab-beta-anticorps-monoclonal (lipiec 2018)
- [73] G-BA, Der Gemeinsame Bundesausschuss, <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/330/> (lipiec 2018)
- [74] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, <http://www.sbu.se/en/> (lipiec 2018)
- [75] Davidoff AM. Neuroblastoma. *Seminars in Pediatric Surgery* 2012 ;21(1) :2-14. doi:10.1053/j.sempedsurg.2011.10.009
- [76] Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/> (lipiec 2018)
- [77] High Risk Neuroblastoma Study 1.7 of SIOP-EUROPE (SIOPEN), Protocol 2014.
- [78] **Ankieta dotycząca wpływu nerwiaka zarodkowego współczulnego na życia pacjentów i ich rodzin, luty 2018.**
- [79] Jubab AS, Mohammed KA, Ahmed TA i wsp. Quality of life in children for neuroblastoma: a multicenter study. *Int. J. Adv. Res.* 2016; 4(12): 2725-2731.
- [80] Cai WS, Wu R, Zhao HY i wsp. Institutional experience of five-day courses of irinotecan as palliative chemotherapy in Chinese patients with refractory neuroblastoma. *HK J Paediatr (new series)* 2012; 17:223-229.
- [81] Dane z krakowskiego rejestru pacjentów z **neuroblastomą** (jako koordynatora leczenia NBL w Polsce).
- [82] Neuroblastoma Polska <http://neuroblastomapolska.pl/> (lipiec 2018)
- [83] BIP AOTMiT <http://bipold.aotm.gov.pl/> (lipiec 2018)
- [84] **Opinia Rady Przejrzystości nr 40/2018 w sprawie ratunkowego dostępu do Dinutuksymabu beta** http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/042/ORP/U_9_62_180315_opinia_40_Dinutuximab_Beta_Eusa_R_DTL.pdf (lipiec 2018)
- [85] **Opinia Prezesa AOTMiT nr 5/2018 w sprawie ratunkowego dostępu do Dinutuksymabu beta** http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/042/REK/Rdtl_5_2018_Dinutuximab.pdf (lipiec 2018)
- [86] Unituxin® (Dinutuximab) – wycofanie z obrotu http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2017/04/WC500226557.pdf (lipiec 2018)
- [87] Elliott M, Gray J, Tweddle D i wsp. Treatment and management of newly diagnosed patients with high-risk neuroblastoma (not patients currently registered on HR-NBL-1). CCLG Neuroblastoma SIG statement: Management of high-risk neuroblastoma 2017;V1.0 June 2017,

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



[88] <http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/Dziecko-wyleczone-z-nowotworu-ma-przed-soba-kilkadziesiat-lat-zycia-Jest-o-co-walczyc,184701,1013,2.html> (lipiec 2018)

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



9. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia z leczenia w ramach proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)” – część A - leczenie noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego (NBL) wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną zgodnie z obowiązującym protokołem (A) [46].	14
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia z leczenia w ramach proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)” – część B - leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego [46].	16
Tabela 3. Klasyfikacja nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [26], [46].	19
Tabela 4. Zestawienie zalecanych badań w przypadku podejrzenia nerwiaka zarodkowego współczulnego [3], [8], [23], [31]. ..	21
Tabela 5. Klasyfikacja histopatologiczna guzów neuroblastycznych wg INPC [59].	24
Tabela 6. Badania genetyczne w diagnostyce nerwiaka zarodkowego [29].	24
Tabela 7. System INSS służący do ustalania stopnia zaawansowania nerwiaka zarodkowego współczulnego [3].	25
Tabela 8. System INRGSS służący do ustalania stopnia zaawansowania nerwiaka zarodkowego współczulnego [3].	26
Tabela 9. Czynniki ryzyka w nerwiaku zarodkowym współczulnym, zdefiniowane w badaniach obrazowych (IDRF) [5], [3].	26
Tabela 10. Podział grup ryzyka nerwiaka zarodkowego współczulnego (neuroblastomy) wg. <i>Children’s Oncology Group</i> [75]. ..	27
Tabela 11. Zmodyfikowany podział grup ryzyka (INRGSS) w nerwiaku zarodkowym współczulnym, opracowany przez INRG [37].	30
Tabela 12. Kliniczne objawy nerwiaka zarodkowego współczulnego w zależności od lokalizacji guza pierwotnego [3], [11].	31
Tabela 13. Badania diagnostyczne przed kwalifikacją do immunoterapii, monitorowanie leczenia oraz badania po zakończeniu immunoterapii – część A - leczenie noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną zgodnie z obowiązującym protokołem [46].	35
Tabela 14. Badania diagnostyczne przed kwalifikacją do immunoterapii, monitorowanie leczenia oraz badania po zakończeniu immunoterapii – część B - leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego [46].	36
Tabela 15. Negatywne następstwa nerwiaka zarodkowego współczulnego, w zależności od czasu wystąpienia [37], [49].	39
Tabela 16. Schemat przeprowadzania chemioterapii indukcyjnej COJEC [3], [4].	43
Tabela 17. Schemat przeprowadzania chemioterapii indukcyjnej TVD [3].	43
Tabela 18. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego: wysokiego ryzyka oraz nawrotowego lub opornego na leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego (lipiec 2018 roku).	49
Tabela 19. Częstość występowania nerwiaka zarodkowego współczulnego w Polsce i wybranych krajach Europejskich świecie [27].	54
Tabela 20. Odsetek pacjentów powyżej 12 miesiąca życia w Polsce, z poszczególnymi stopniami zaawansowania nerwiaka zarodkowego współczulnego wg klasyfikacji INSS.	56
Tabela 21. Liczba dzieci ze zdiagnozowaną neuroblastomą w latach 2001-2016; podział ze względu na wiek, na podstawie danych z rejestru [81].	56
Tabela 22. Liczba pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; dane z rejestru z lat 2011-2016 [81].	57
Tabela 23. Liczba pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym, którzy otrzymywali immunoterapię w latach 2008-2017; dane z rejestru [81].	57
Tabela 24. Średni czas hospitalizacji w ramach poszczególnych etapów terapii u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym; dane z ankiety [78].	59

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Tabela 25. Definicje odpowiedzi na leczenie nerwiaka zarodkowego według międzynarodowych kryteriów INRC (ang. <i>International Neuroblastoma Response Criteria</i>) [3].....	69
Tabela 26. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (lipiec 2018 roku).....	71
Tabela 27. Ocena interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (ostatnie przeszkolenie lipiec 2018 roku).	73
Tabela 28. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [12].....	82
Tabela 29. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki dinutuksymabu beta.	83

10. ANEKS

10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA®

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego Qarziba®.

Tabela 28. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [12].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana Dinutuksymab beta (produkt leczniczy Qarziba®)
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne / kod ATC: L01XC
Mechanizm działania	<p>Dinutuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, swoiście skierowanym przeciw ugrupowaniu węglowodanowemu disialogangliozydu 2 (GD2), który charakteryzuje się dużą ekspresją na powierzchni komórek nerwiaka zarodkowego.</p> <p>Działanie farmakodynamiczne</p> <p>Wykazano, że dinutuksymab beta łączy się w warunkach <i>in vitro</i> z liniami komórek nerwiaka zarodkowego, o których wiadomo, że wykazują ekspresję GD2 i powoduje on zarówno cytotoksyczność zależną od dopełniacza (CDC), jak i cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciała (ADCC). W obecności ludzkich komórek efektorowych, w tym jądrzastych komórek krwi obwodowej i granulocytów od zdrowych dawców ludzkich, dinutuksymab beta pośredniczył w niszczeniu linii komórkowych nerwiaka zarodkowego i czerniaka w sposób zależny od dawki. Ponadto, w badaniach <i>in vivo</i> wykazano, że dinutuksymab beta pozwala na zahamowanie przerzutów do wątroby na syngenicznym mysim modelu przerzutów do wątroby.</p> <p>Neurotoksyczność związana z dinutuksymabem beta wynika prawdopodobnie z indukcji allodynii mechanicznej, na którą wpływać może reaktywność dinutuksymabu beta wobec antygenu GD2 występującego na powierzchni obwodowych włókien nerwowych i mieliny.</p>
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny płyn.
Wskazania do stosowania	<p>Qarziba jest wskazana do leczenia nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię indukcyjną z przynajmniej częściową odpowiedzią, a następnie terapię mieloablacyjną oraz przeszczepienie komórek macierzystych, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie, z chorobą resztkową lub bez. Przed leczeniem nawrotowego nerwiaka zarodkowego aktywnie postępującą chorobę należy ustabilizować przy pomocy innych odpowiednich metod.</p> <p>U pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie chorobą w wywiadzie oraz u pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi na leczenie po terapii pierwszej linii, Qarzibę należy podawać w skojarzeniu z interleukiną-2 (IL-2).</p>
Dawkowanie	<p>Qarziba stosowana jest wyłącznie w warunkach szpitalnych i musi być podawana pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w stosowaniu terapii onkologicznych. Produkt leczniczy musi być podawany przez profesjonalny personel medyczny przygotowany do odpowiedniego postępowania w przypadku ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji, w środowisku zapewniającym natychmiastowy, pełny dostęp do środków resuscytacji.</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Leczenie produktem Qarziba® obejmuje 5 kolejnych cykli, z których każdy trwa 35 dni. Indywidualną dawkę określa się na podstawie powierzchni ciała (pc.). Dawka całkowita na cykl leczenia powinna wynosić 100 mg/m² pc.</p> <p>Lek można podawać na dwa sposoby:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciągła infuzja przez pierwsze 10 dni każdego cyklu (łącznie 240 godzin) w dawce dobowej wynoszącej 10 mg/m² pc.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana	
	Dinutuksymab beta (produkt leczniczy Qarziba®)	
	<ul style="list-style-type: none"> • lub pięć infuzji podawanych codziennie przez 8 godzin w dawce 20 mg/m² pc., w ciągu 5 pierwszych dni każdego cyklu. <p>W przypadku stosowania produktu leczniczego Qarziba® w skojarzeniu z IL-2, należy ją podawać w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawce 6×10⁶ IU/m² pc./dobę, przez 2 okresy trwające 5 kolejnych dni, co daje całkowitą dawkę wynoszącą 60×10⁶ IU/m² pc. na cykl leczenia. Pierwszy trwający 5-dni cykl powinien się rozpocząć 7 dni przed pierwszą infuzją dinutuksymabu beta, a drugi trwający 5-dni cykl powinien się rozpocząć jednocześnie z infuzją dinutuksymabu beta (dni 1. do 5. każdego cyklu leczenia dinutuksymabem beta).</p> <p>Przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia należy dokonać oceny poniższych parametrów klinicznych i opóźnić leczenie do czasu uzyskania podanych wartości:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pulsoksymetria > 94% podczas oddychania powietrzem atmosferycznym • odpowiednia czynność szpiku kostnego: bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych ≥ 500/μl, liczba płytek krwi ≥ 20 000/μl, hemoglobina > 8,0 g/dl • odpowiednia czynność wątroby: aktywność aminotransferazy alaninowej (AIAT)/aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) <5 razy górna granicy normy (GGN) <ul style="list-style-type: none"> • odpowiednia czynność nerek: klirens kreatyniny lub wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) > 60 ml/min/1,73 m² pc. <p><u>Modyfikacja dawki dinutuksymabu beta</u></p> <p>Na podstawie oceny ciężkości działań niepożądanych dinutuksymabu beta przez lekarza u pacjentów można zastosować dawkę zmniejszoną o 50% lub tymczasowo przerwać podawanie infuzji. Wskutek tego wydłużeniu ulega okres infuzji bądź - jeśli jest to tolerowane przez pacjenta - można zwiększyć szybkość infuzji do 3 ml/h (infuzja ciągła), w celu podania całości dawki.</p>	
Tabela 29. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki dinutuksymabu beta.		
Działanie niepożądane	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
Dowolne	1.-2. stopnia	Zmniejszyć szybkość infuzji do 50%. Po ustąpieniu wznowić infuzję z pierwotną szybkością.
Reakcja nadwrażliwości	Np. niedociśnienie	Przerwać infuzję i zastosować leczenie wspomagające. Po ustąpieniu wznowić infuzję z pierwotną szybkością.
Rozszerzone źrenice z opóźnionym odruchem źrenicznym światło +/- światłowstręt		Przerwać infuzję. Po ustąpieniu wznowić infuzję z 50% szybkością.
Dowolne	≥3. stopnia	Przerwać infuzję i zastosować leczenie wspomagające. Wznović infuzję z 50% szybkością w przypadku ustąpienia działania niepożądanego lub złagodzenia jego objawów do 1. - 2. stopnia. Po ustąpieniu zwiększyć do pierwotnej szybkości.
	Nawrót	Przerwać infuzję. Wznović kolejnego dnia w przypadku ustąpienia działania niepożądanego.
Reakcja nadwrażliwości	Np. skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy	Natychmiast przerwać infuzję i zastosować odpowiednie leczenie. Wznović leczenie w kolejnych cyklach.

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana	
	Dinutuksymab beta (produkt leczniczy Qarziba®)	
	Zespół przesiąkania włośniczek	<p>Przerwać infuzję i zastosować leczenie wspomagające. Wznowić infuzję z 50% szybkością w przypadku ustąpienia działania niepożądanego lub złagodzenia jego objawów do 1. - 2. stopnia.</p>
	<p>Leczenie dinutuksymabem beta należy całkowicie odstawić w razie wystąpienia następujących objawów toksyczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anafilaksja 3. lub 4. stopnia • długotrwała obwodowa neuropatia ruchowa 2. stopnia <ul style="list-style-type: none"> • neuropatia obwodowa 3. stopnia • zaburzenia dotyczące oczu 3. stopnia • hiponatremia 4. stopnia (<120 mEq/l) pomimo odpowiedniej podaży płynów • zespół przesiąkania włośniczek (nawracający lub 4. stopnia) (wymagający wspomaganie oddychania). <p><i>Zaburzenia czynności nerek lub wątroby</i></p> <p>Nie ma danych dla pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i wątroby.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Dotychczas nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Qarziba® u dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy. Dane nie są dostępne.</p> <p>Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach.</p> <p>Oznacza to, że ze względów etycznych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.</p>	
Sposób podawania	<p>Dinutuximab beta EUSA® jest przeznaczony do infuzji dożylnych. Roztwór należy podawać przez obwodowy lub centralny cewnik dożylny. Inne leki podawane jednocześnie drogą dożylną należy podawać przez oddzielny dostęp dożylny.</p> <p>W przypadku infuzji ciągłych roztwór podaje się z szybkością 2 ml na godzinę (48 ml na dobę) z użyciem pompy infuzyjnej.</p> <p>W przypadku codziennych infuzji trwających 8 godzin roztwór podaje się z szybkością około 13 ml na godzinę.</p> <p>Przed rozpoczęciem każdej infuzji należy zawsze rozważyć możliwość premedykacji.</p> <p>Szczegółowa instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem znajduje się w Charakterystyce produktu leczniczego Qarziba®.</p>	
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Rozległa przewlekła albo ostra 3. lub 4. stopnia choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGVHD).</p>	
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Ból</p> <p>Ból neuropatyczny występuje zazwyczaj na początku leczenia i przed każdą infuzją dinutuksymabu beta wymagana jest premedykacja lekami przeciwbólowymi, w tym dożylnymi opioidami. W leczeniu bólu zalecana jest terapia potrójna, obejmująca nieopiodowe leki przeciwbólowe (zgodne z wytycznymi WHO), gabapentynę i opiodowe leki przeciwbólowe. Indywidualne dawki mogą się znacznie różnić między sobą.</p> <p><i>Nieopiodowe leki przeciwbólowe</i></p> <p>W trakcie leczenia należy ciągle stosować nieopiodowe leki przeciwbólowe, np. paracetamol lub ibuprofen.</p>	

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana Dinutuksymab beta (produkt leczniczy Qarziba®)
	<p style="text-align: center;"><i>Gabapentyna</i></p> <p>U pacjenta należy zastosować premedykację w dawce 10 mg/kg mc./dobę, rozpoczynając się 3 dni przed infuzją dinutuksymabu beta. Kolejnego dnia dawkę dobową gabapentyny należy zwiększyć do 2×10 mg/kg mc./dobę doustnie, a dzień przed rozpoczęciem infuzji dinutuksymabu beta i dalej do 3×10 mg/kg mc./dobę doustnie. Maksymalna pojedyncza dawka gabapentyny wynosi 300 mg. Taki schemat dawkowania należy kontynuować tak długo, jak jest to konieczne.</p> <p>Doustną dawkę gabapentyny należy stopniowo zmniejszać po odstawieniu dożylniej infuzji morfiny, najpóźniej po zakończeniu terapii infuzyjnej dinutuksymabem beta.</p> <p style="text-align: center;"><i>Opioidy</i></p> <p>Leczenie opioidowymi lekami przeciwbólowymi jest standardem w trakcie leczenia dinutuksymabem beta. W pierwszym dniu i cyklu infuzji konieczna jest na ogół większa dawka niż w kolejnych dniach i cyklach.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 godziny przed infuzją dinutuksymabu beta, przed rozpoczęciem ciągłej dożylniej infuzji morfiny należy zacząć podawanie morfiny od bolusa w infuzji z szybkością 0,02 do 0,05 mg/kg mc./godzinę. • następnie zalecana jest szybkość dawkowania wynosząca 0,03 mg/kg mc./godzinę jednocześnie z infuzją dinutuksymabu beta. • w przypadku codziennych infuzji dinutuksymabu beta, infuzję morfiny należy kontynuować ze zmniejszoną szybkością (np. 0,01 mg/kg mc./h) przez 4 godziny po zakończeniu infuzji dinutuksymabu beta. • w przypadku infuzji ciągłej, w zależności od bólu przez pacjenta, możliwe jest odstawienie morfiny w ciągu 5 dni poprzez stopniowe zmniejszanie szybkości dawkowania (np. do 0,02 mg/kg mc./godzinę, 0,01 mg/kg mc./godzinę, 0,005 mg/kg mc./godzinę). • jeżeli ciągła infuzja morfiny jest wymagana przez czas dłuższy niż 5 dni, leczenie należy stopniowo redukować o 20% na dobę po ostatnim dniu podawania infuzji dinutuksymabu beta. <p>Po odstawieniu dożylniej morfiny, w przypadku silnego bólu neuropatycznego można podać na żądanie doustny siarczan morfiny (0,2 do 0,4 mg/kg mc. co 4 do 6 godzin). W przypadku umiarkowanego bólu neuropatycznego można podać doustny tramadol.</p> <p style="text-align: center;"><u>Reakcje nadwrażliwości</u></p> <p>Mimo zastosowania premedykacji mogą wystąpić ciężkie reakcje związane z infuzją, w tym zespół uwalniania cytokin (CRS), reakcje anafilaktyczne i reakcje nadwrażliwości.</p> <p>Wystąpienie ciężkiej reakcji związanej z infuzją (w tym CRS) powoduje konieczność natychmiastowego przerwania terapii dinutuksymabem beta i może wymagać włączenia leczenia ratującego.</p> <p>Zespół uwalniania cytokin często objawia się w ciągu kilku minut do kilku godzin po rozpoczęciu pierwszej infuzji i charakteryzuje się występowaniem objawów ogólnoustrojowych takich jak gorączka, niedociśnienie i pokrzywka.</p> <p>Reakcje anafilaktyczne mogą wystąpić już w ciągu kilku minut od pierwszej infuzji dinutuksymabu beta i często są związane ze skurczem oskrzeli i pokrzywką.</p> <p style="text-align: center;"><i>Premedykacja</i></p> <p>Na około 20 minut przed rozpoczęciem każdej infuzji dinutuksymabu beta należy zastosować premedykację lekiem przeciwhistaminowym (np. difenhydraminą) w formie wstrzyknięcia dożylnego. Zaleca się ponowne podawanie leku przeciwhistaminowego stosownie do potrzeb co 4-6 godzin w czasie infuzji dinutuksymabu.</p> <p>Pacjentów należy poddawać uważnej obserwacji w celu wykrycia reakcji anafilaktycznych i alergicznych, zwłaszcza podczas pierwszego i drugiego cyklu leczenia.</p> <p style="text-align: center;"><i>Leczenie reakcji nadwrażliwości</i></p> <p>W czasie podawania dinutuksymabu beta należy zapewnić bezpośredni dostęp przy łóżku pacjenta do dożylnych leków przeciwhistaminowych, epinefryny (adrenaliny) oraz</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana Dinutuksymab beta (produkt leczniczy Qarziba®)
	<p>prednizolonu w postaci dożyłnej na wypadek wystąpienia reakcji alergicznych zagrażających życiu pacjenta. W przypadku wystąpienia takich reakcji zaleca się podanie prednizolonu w formie bolusa dożylnego oraz epinefryny w formie bolusa dożylnego co 3-5 minut stosownie do potrzeb, zależnie od odpowiedzi klinicznej. W przypadku reakcji nadwrażliwości oskrzeli i (lub) płuc zaleca się podanie epinefryny (adrenaliny) w postaci wziewnej, które należy ponawiać co 2 godziny, zależnie od odpowiedzi klinicznej.</p> <p>Zespół przesiąkania włóściczek</p> <p>Zespół przesiąkania włóściczek charakteryzuje się spadkiem oporu naczyniowego i wynaczynieniem białek osocza i płynów do przestrzeni pozanaczyniowej. Zespół przesiąkania włóściczek na ogół rozwija się w ciągu kilku godzin po rozpoczęciu leczenia, natomiast występowanie objawów klinicznych (tzn. niedociśnienia, tachykardii) odnotowuje się po upływie 2 do 12 godzin. Konieczna jest uważna obserwacja czynności krążeniowej i oddechowej.</p> <p>Neurologiczne zaburzenia oka</p> <p>Z uwagi na wiązanie dinutuksymabu beta do komórek nerwu wzrokowego mogą wystąpić zaburzenia oka. W przypadku zaburzeń akomodacji wzroku, które można skorygować okularami nie jest konieczna modyfikacja dawki, dopóki oceniane są one jako akceptowalne. Leczenie należy przerwać u pacjentów, u których wystąpi toksyczne oddziaływanie na wzrok 3. stopnia (tzn. częściowa utrata wzroku według skali toksyczności). W przypadku zaburzeń dotyczących oczu pacjentów należy niezwłocznie skierować do lekarza okulisty.</p> <p>Neuropatia obwodowa</p> <p>W związku z leczeniem produktem Qarziba® sporadycznie zgłaszano występowanie neuropatii obwodowej. Należy poddać ocenie przypadki neuropatii ruchowej lub czuciowej trwające dłużej niż 4 dni i wykluczyć przyczyny niezapalne, takie jak progresja choroby, zakażenia, zespoły metaboliczne i jednocześnie stosowane leki. Leczenie należy odstawić na stałe u pacjentów, u których występuje obiektywne długotrwałe osłabienie przypisywane podawaniu dinutuksymabu beta. W przypadku pacjentów z umiarkowaną neuropatią (2. stopnia) (neuropatią ruchową z czuciową lub bez) leczenie należy przerwać i można je wznowić po ustąpieniu objawów neurologicznych.</p> <p>Zakażenia ogólnoustrojowe</p> <p>W wyniku przebytych terapii odporność pacjentów może być obniżona. Z uwagi na to, że mają oni zazwyczaj założony centralny cewnik żylny in situ, są narażeni na ryzyko zakażenia ogólnoustrojowego. U pacjentów nie powinny występować objawy zakażenia ogólnoustrojowego, a wszelkie zaobserwowane zakażenia należy opanować przed rozpoczęciem terapii.</p> <p>Toksyczność hematologiczna</p> <p>W związku ze stosowaniem produktu Qarziba® informowano o występowaniu toksyczności hematologicznej, jak erytopenia, trombocytopenia lub neutropenia. W przypadku toksyczności hematologicznej 4. stopnia, która przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia ulegnie złagodzeniu do co najmniej 2. stopnia lub do wartości początkowych, nie jest konieczna modyfikacja dawki.</p> <p>Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych</p> <p>Zaleca się regularne monitorowanie czynności wątroby i stężeń elektrolitów.</p>
<p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie można wykluczyć ryzyka pośredniego zmniejszenia aktywności CYP z powodu większych stężeń TNF-α i IL-6, a co za tym idzie interakcji z innymi stosowanymi równolegle produktami leczniczymi.</p> <p>Kortykosteroidy</p> <p>Nie zaleca się równoczesnego leczenia kortykosteroidami w okresie od 2 tygodni przed pierwszym cyklem leczenia do 1 tygodnia po ostatnim cyklu leczenia dinutuksymabem beta z uwagi na ich działanie immunosupresyjne, poza stanami zagrażającymi życiu.</p>

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	Dinutuksymab beta (produkt leczniczy Qarziba®)
	<p><i>Szczepienia</i></p> <p>Należy unikać szczepień w trakcie podawania dinutuksymabu beta do 10 tygodni po ostatnim cyklu leczenia, z uwagi na stymulację układu odpornościowego przez dinutuksymab beta i możliwe ryzyko rzadkiej toksyczności neurologicznej.</p> <p><i>Immunoglobulina podawana dożylnie</i></p> <p>Nie zaleca się dożylnego podawania immunoglobulin, ponieważ mogą one kolidować z zależną od dinutuksymabu beta cytotoksycznością komórkową.</p>
Wpływ na płodność, ciążę i laktację	<p><u>Ciąża</u></p> <p>Brak danych dotyczących stosowania produktu u kobiet w ciąży. Brak danych z badań na zwierzętach dotyczących działania teratogennego lub embriotoksyczności. Celem dla dinutuksymabu beta jest disialogangliozyd (GD2), który ulega ekspresji na powierzchni tkanek neuronalnych, zwłaszcza podczas rozwoju zarodkowo-płodowego, i może przenikać przez łożysko; z tego względu Qarziba® podawany kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu.</p> <p>Produktu leczniczego Qarziba® nie należy stosować w okresie ciąży.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Brak danych dotyczących stosowania produktu u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy dinutuksymab beta jest wydzielany z mlekiem ludzkim. Podczas leczenia produktem Qarziba® i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią.</p> <p><u>Płodność</u></p> <p>Wpływ dinutuksymabu beta na płodność u ludzi jest nieznan. Specjalne badania wpływu na płodność na zwierzętach nie były prowadzone; jednakże w badaniach toksyczności przeprowadzonych na świnkach morskich i makakach (Cynomolgus) nie zaobserwowano szkodliwego wpływu na organy rozrodcze.</p> <p>Produktu Qarziba® nie należy stosować u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji. Zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały antykoncepcję przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia dinutuksymabem beta.</p>
Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	<p>Dinutuksymab beta wywiera silny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie leczenia dinutuksymabem beta pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.</p>
Działania niepożądane	<p>Bezpieczeństwo stosowania dinutuksymabu beta oceniano u 514 pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka i nawrotowym/opornym na leczenie, którzy otrzymywali lek w formie infuzji ciągłej (98) lub w formie powtarzanych codziennych infuzji (416). U większości pacjentów stosowano go w skojarzeniu z kwasem 13-cis retynowym, a u 307 pacjentów wraz z IL-2.</p> <p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były gorączka (88%) i ból (77%), który występował pomimo podawania leków przeciwbólowych. Innymi częstymi działaniami niepożądanymi były: nadwrażliwość (63%), wymioty (57%), biegunka (51%), zespół przesiąkania włósniczek (40%) i niedociśnienie (39%).</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa.</p>
Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania	<p>Roztwór do infuzji musi być sporządzany w warunkach aseptycznych. Roztwór należy chronić przed bezpośrednim nasłonecznieniem i działaniem ciepła.</p> <p>Dawkę dobową produktu Qarziba® dla danego pacjenta oblicza się na podstawie powierzchni ciała.</p> <p>Qarziba® należy rozcieńczać w warunkach aseptycznych do stężenia/dawki ustalonej dla danego pacjenta z użyciem roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%)</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana Dinutuksymab beta (produkt leczniczy Qarziba®)
	<p>zawierającego 1% ludzkiej albuminy (np. 5 ml ludzkiej albuminy 20% na 100 ml roztworu chlorku sodu).</p> <p><u>Do infuzji ciągłych</u> można codziennie przygotowywać świeży roztwór do infuzji lub sporządzić go w ilości wystarczającej na maksymalnie 5 dni ciągłej infuzji. Dawka dobową wynosi 10 mg/m² pc. Ilość roztworu podawanego w postaci infuzji na dobę (w trakcie cyklu leczenia trwającego 10 kolejnych dni) powinna wynosić 48 ml; dawka 5-dniowa wynosi 240 ml.</p> <p>Zaleca się przygotowanie 50 ml roztworu w strzykawce 50 ml bądź 250 ml w worku infuzyjnym odpowiednim dla wykorzystywanej pompy infuzyjnej, tzn. nadmiar wynoszący 2 ml (strzykawka) lub 10 ml (worek infuzyjny) dla uwzględnienia martwej objętości systemów infuzyjnych.</p> <p><u>Dla powtarzanych codziennych 8-godzinnych infuzji</u> dawka dobową wynosi 20 mg/m² pc. i obliczoną dawkę należy rozcieńczyć w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) zawierającego 1% ludzkiej albuminy.</p> <p>Roztwór do infuzji należy podawać przez obwodowy lub centralny cewnik dożylny. Inne leki podawane równoległe drogą dożylną należy podawać przez oddzielny dostęp dożylny. Przed podaniem pojemnik należy poddać kontroli wzrokowej w celu wykrycia obecności cząstek stałych. Zaleca się, aby w czasie infuzji stosować wbudowany filtr o średnicy porów 0,22 mikrometra.</p> <p>Do infuzji ciągłych można stosować dowolne urządzenie medyczne odpowiednie do infuzji z szybkością 2 ml na godzinę, np. strzykawkowe pompy infuzyjne/infuzory, elektroniczne ambulatoryjne pompy infuzyjne. Nie uznaje się za odpowiednie połączenia pomp elastomerowych z wbudowanymi filtrami.</p> <p>Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EUSA Pharma (UK) Limited Breakspear Park, Breakspear Way Hemel Hempstead HP2 4TZ Wielka Brytania
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1191/001
Procedura rejestracyjna	Centralna, EMA
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	8 maja 2017
Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>
Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	<p>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> - na żądanie Europejskiej Agencji Leków; - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana Dinutuksymab beta (produkt leczniczy Qarziba®)
<p>Szczególne zobowiązania do wykonania po wprowadzeniu do obrotu w sytuacji, gdy pozwolenie na wprowadzenie do obrotu jest udzielone w wyjątkowych okolicznościach</p>	<p>To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - należy przedstawiać roczne sprawozdania - Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu (PASS): w celu zebrania danych na temat bólu i jego leczenia, wpływu na obwodowy i ośrodkowy układ nerwowy, w tym zaburzeń widzenia, długoterminowego bezpieczeństwa i długotrwałej skuteczności, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wyniki badań w oparciu o dane pochodzące z rejestru pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka; <ul style="list-style-type: none"> - 31.12.2019 - W celu lepszego określenia dawkowania u dzieci we wszystkich przedziałach wiekowych oraz wpływu ludzkich przeciwciał chimerycznych na postęp choroby, skuteczność i bezpieczeństwo, podmiot odpowiedzialny przedstawi wyniki oceny próbek osocza krwi pobranych od pacjentów w badaniach APN311-202v1-2-3 i APN311-304, zgodnie z ustalonym protokołem; <ul style="list-style-type: none"> - 31.12.2021 - W celu oceny uzupełniającego wpływu interleukiny 2 u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym, podmiot odpowiedzialny przedstawi wyniki badania APN311-202v3; <ul style="list-style-type: none"> - 31.12.2021 - W celu oceny wpływu dinutuksymabu na przeżycie długoterminowe, podmiot odpowiedzialny przedstawi przynajmniej 5-letnie dane dotyczące pacjentów biorących udział w badaniach APN311-202 i APN311-302.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



10.2. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMiT

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	14.06.2018

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1, str. 13-14.
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączenia badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2, str. 14-61.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1., str. 18-19.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólnej jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2., str. 14-21, rozdz. 2.3. str. 21-31.
2.1.2. Etiologia i patogenezę	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2., str. 19-21.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2., str. 19-21.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3., str. 21-31.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3., str. 21-31.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3., str. 21-31.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3., str. 21-31.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.2., str. 32-33.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.1., str. 31-32.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.3., str. 32-34.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.4.5., str. 39-41.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.4., str. 34-37.
<i>Czy z rozdziału 2.4. jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.4, str. 31-41.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.7.1, str. 54-58.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.7.1, str. 54-58.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.7.1, str. 54-58.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.7.2., str. 58-59.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.5, str. 42-48, rozdz. 2.6., str. 46-52.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.5, str. 42-48, rozdz. 2.6., str. 46-52.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.5, str. 40-46, rozdz. 2.6., str. 48-54.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.5.1., str. 47-48.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2, str. 14-19.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2, str. 14-19.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2, str. 14-19.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2, str. 14-19.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2, str. 14-19.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 69-70.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 62-65, rozdz. 10.1.

<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 62-65, rozdz. 10.1.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 62-65, rozdz. 10.1. str. 81-88.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 62-65, rozdz. 10.1. str. 81-88.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 62-65, rozdz. 10.1. str. 81-88.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 62-65.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 62-65, rozdz. 10.1. str. 81-88.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 62-65, rozdz. 2.4.4., str. 34-38.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 62-65.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 4.1., str. 65-67.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 62-65.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 3, str. 62-65.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 7, str. 70-75.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.1, str. 65-67.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.1, str. 65-67.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.4.3., str. 34.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.1, str. 65-67.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • rejstry? 	Tak, rozdz. 4.1, str. 65-67.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.1, str. 65-67.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.1, str. 65-67.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.1, str. 65-67.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 67-69.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 67-69.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 67-69.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 67-69.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 67-69.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 67-69.