

Załącznik B.139.

## LECZENIE PACJENTÓW Z NOWOTWORAMI NEUROENDOKRYNNYMI UKŁADU POKARMOWEGO Z ZASTOSOWANIEM RADIOFARMACEUTYKÓW (ICD-10: C25.4, C17.0-C17.9, C18.0-C18.4)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<b>LECZENIE PACJENTÓW Z NOWOTWORAMI NEUROENDOKRYNNYMI TRZUSTKI (ICD-10 C 25.4)</b>		
<b>1. Kryteria kwalifikacji do terapii 177Lu-DOTATATE</b> 1) histologiczne rozpoznanie dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego trzustki (stopień G1 lub G2, indeks proliferacyjny Ki-67 ≤ 20%); 2) guz nieresekcyjny lub z przerzutami; 3) wykazana zwiększona ekspresja receptorów somatostatyny we wszystkich zmianach nowotworowych (zmiany pierwotne i przerzuty) – potwierdzona w badaniu tomografii pozytonowej (PET/CT z [68Ga]Ga-SSA) lub - w razie braku dostępu - scyntygrafii (SPECT/CT z [99mTc]Tc-SSA) - nadekspresja receptorów w tkance guza (nowotwór pierwotny i przerzuty) z wychwytem radiofarmaceutyku co najmniej równym prawidłowemu wychwytowi w wątrobie, wychwyt w skali Krenninga ≥ 2); 4) udokumentowana progresja choroby w czasie 15 miesięcy przed włączeniem do programu, określona według kryteriów klinicznych i/lub hormonalnych i/lub RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors);	<b>1. Dawkowanie 177Lu-DOTATATE</b> Zalecany schemat leczenia obejmuje do 4 infuzji po 7 400 MBq każda. Zalecany odstęp pomiędzy każdym podaniem wynosi 8 tygodni i można go wydłużyć aż do 16 tygodni w przypadku występowania objawów toksyczności modyfikującej dawkę. 177Lu-DOTATATE należy podawać w powolnej infuzji trwającej około 30 minut (zalecana metoda grawitacyjna), jednocześnie z roztworem aminokwasów podawanym w osobnej infuzji dożylniej. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.	<b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia 177Lu-DOTATATE</b> 1) badanie histopatologiczne oraz ocena stopnia złośliwości; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia: a) bilirubiny, b) aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), c) aminotransferazy asparaginianowej (AST); 4) oznaczenie stężenia albumin w surowicy; 5) INR (international normalized ratio); 6) oznaczenie stężenia kreatyniny lub klirensu kreatyniny; 7) TK lub MR w zależności od umiejscowienia przerzutów oraz możliwości przeprowadzenia oceny wymiarów leczonych zmian w celu określenia odpowiedzi; 8) SRI (obrazowanie receptorów somatostatynowych) – metodą PET/CT z [68Ga]Ga-SSA lub SPECT/CT z [99mTc]Tc-SSA w zależności dostępności danej metody diagnostycznej; 9) PET/CT z [18F]F-FDG w uzasadnionych przypadkach, w zależności od wskazań klinicznych;

- 5) stan sprawności 0-2 według klasyfikacji ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) lub WHO;
- 6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (dalej ChPL);
- 7) wykluczenie wcześniejszego stosowania radioterapii obejmującej zewnętrzne napromienianie wiązką obejmującą ponad 25% szpiku kostnego;
- 8) wiek  $\geq$  18 roku życia.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto, do programu lekowego kwalifikują się pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie 177Lu-DOTATATE w ramach innego sposobu finansowania, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.

## 2. Określenie czasu leczenia w programie

Cykl leczenia 177Lu-DOTATATE obejmuje nie więcej niż 4 infuzje.

Terapia może zostać przerwana w przypadku wystąpienia poniższych kryteriów:

- 1) trwałe (nie ustępujące po 16 tygodniach od podania ostatniej infuzji) lub nawracające działania niepożądane:
  - a) trombocytopenia 2. lub wyższego stopnia (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events),
  - b) jakiegokolwiek objawy toksyczności hematologicznej 3. lub wyższego stopnia (CTCAE), oprócz limfopenii,
  - c) działanie toksyczne na nerki określone jako klirens kreatyniny  $<$  30 ml/min lub spadek o 40%,

- 10) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.

## 2. Monitorowanie leczenia

1) badania wykonywane przed każdą infuzją:

- a) ocena parametrów biochemicznych czynności wątroby: aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST), stężenie albumin i bilirubiny,
- b) ocena czynności nerek: stężenie kreatyniny i klirens kreatyniny,
- c) morfologia krwi z rozmazem,
- d) INR.

Powyższe badania należy wykonywać co najmniej raz w ciągu 2 tygodni przed podaniem i 2-4 tygodni po podaniu 177Lu-DOTATATE. Ponadto zaleca się przeprowadzanie tych badań po 3 miesiącach po ostatniej infuzji 177Lu-DOTATATE.

2) scyntygrafia poterapeutyczna.

## 3. Monitorowanie programu

- 1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na

<p>d) toksyczne działanie na wątrobę określone jako: bilirubinemia, ALT, AST &gt; 3 x górna granica normy, lub hipalbuminemia &lt; 30 g/l ze zmniejszeniem współczynnika protrombinowego &lt; 70%,</p> <p>e) jakiegokolwiek inne toksyczne działanie CTCAE 3. stopnia lub 4. stopnia o prawdopodobnym związku z 177Lu-DOTATATE.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) udokumentowana nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>2) ciężka niewydolność krążenia (stopień III - IV w skali NYHA);</li> <li>3) ciąża i karmienie piersią;</li> <li>4) stosowanie interferonu, ewerolimusu lub innych przeciwnowotworowych terapii systemowych w ostatnich 4 tygodniach przed włączeniem do programu;</li> <li>5) leczenie chirurgiczne, bezpośrednia przetłocznicza terapia dowałrobowa lub chemioterapia, w czasie 12 tygodni poprzedzających udział w programie.</li> </ol>		<p>żądanie kontrolerom NFZ.</p>
<p><b>LECZENIE PACJENTÓW Z NOWOTWORAMI NEUROENDOKRYNNYMI PRZEWODU POKARMOWEGO WYWODZĄCEGO SIĘ ZE ŚRODKOWEGO ODCINKA PRAJELITA (MIDGUT) (ICD-10 C17.0-C17.9, C18.0-C18.4)</b></p>		
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji to terapii 177Lu-DOTATATE</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne rozpoznanie dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego wywodzącego się ze środkowego odcinka prajelita (MIDGUT), tj. obejmującego dolną część dwunastnicy, jelito czcze, jelito kręte, jelito ślepe wraz z wyrostkiem robaczkowym, okrężnicę wstępującą oraz początkowe 2/3 okrężnicy</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie 177Lu-DOTATATE</b></p> <p>Zalecany schemat leczenia obejmuje do 4 infuzji po 7 400 MBq każda.</p> <p>Zalecany odstęp pomiędzy każdym podaniem wynosi 8 tygodni i można go wydłużyć aż do 16 tygodni w przypadku występowania objawów toksyczności modyfikującej dawkę.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie histopatologiczne oraz ocena stopnia złośliwości;</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>3) oznaczenie stężenia: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) bilirubiny,</li> <li>b) aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>c) aminotransferazy asparaginianowej (AST);</li> </ol> </li> </ol>

<p>poprzecznej (stopień G1 lub G2, indeks proliferacyjny Ki-67 ≤ 20%);</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) guz nieresekcyjny lub z przerzutami;</li> <li>3) wykazana zwiększona ekspresja receptorów somatostatyny we wszystkich zmianach nowotworowych (zmiany pierwotne i przerzuty) – potwierdzona w badaniu tomografii pozytonowej (PET/CT z [<sup>68</sup>Ga]Ga-SSA) lub scyntygrafii – w razie braku dostępu - (SPECT/CT z [<sup>99m</sup>Tc]Tc-SSA) - nadekspresja receptorów w tkance guza (nowotwór pierwotny i przerzuty) z wychwytem radiofarmaceutyku co najmniej równym prawidłowemu wychwytowi w wątrobie, wychwyty w skali Krenninga ≥ 2);</li> <li>4) progresja choroby oceniona według kryteriów, klinicznych i/lub hormonalnych i/lub RECIST, w oparciu o TK lub MR podczas ostatnich 3 lat podczas leczenia analogami somatostatyny;</li> <li>5) stan sprawności 0-2 według klasyfikacji ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) lub WHO;</li> <li>6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (dalej ChPL);</li> <li>7) wykluczenie wcześniejszego stosowania radioterapii obejmującej zewnętrzne napromienianie wiązką obejmującą ponad 25% szpiku kostnego;</li> <li>8) wiek ≥ 18 roku życia.</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto, do programu lekowego kwalifikują się pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie 177Lu-DOTATATE w ramach innego sposobu finansowania, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia</p>	<p>177Lu-DOTATATE należy podawać w powolnej infuzji trwającej około 30 minut (zalecana metoda grawitacyjna), jednocześnie z roztworem aminokwasów podawanym w osobnej infuzji dożylniej.</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>4) oznaczenie stężenia albumin w surowicy;</li> <li>5) INR (international normalized ratio);</li> <li>6) oznaczenie stężenia kreatyniny lub klirensu kreatyniny;</li> <li>7) TK lub MR w zależności od umiejscowienia przerzutów oraz możliwości przeprowadzenia oceny wymiarów leczonych zmian w celu określenia odpowiedzi;</li> <li>8) SRI (obrazowanie receptorów somatostatynowych) - metodą PET/CT z [<sup>68</sup>Ga]Ga-SSA lub SPECT/CT z [<sup>99m</sup>Tc]Tc-SSA lub w zależności od dostępności danej metody diagnostycznej;</li> <li>9) PET/CT z [<sup>18</sup>F]F-FDG w uzasadnionych przypadkach, w zależności od wskazań klinicznych;</li> <li>10) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.</li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania wykonywane przed każdą infuzją: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) ocena parametrów biochemicznych czynności wątroby: aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST), stężenie albumin i bilirubiny,</li> <li>b) ocena czynności nerek: stężenie kreatyniny i klirens kreatyniny,</li> <li>c) morfologia krwi z rozmazem,</li> <li>d) INR.</li> </ol> <p>Powyższe badania należy wykonywać co najmniej raz w ciągu 2 tygodni przed podaniem i 2-4 tygodni po podaniu 177Lu-DOTATATE. Ponadto zaleca się przeprowadzanie tych badań po 3 miesiącach po ostatniej infuzji 177Lu-DOTATATE.</p> </li> <li>2) scyntygrafia poterapeutyczna.</li> </ol>
---	---	--

leczenia spełniali kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.

## 2. Określenie czasu leczenia w programie

Cykl leczenia <sup>177</sup>Lu-DOTATATE obejmuje nie więcej niż 4 infuzje.

Terapia może zostać przerwana w przypadku wystąpienia poniższych kryteriów:

Kryteria przerwania terapii:

- 1) trwale (nie ustępujące po 16 tygodniach od podania ostatniej infuzji) lub nawracające działania niepożądane;
  - a) trombocytopenia 2. lub wyższego stopnia (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events,
  - b) jakiegokolwiek objawy toksyczności hematologicznej 3. lub wyższego stopnia (CTCAE), oprócz limfopenii,
  - c) działanie toksyczne na nerki określone jako klirens kreatyniny < 30 ml/min lub spadek o 40%,
  - d) toksyczne działanie na wątrobę określone jako: bilirubinemia, ALT, AST > 3 x górna granica normy, lub hipalbuminemia < 30 g/l ze zmniejszeniem współczynnika protrombinowego < 70%,
  - e) jakiegokolwiek inne toksyczne działanie CTCAE 3. stopnia lub 4. stopnia o prawdopodobnym związku z <sup>177</sup>Lu-DOTATATE.

## 3. Kryteria wyłączenia

- 1) udokumentowana nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;

## 3. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo -rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

- |   |  |  |
|---|--|--|
| <p>2) ciężka niewydolność krążenia (stopień III - IV w skali NYHA);</p> <p>3) ciąża i karmienie piersią;</p> <p>4) stosowanie interferonu, ewerolimusu lub innych przeciwnowotworowych terapii systemowych w ostatnich 4 tygodniach przed włączeniem do programu;</p> <p>5) leczenie chirurgiczne, bezpośrednia przetętnicza terapia dowątrobowa lub chemioterapia, w czasie 12 tygodni poprzedzających udział w programie.</p> |  |  |
|---|--|--|