

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
LECZENIE PACJENTÓW Z NOWOTWORAMI NEUROENDOKRYNNYMI TRZUSTKI (ICD-10 C 25.4)		
1. Kryteria kwalifikacji do terapii 177Lu-DOTATATE 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 [⁶⁸ Ga]Ga-SSA) lub - w razie braku dostępu - scyntygrafii (SPECT/CT z [^{99m} Tc]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);	1. Dawkowanie 177Lu-DOTATATE 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.	1. Badania przy kwalifikacji do leczenia 177Lu-DOTATATE 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 [⁶⁸ Ga]Ga-SSA lub SPECT/CT z [^{99m} Tc]Tc-SSA w zależności dostępności danej metody diagnostycznej; 9) PET/CT z [¹⁸ F]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 ≥ 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) 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%,		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
---	--	---

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) jakiekolwiek inne toksyczne działanie CTCAE 3. stopnia lub 4. stopnia o prawdopodobnym związku z 177Lu-DOTATATE. 3. Kryteria wyłączenia 1) udokumentowana nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) ciężka niewydolność krążenia (stopień III - IV w skali NYHA); 3) ciąża i karmienie piersią; 4) stosowanie interferonu, ewerolimus lub innych przeciwnowotworowych terapii systemowych w ostatnich 4 tygodniach przed włączeniem do programu; 5) leczenie chirurgiczne, bezpośrednia przetłoczna terapia wątrobowa lub chemioterapia, w czasie 12 tygodni poprzedzających udział w programie.		żądanie kontrolerom NFZ.
LECZENIE PACJENTÓW Z NOWOTWORAMI NEUROENDOKRYNNYMI PRZEWODU POKARMOWEGO WYWODZĄCEGO SIĘ ZE ŚRODKOWEGO ODCINKA PRAJELITA (MIDGUT) (ICD-10 C17.0-C17.9, C18.0-C18.4)		
1. Kryteria kwalifikacji to terapii 177Lu-DOTATATE 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	1. Dawkowanie 177Lu-DOTATATE 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.	1. Badania przy kwalifikacji do leczenia 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);

poprzecznej (stopień G1 lub G2, indeks proliferacyjny Ki-67 ≤ 20%); 2) guz nieresekcyjny lub z przerzutami; 3) wykazana zwiększona ekspresja receptorów somatostatynowych we wszystkich zmianach nowotworowych (zmiany pierwotne i przerzuty) – potwierdzona w badaniu tomografii pozytonowej (PET/CT z [⁶⁸Ga]Ga-SSA) lub scyntygrafii – w razie braku dostępu - (SPECT/CT z [^{99m}Tc]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) 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 somatostatynowymi; 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 ≥ 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	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.	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 [^{99m}Tc]Tc-SSA lub w zależności od dostępności danej metody diagnostycznej; 9) PET/CT z [¹⁸F]F-FDG w uzasadnionych przypadkach, w zależności od wskazań klinicznych; 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.
---	---	--

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: Kryteria przerwania terapii: 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%, d) toksyczne działanie na wątrobę określone jako: bilirubinemia, ALT, AST > 3 x górna granica normy, lub hipoalbuminemia < 30 g/l ze zmniejszeniem współczynnika protrombinowego < 70%, e) jakiegokolwiek inne toksyczne działanie CTCAE 3. stopnia lub 4. stopnia o prawdopodobnym związku z ¹⁷⁷Lu-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.
--	--	--

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