

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 428, cod (V10XX05): DCI LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN

I. Indicația terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)

LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN (LVT) în combinație cu terapia de deprivare de androgeni (TPA) cu sau fără inhibarea căii receptorilor androgeni (RA) este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer prostatic progresiv, rezistent la castrare, în stadiu metastatic (mCRPC), cu antigen de membrană specific prostatei (PSMA), tratați anterior cu inhibarea căii RA și chimioterapie pe bază de taxani.

II. Criterii de includere:

- Diagnostic de carcinom al prostatei, confirmat histopatologic
- Vârsta ≥ 18 ani
- ECOG 0-2
- Pacienți cu speranță de viață >6 luni
- Orhiectomie anterioară și/sau terapie continuă de deprivare androgenică și nivel de castrare al testosteronului seric (<50 ng/dl sau $<1,7$ nmol/l)
- Status PSMA pozitiv obținut după scanare PSMA PET-CT, definit ca prezența a cel puțin unei leziuni tumorale captante, cu captarea traserului PSMA mai mare/intensă decât la nivelul unui ficat sănătos
- Pacienții trebuie să fi primit anterior minim o linie de tratament cu ARPI (Androgen Receptor Pathway Inhibitor)
- Pacienții trebuie să fi primit anterior cel puțin 1 schema de chimioterapie pe bază de taxani
- Progresie mCRPC, definită astfel:
 - criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
 - boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST)
- Minimum o (≥ 1) leziune metastatică la investigațiile de tomografie computerizată (CT), imagistică cu rezonanță magnetică (RMN) sau scintigrafie osoasă
- Funcție adecvată:
 - renală (creatinină serică $\leq 1.5 \times$ LSN sau Clcr ≥ 50 ml/min)
 - hematologică (leucocite (WBC) $\geq 2.5 \times 10^3/\mu\text{l}$, număr absolut de neutrofile (ANC) $\geq 1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombocite $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobină (Hb) ≥ 9 g/dl)
 - hepatică (bilirubina totală $\leq 1.5 \times$ LSN, ALT sau AST $\leq 3.0 \times$ LSN sau $\leq 5.0 \times$ LSN la pacienții cu metastaze hepatice)

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Metastaze simptomatice instabile la nivelul sistemului nervos central
- Compresie simptomatică sau iminentă clinic/radiologic a măduvei spinării
- Afecțiuni medicale grave concomitente cum ar fi, dar fără a se limita la ICC cls. NYHA III/IV, istoric de sindrom congenital de QT prelungit, infecții necontrolate, hepatită activă B sau C, sau alte comorbidități semnificative

- Pacienți ale căror leziuni captante PSMA, care depășesc criteriile dimensionale în axa scurtă (organe ≥ 1 cm, ganglioni limfatici $\geq 2,5$ cm, oase [componenta de țesut moale] ≥ 1 cm), au captare mai mică sau egală cu captarea la nivelul unui ficat sănătos. Acești pacienți sunt considerați PSMA negativi și sunt neeligibili.

IV. Statusul PSMA și selecția pacienților

Terapia țintită PSMA va fi eficientă doar împotriva leziunilor tumorale cu o expresie suficientă a receptorului țintă (PSMA).

Modelul și intensitatea de exprimare a PSMA la nivel tumoral trebuie evaluate cu ajutorul imagisticii moleculare PSMA PET-CT (68Ga-PSMA PET, 18F-PSMA PET) utilizând trasori aprobați la nivel european sau local de către organismele de reglementare competente (EMA, ANMDMR).

Heterogenitatea tumorală PSMA, intra- și inter-lezională, este frecventă în cancerul de prostată. De asemenea, conversia de la fenotipul PSMA-pozitiv la cel PSMA-negativ, pe parcursul bolii, este raportată în mod frecvent pentru metastazele hepatice, dar nu numai.

În acest sens, pentru a exclude existența unei fracțiuni relevante clinic de leziuni negative pentru PSMA (metastaze limfactice sau viscerale, leziuni osoase active/litice), se recomandă (ghiduri EANM, SNMMI) efectuarea unui comparator imagistic:

- Imagistică moleculară (de ex. DWI RMN sau chiar [18F]FDG-PET, dacă este disponibil)
 - recomandare puternică
- Convențional (de ex. CT, RMN)

Pacienții mCRPC, eligibili pentru terapia țintită PSMA, trebuie să prezinte status PSMA-pozitiv definit ca prezența a cel puțin unei leziuni metastatice PSMA-pozitive și fără leziuni PSMA negative.

Prezența *leziunilor pozitive pentru PSMA* este definită ca o preluare (*uptake*) al trasorului PSMA (de ex. 68Ga-PSMA-11) mai mare decât cea a parenchimului hepatic într-una sau mai multe leziuni metastatice, de orice dimensiune și în orice sistem sau organ.

Prezența *leziunilor negative pentru PSMA* este definită ca o preluare (*uptake*) al trasorului PSMA (de ex. 68Ga-PSMA-11) egală cu, sau mai scăzută decât, cea a parenchimului hepatic în:

- Orice ganglion limfatic cu ax scurt de cel puțin 2,5 cm ($\geq 2,5$ cm)
- Orice leziuni metastatice de organ (viscerală) cu ax scurt de cel puțin 1,0 cm (≥ 1 cm)
- Orice leziune osoasă metastatică cu o componentă de țesut moale de cel puțin 1,0 cm pe ax scurt (≥ 1 cm)

Pacienții cu una sau mai multe leziuni metastatice PSMA-negative care îndeplinesc oricare dintre criteriile de mai sus sunt considerați ne-eligibili.

După determinarea eligibilității, decizia privind inițierea terapiei PSMA-țintite se recomandă a fi luată de către medicul oncolog împreună cu echipa multidisciplinară (de ex. medic de medicină nucleară, radiolog, radioterapeut, fizician medical, urolog etc).

V. Doze si mod de administrare:

Instructiuni importante de siguranta

LUTETIUM VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie administrat doar de persoane autorizate să manipuleze medicamente radiofarmaceutice, în structuri ce pot oferi servicii medicale de specialitate și după evaluarea pacientului de către un medic specializat.

Medicamentele radiofarmaceutice, inclusiv LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, trebuie utilizate de către profesioniștii din domeniul sănătății și sub controlul acestora, care sunt calificați prin instruire specifică și care au experiență în utilizarea și manipularea în siguranță a medicamentelor radiofarmaceutice și ale căror experiență și instruire au fost aprobate de agenția guvernamentală competentă (CNCAN – Comisia Națională pentru Controlul Activităților Nucleare), autorizată să licențieze utilizarea medicamentelor radiofarmaceutice.

Compoziție calitativă și cantitativă

Un ml de soluție conține LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN 1 000 MBq la data și ora calibrării.

Nivelul total de radioactivitate pe flacon cu doză unică este de 7 400 MBq (7,4 GBq) $\pm$ 10% la ora și data administrării.

Data fiind activitatea volumetrică fixă de 1 000 MBq/ml la ora și data calibrării, volumul de soluție din flacon poate varia între 7,5 ml și 12,5 ml pentru a furniza nivelul necesar de radioactivitate la ora și data administrării.

Flaconul este introdus într-un recipient din plumb pentru protecție împotriva radiațiilor.

Doze

Schema recomandată de tratament cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN este de 7400 MBq (7,4 GBq) administrat intravenos, la intervale de 6 săptămâni ($\pm$ 1 săptămână), până la un total de 6 doze dacă nu există progresia bolii sau apariția unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Pacienții cărora li s-au administrat 4 doze de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN vor fi reevaluați (inclusiv PSMA PET-CT) pentru documentarea răspunsului, semnelor de boală reziduală și tolerabilitate, putând să li se administreze până la 2 doze suplimentare, în funcție de decizia medicului.

Castrarea medicală cu analog al hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH) trebuie continuată pe durata tratamentului la pacienții care nu sunt castrați chirurgical.

Absorbție

LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN administrat intravenos este biodisponibil imediat și complet. Biodistribuția LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN arată absorbție primară la nivelul glandelor lacrimale, glandelor salivare, rinichilor, peretelui vezicii urinare, ficatului, intestinului subțire și intestinului gros (colon stâng și drept). Dozele absorbite estimate sunt prezentate în RCP produs.

Mod de administrare

LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN este o soluție injectabilă/perfuzabilă, gata de utilizare, doar pentru o singură utilizare.

Instrucțiuni pentru administrare

Doza recomandată de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN poate fi administrată intravenos sub formă de injecție, utilizând metoda administrării prin injecție cu ajutorul unei seringi, sub formă de perfuzie utilizând metoda gravitației sau sub formă de perfuzie utilizând metoda de administrare cu ajutorul pompei peristaltice de perfuzare.

Atunci când se utilizează metoda gravitației sau metoda de administrare cu ajutorul pompei peristaltice de perfuzare, LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie perfuzat direct din recipientul original.

La administrarea unei doze reduse de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, după modificarea dozei determinată de o reacție adversă, trebuie utilizată metoda de administrare cu ajutorul unei seringi sau metoda de administrare cu ajutorul pompei peristaltice de perfuzare.

Când se utilizează metoda gravitației pentru a administra o doză redusă de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, doza trebuie ajustată înainte de administrare, pentru a se evita administrarea unui volum incorect de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Înainte de administrare, cateterul intravenos utilizat exclusiv pentru administrarea LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie spălat cu ≥ 10 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) pentru a asigura permeabilitatea venoasă și a reduce la minimum riscul de extravazare.

Cazurile de extravazare trebuie tratate conform recomandărilor instituționale.

Pacienții trebuie sfătuiți să se hidrateze bine și să urineze frecvent înainte și după administrarea LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Instrucțiuni privind modul de preparare și metodele de administrare intravenoasă a LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN sunt prezentate detaliat în RCP-ul produsului.

Instrucțiuni pentru externare

Pacienții care au primit un tratament cu produse radiofarmaceutice cum este LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN pot fi externați (spitalizare de zi sau spitalizare continuă) numai dacă dozele efective ce ar putea fi primite de membrii familiei și de alte persoane implicate în îngrijirea acestora, cauzate de activitatea reziduală, nu depășesc constrângerile de doză stabilite conform normelor CNCAN:

- 1 mSv pentru copii și pentru embrion/făt;
- 3 mSv pentru adulți cu vârsta de până la 60 de ani;
- 15 mSv pentru adulți cu vârsta de peste 60 de ani.

Titularul autorizației CNCAN de securitate radiologică pentru desfășurarea practicii de medicină nucleară (centrul unde are loc administrarea), prin consultarea unui expert în fizică medicală, trebuie să stabilească procedura pentru externarea pacienților cărora li s-a administrat acest produs radiofarmaceutice în scop terapeutic.

Procedura va demonstra că sunt îndeplinite constrângerile de doză prevăzute în normele de securitate radiologică emise de CNCAN și va cuprinde cel puțin următoarele:

- stabilirea nivelului pentru activitatea reziduală sau a debitului de doză măsurat la 1 m de pacient, peste care pacienții pot fi externati;
- protocolul de măsurare;
- înregistrarea măsurărilor făcute la externare.

La externare, pacientului îi vor fi înmânate instrucțiuni scrise privind comportamentul acestuia în raport cu aparținătorii și membrii familiei și perioadele de timp pentru care aceste instrucțiuni trebuie să fie urmate.

După fiecare administrare a LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, pot fi avute în vedere următoarele recomandări generale pentru pacienți, împreună cu proceduri și reglementări naționale, locale și instituționale:

- Se limitează contactul apropiat (mai puțin de 1 metru) cu alte persoane timp de 2 zile sau cu copiii și femeile gravide timp de 7 zile;
- Se evită activitatea sexuală timp de 7 zile;
- Se doarme într-o altă cameră, separat de alte persoane timp de 3 zile, de copii timp de 7 zile sau de femei gravide timp de 15 zile.

Modificările dozei

Tratarea reacțiilor adverse severe sau intolerabile poate necesita întreruperea temporară a dozei, scăderea dozei sau oprirea permanentă a tratamentului cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Dacă o amânare a tratamentului, cauzată de o reacție adversă, persistă timp de >4 săptămâni, tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie întrerupt.

Doza de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN poate fi redusă cu 20%, la o activitate radioactivă de 5900 MBq, o singură dată; doza nu trebuie crescută din nou.

Dacă un pacient prezintă în continuare reacții adverse care ar necesita o reducere suplimentară a dozei, tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie întrerupt.

VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Justificare privind raportul individual beneficiu/risc

Pentru fiecare pacient, expunerea la radiații trebuie să poată fi justificată de beneficiul probabil. În fiecare caz, activitatea administrată trebuie să fie cât mai redusă posibil pentru a se obține efectul terapeutic necesar.

Risc asociat expunerii la radiații

LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN contribuie la expunerea generală, cumulativă pe termen lung la radiații a pacientului. Expunerea cumulativă, pe termen lung, la

radiații este asociată cu un risc crescut de cancer. Trebuie redusă la minimum expunerea la radiații a pacienților, personalului medical și a altor persoane în timpul și după tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, conform bunelor practici instituționale de securitate radiologică, procedurilor de gestionare a pacienților și instrucțiunilor pentru pacient privind protecția radiologică ulterioară, la domiciliu.

Pregătirea pacientului

Pacienții trebuie încurajați să crească consumul de lichide și să urineze cât mai des posibil pentru a reduce iradierea vezicii urinare, mai ales după niveluri crescute de activitate, cum ar fi terapia cu Radionuclizi (LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN). Înainte de externarea pacientului, medicul de medicină nucleară sau profesionistul din domeniul sănătății trebuie să explice măsurile preventive de protecție radiologică pe care pacientul trebuie să urmeze pentru a reduce la minimum expunerea altor persoane la radiații.

Mielosupresie

Mielosupresia a apărut frecvent la pacienții cărora li s-a administrat LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Analizele hematologice de laborator, inclusiv hemoglobină, număr de leucocite, număr absolut de

neutrofile și număr de trombocite, trebuie efectuate înainte și în timpul tratamentului cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Administrarea LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie suspendată temporar, doza trebuie redusă sau întreruptă definitiv și pacienții trebuie tratați clinic după cum se consideră necesar, pe baza severității mielosupresiei.

Toxicitate renală

Toxicitatea renală poate apărea frecvent la pacienții cărora li s-a administrat LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Înainte și după administrarea LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, pacienții trebuie încurajați să crească consumul de lichide orale și să urineze cât mai des posibil.

Analizele de laborator privind funcția renală, inclusiv creatininemie serică și Cl_{cr} calculată, trebuie efectuate înainte și după tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Administrarea trebuie suspendată temporar, doza trebuie redusă sau administrarea trebuie întreruptă definitiv în funcție de severitatea toxicității renale.

Insuficiență renală/hepatică

Este necesară o atenție specială asupra raportului beneficiu-risc la acești pacienți, dat fiind că este posibilă o expunere crescută la radiații.

LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN nu este metabolizată hepatic sau renal.

LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN este eliminată, în principal, pe cale renală.

Se anticipează că expunerea (ASC) la LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN va crește proporțional cu gradul de insuficiență renală (creștere cu 20% la pacienții cu insuficiență renală ușoară comparativ cu funcție renală normală). Timpul de înjumătățire a dozei la nivel renal a crescut la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la funcție renală normală, respectiv 51 ore față de 37 ore.

Funcția renală și reacțiile adverse trebuie monitorizate frecvent la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE

TETRAXETAN nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, cu Clcr inițial <50 ml/minut sau boală renală în stadiu terminal.

Monitorizarea tratamentului

Analizele de laborator trebuie să fie efectuate înainte și în timpul tratamentului cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN. Este posibil ca dozarea să trebuiască să fie modificată pe baza rezultatelor analizelor (vezi RCP):

- Hematologie (hemoglobină, număr de leucocite, număr absolut de neutrofile, număr de trombocite)
- Funcția renală (creatininemie serică, clearance-ul calculat al creatininei [CLcr])
- Funcția hepatică (alaninaminotransferază, aspartataminotransferază, fosfatază alcalină, albuminemia serică, bilirubinemie totală)

Este posibil ca dozarea tratamentului să trebuiască să fie modificată pe baza rezultatelor analizelor. Modificările recomandate ale dozei de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN la apariția reacțiilor adverse sunt furnizate în RCP (Rezumatul caracteristicilor produsului).

Un instrument util de monitorizare al tratamentului cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN este *urmărirea PSA* (Prostate Specific Antigen). Urmărirea valorilor PSA trebuie obținută după fiecare ciclu/doză de tratament, precum și la 4–6 săptămâni după încheierea terapiei și interpretată conform criteriilor PCWG3. Din cauza posibilității de apariție a unui fenomen de PSA flare-up (wash-out effect) sau a unui răspuns întârziat la tratament, valorile PSA devin un marker de încredere la 2–3 săptămâni după al doilea ciclu. În acest context și după acest moment, fiecare creștere de > 25% ar trebui considerată rezistență la tratament și ar trebui să determine re-stadializarea imagistică a pacientului.

De asemenea, pentru monitorizarea tratamentului LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN se recomandă efectuarea unei investigații SPECT (*177Lu-SPECT*) după fiecare ciclu/doză de tratament. Nu există o practică medicală europeană unificată cu privire la momentul ideal de efectuarea a acestei investigații imagistice, dar recomandările variază între > 2 ore post-perfuzie până la < 72 ore post-perfuzie. 177Lu-SPECT va servi ca un instrument imagistic ușor disponibil pentru urmărirea răspunsului la nivelul leziunilor PSMA- pozitive (urmărirea volumului tumoral - TV).

Modificările volumului tumoral PSMA-avid (determinate cu ajutorul 177Lu-SPECT/CT post-perfuzie) împreună cu evoluția PSA, dincolo de ciclul/doza 2 de tratament, sunt *factori de prognostic* pentru supraviețuirea generală a pacienților tratați cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Un fenomen de *flare-up al durerii* asociate încărcăturii tumorale poate apărea în prima săptămână după tratament, dar la pacienții care răspund la terapie acest simptom se ameliorează frecvent, sub nivelul inițial, după a doua săptămână. Agravarea inițială a durerii poate fi cauzată de edemul indus de radiații, dar care răspunde, de obicei, la medicația antiinflamatoare steroidiană sau nonsteroidiană. În cazuri severe, pot fi folosite temporar opioide. Odată ce testele de laborator intermediare demonstrează răspunsul PSA, se poate reduce doza/utilizarea analgezicelor.

Investigația PSMA PET-CT poate fi folosită pentru monitorizarea tratamentului și evaluarea răspunsului cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, dar nu mai frecvent (conform ghidurilor de practică EANM-SNMMI) de o dată la 12 săptămâni și poate fi înlocuită, când nu este disponibilă, cu monitorizarea 177Lu-SPECT.

Se va efectua investigația PSMA PET-CT pentru evaluarea răspunsului la finalul terapiei cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, dar nu mai devreme de 8 săptămâni de la ultima doză de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN sau oricând pe parcursul terapiei se suspectează, pe baza tabloului clinic și paraclinic, progresia bolii.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă.

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată cu $CL_{Cr} \geq 50$ ml/minut conform formulei Cockcroft-Gault.

Nu se recomandă tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, cu $CL_{Cr} < 50$ ml/minut sau cu boală renală în stadiu terminal deoarece profilul farmacocinetic și siguranța LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN nu au fost studiate la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică. LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

VII. Durata tratamentului:

Tratamentul trebuie administrat până la un total de 6 doze dacă nu există progresia bolii sau apariția unui nivel inacceptabil de toxicitate.

VIII. Prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală recomandă includerea pacientului în tratament.

Administrare: Medici din specialitatea medicină nucleară, numai în centre specializate și autorizate pentru utilizarea medicamentelor radiofarmaceutice.

Medicamentele radiofarmaceutice, trebuie utilizate de către profesioniștii din domeniul sănătății și sub controlul acestora, care sunt calificați prin instruire specifică și care au experiență în utilizarea și manipularea în siguranță a medicamentelor radiofarmaceutice și ale căror experiență și instruire au fost aprobate de CNCAN, autorizată să licențieze utilizarea medicamentelor radiofarmaceutice.”