

” Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 147, cod (L01XC17): DCI NIVOLUMABUM

1. MELANOMUL MALIGN

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum):

Nivolumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienți adulți, în două situații:

1. Indicația 1 - pentru pacienți diagnosticați în stadiu avansat al bolii (nerezecabil sau metastazat), în monoterapie sau asociat cu ipilimumab (asocierea este indicată mai ales la pacienții cu expresie redusă a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale) - indicație de tratament cu intenție paleativă.
2. Indicația 2 - pentru pacienți diagnosticați cu stadiile III sau IV de boală, la care s-au îndepărtat toate leziunile existente prin intervenție chirurgicală - indicație de tratament cu intenție adjuvantă.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție paleativă:

A. Pentru pacienții cu următoarele caracteristici

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Status de performanță ECOG 0-2*)
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere)*)

Nivolumabum se administrează în monoterapie.

B. Pentru pacienții cu următoarele caracteristici

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală

- Status de performanță ECOG 0-1
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere) la inițierea tratamentului cu nivolumab se poate asocia ipilimumab, în dozele și pe durata prevăzută în protocolul terapeutic pentru Ipilimumab L01XC11.

Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție adjuvantă:

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom malign stadiile III sau IV, confirmat histologic, operat cu intenție de radicalitate (inclusiv adenopatii și/sau leziuni secundare la distanță)
- Absența semnelor de boală (clinic și imagistic), după intervenția chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu nivolumab.
- Status de performanță ECOG 0-2

III. Criterii de excludere - valabile pentru ambele indicații

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc.) - boala evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual.
- Prezența unei afecțiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab sau asocierea nivolumab cu ipilimumab^{*)}
- Boala interstițială pulmonară simptomatică^{*)}
- Insuficiența hepatică severă^{*)}
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)^{*)}
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)^{*)}

^{*)} Pacienții cu status de performanță ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot.

Deoarece nu există o alternativă terapeutică eficientă pentru indicația curentă (mai ales pentru pacienții fără mutații la nivelul BRAF), nivolumab în monoterapie poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte. Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se utilizează la pacienții cu Boala interstițială pulmonară simptomatică, Insuficiență hepatică severă, Hepatita virală C sau B în antecedente sau pacienți care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison), aceste condiții fiind contraindicații absolute.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (valabile pentru ambele indicații):

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC și IV
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, tehnica administrare, valabilitate - pentru indicația de tratament cu intenție paleativă:

Nivolumab în monoterapie: doza recomandată este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute, în perfuzie intravenoasă.

Pentru pacienții pentru care Nivolumab la inițiere se administrează în asociere cu Ipilimumab, pe durata administrării Ipilimumab doza de Nivolumab este de 1 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, pe durata a 30 de minute, la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 administrări, urmată de faza a doua de administrare a Nivolumab în monoterapie. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

- la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab-ipilimumab, dacă se folosește doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau
- la interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab-ipilimumab, dacă se folosește doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Tratamentul cu nivolumab atât în monoterapie cât și în asociere cu ipilimumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Doze, tehnica administrare, valabilitate - pentru indicația de tratament cu intenție adjuvantă:

- Doza pentru indicația adjuvantă este de 240 mg la 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la 4 săptămâni, pe durata a 60 minute.
- În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu nivolumab este de 12 luni.

Grupe speciale de pacienți:

- Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu - fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.
- Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare
- Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.
- Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 1 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie specifică fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepatoprotectoare - pentru reacția hepatitică, etc.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresiv diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Conform recomandărilor de mai sus, corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun. Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice după inițierea tratamentului cu nivolumab nu exclude răspunsul la nivolumab.

V. Monitorizarea tratamentului (recomandări valabile pentru ambele indicații):

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$; foarte frecvente): fatigabilitatea (33%), erupția cutanată (20%), prurit (18%), diareea (16%) și greața (14%), creșterea valorii AST, ALT, bilirubinei totale, creșterea valorii fosfatazei alcaline, creșterea valorii creatininei, limfopenie, trombocitopenie, anemie. Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Reacții adverse frecvente (între 1% și 10% incidență): infecții ale tractului respirator superior, reacție la administrarea în perfuzie, hipotiroidism, hipertiroidism, hiperglicemie, hiponatremie, scăderea apetitului alimentar, neuropatie periferică, cefalee, amețeli, hipertensiune arterială, pneumonită, dispnee, tuse, colită, stomatită, vărsături, durere abdominală, constipație, vitiligo, xeroză cutanată, eritem, alopecie, durere musculoscheletic, artralgie, febră, edem (inclusiv edem periferic), creșterea valorii lipazei, creșterea valorii amilazei, neutropenie

Reacții adverse mai puțin frecvente (sub 1% incidență): reacție anafilactică, hipersensibilitate, insuficiență suprarenaliană, hipopituitarism, hipofizită, tiroidită, cetoacidoză, diabetică, diabet zaharat, sindrom Guillain-Barré, demielinizare, sindrom miastenic, neuropatie autoimună (inclusiv pareză a nervilor facial și abducens), uveită, aritmie (inclusiv aritmie ventriculară), pancreatită, eritem polimorf, psoriazis, rozacee, nefrită tubulo-interstițială, insuficiență renală

Efecte secundare (toxicitate) specifice - mediate imun

- *Pneumonită mediate imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul pneumonitei de grad 3 sau 4, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul pneumonitei de grad 2 (cu simptomatologie), trebuie amânată administrarea nivolumab și inițiată corticoterapia în doze echivalente cu 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- *Colită mediată imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul diareei sau al colitei de grad 4, trebuie întrerupt permanent tratamentul cu nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul diareei sau al colitei de grad 3, trebuie amânată administrarea nivolumab și inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

În cazul diareei sau al colitei de grad 2, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care diareea sau colita sunt persistente, se utilizează corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- *Hepatită mediată imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 3 sau 4 ale concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul creșterilor de grad 2 ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care aceste valori crescute ale testelor de laborator persistă, trebuie utilizată corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, se cresc dozele de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- *Nefrită sau disfuncție renală mediată imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 4 ale concentrațiilor serice ale creatininei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon

În cazul creșterilor de grad 2 sau 3 ale concentrațiilor serice ale creatininei, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- *Endocrinopatii mediate imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și pentru modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice). Pacienții pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal și hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecțiune de fond. Semnele și simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepția cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormon tiroidian, după cum este necesar.

În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiat tratamentul cu metimazol, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2

mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a glandei tiroide. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției tiroidiene trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

În cazul insuficienței suprarenaliene simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia de substituție fiziologică, după cum este necesar. Monitorizarea funcției glandelor suprarenale și a concentrațiilor de hormon trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție cu corticosteroid.

În cazul hipofizitei simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată, după cum este necesar, terapia de substituție hormonală. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a hipofizei. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției hipofizare și a concentrațiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

În cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată, după cum este necesar, terapia de substituție cu insulină. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea adecvată a substituției cu insulină.

- *Erupții cutanate mediate imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat erupții cutanate severe care pot fi mediate imun.

În cazul erupțiilor cutanate de grad 3, tratamentul cu nivolumab trebuie amânat.

În cazul erupțiilor cutanate de grad 4 acesta trebuie întrerupt. Erupțiile cutanate severe trebuie tratate cu doze mari de corticosteroizi echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de prednison. Trebuie precauție atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienții care au avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

- *Alte reacții adverse mediate imun*

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré, hipopituitarism și sindrom miastenic. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie amânată administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei

reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

- *Reacții legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice, au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate pot fi tratați cu nivolumab sub supraveghere atentă.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu nivolumab.
- Tratamentul cu intenție de adjuvanță se va opri după 12 luni, în absența progresiei bolii sau toxicității inacceptabile.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENȚIE - S-au observat răspunsuri atipice și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor. La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii prin creștere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni.

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, non-small cell lung cancer)

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulți.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat/metastazat, confirmat histologic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*):

- Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică*)
- Insuficiență hepatică severă*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

*) Pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecțiuni, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în

aceste studii clinice pivot. La acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susțină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza și/sau lipaza, funcția tiroidiană (TSH, T3,T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

- Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu

insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după inițierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, RMN, etc.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- *Nefrită sau disfuncție renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

- *Reacții adverse cutanate mediate imun*

Au fost observate erupții cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

- *Alte reacții adverse mediate imun*

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-

Barré sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

- *Reacții legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENȚIE - S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creștere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

3. CARCINOMUL RENAL AVANSAT

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului renal avansat după terapie anterioară, la adulți.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de carcinom cu celule renale clare, confirmat histologic, stadiul avansat (sunt eligibile și celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepția celor uroteliale)
- Progresia bolii, în timpul sau după cel puțin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)^{*)}:

- Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab^{*)}
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)^{*)}
- Boala interstițială pulmonară simptomatică^{*)}
- Insuficiența hepatică severă^{*)}
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)^{*)}

^{*)} Pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecțiuni, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot. La acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să

dovedească/să susțină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, uree, calcularea RFG, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza și/sau lipaza, funcția tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

- Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute administrat intravenos.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienți

- Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.
- Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.
- Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.

- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după inițierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, RMN, etc.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- *Nefrită sau disfuncție renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

- *Reacții adverse cutanate mediate imun*

Au fost observate erupții cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului.

- *Alte reacții adverse mediate imun*

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

- *Reacții legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENȚIE - S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creștere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog

4. LIMFOM HODGKIN (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) și tratament cu brentuximab vedotin - în monoterapie

I. Indicații

Nivolumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) și tratament cu brentuximab vedotin.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere în tratament

- Pacienți adulți cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) și tratament cu brentuximab vedotin

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Tratament

Tratamentul cu nivolumab trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doza recomandată:

- 240 mg la fiecare 2 săptămâni în perfuzie de 30 minute

Ajustări ale dozei:

- NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.
- Poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individual

Reacția adversă mediată imun	Severitate	Ajustarea tratamentului
Pneumonită mediată imun	Pneumonită de grad 2	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor, până la îmbunătățirea modificărilor radiologice și până la încheierea corticoterapiei
	Pneumonită de grad 3 sau 4	Se întrerupe permanent tratamentul
Colită mediată imun	Diaree sau colită de grad 2 și 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor și până la încheierea corticoterapiei, dacă aceasta a fost necesară
	Diaree sau colită de grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul
Hepatită mediată imun	Creștere de grad 2 a concentrației plasmatice a aspartat aminotransferazei (AST), alanin aminotransferazei (ALT) sau bilirubinei totale	Se întrerupe tratamentul până la revenirea la nivelul inițial al valorilor testelor de laborator și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Creștere de grad 3 sau 4 a AST, ALT sau a bilirubinei totale	Se întrerupe permanent tratamentul.
Nefrită și disfuncție renală mediată imun	Creștere de grad 2 sau 3 a creatininei	Se întrerupe tratamentul până la revenirea creatininei la nivelul inițial și până la încheierea corticoterapiei
	Creștere de grad 4 a creatininei	Se întrerupe permanent tratamentul
Endocrinopatii mediate imun	hipotiroidism, hipertiroidism, hipofizită, simptomatice, grad 2 sau 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor și până la încheierea corticoterapiei (dacă a fost necesară pentru ameliorarea simptomelor inflamației acute). Tratamentul trebuie continuat concomitent cu terapia de substituție hormonală în condițiile absenței simptomelor
	insuficiență suprarenaliană grad 2	
	Diabet zaharat grad 3	
	Hipotiroidism grad 4	
	Hipertiroidism grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul
	Hipofizită grad 4	
	insuficiență suprarenaliană grad 3 sau 4	
	Diabet zaharat grad 4	
Erupții cutanate mediate imun	Rash cutanat grad 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor și până la încheierea corticoterapiei
	Rash cutanat grad 4	
	Sindrom Stevens-Johnson (SJS) sau epidermoliză necrotică toxică (TEN)	Se întrerupe permanent tratamentul
Alte reacții adverse	Grad 3 (prima apariție)	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor

mediate imun		
	Miocardita grad 3	Se întrerupe permanent tratamentul
	Grad 4 sau grad 3 recurent; persistența grad 2 sau 3 în pofida ajustării tratamentului; imposibilitatea reducerii dozei de corticosteroid la 10 mg de prednison sau echivalent pe zi.	Se întrerupe permanent tratamentul

Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer versiunea 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v4).

- În funcție de severitatea reacției adverse, nivolumab trebuie întrerupt și administrați corticosteroizi; după ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei.
- În cazul în care pentru tratamentul unei reacții adverse se utilizează corticoterapie cu rol imunosupresor, după ameliorarea reacției adverse se va iniția reducerea dozei acesteia timp de cel puțin o lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacției adverse.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Tratamentul cu nivolumab nu trebuie reluat pe durata utilizării imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare.
- La pacienții la care se administrează terapie imunosupresoare se va utiliza profilaxia cu antibiotice în vederea prevenirii infecțiilor oportuniste.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

Mod de administrare:

- Nivolumab se administrează numai intravenos sub formă de perfuzie pe durata unui interval de 30 de minute.
- NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.
- Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2 μm .
- Doza totală necesară de nivolumab poate fi perfuzată direct sub forma soluției de 10 mg/ml sau poate fi diluată până la o concentrație minimă de 1 mg/ml prin utilizarea soluției de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau a soluției de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

- Manipularea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucțiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

Durata tratamentului:

Tratamentul trebuie continuat cât timp se observă un beneficiu clinic sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

- Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:
 - Examen clinic
 - Hemoleucograma
 - Examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
 - Examene imagistice
- În timpul și după terminarea tratamentului:
 - Tratamentul cu nivolumab este asociat cu reacții adverse mediate imun. Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni de la administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la tratamentul cu nivolumab poate apărea în orice moment în timpul sau după întreruperea utilizării acestuia.
 - Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

VI. REACȚII ADVERSE:

a. Reacții adverse mediate imun:

În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.

- *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese în timpul tratamentului cu nivolumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru pneumonită, cum sunt modificările radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- *Colită mediată imun*

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- *Hepatită mediată imun*

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- *Nefrită sau disfuncție renală mediată imun*

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- *Endocrinopatii mediate imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat și cetoacidoză diabetică.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și pentru modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice).

Pacienții pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal și hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecțiune de fond.

Semnele și simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepția cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

- *Erupții cutanate mediate imun*

Trebuie manifestată precauție atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienții care au avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

- *Alte reacții adverse mediate imun:* pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, encefalita, gastrita, duodenita, miotoxicitate (miozita, miocardita și rabdomioliza).

b. Reacții legate de administrarea perfuziei.

- În cazul unei reacții severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.
- Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate pot fi tratați cu nivolumab sub supraveghere atentă și cu utilizarea de premedicație conform ghidurilor locale de profilaxie a reacțiilor legate de perfuzii.

VII. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII:

- S-au observat răspunsuri atipice (ex: o creștere inițială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariția unor mici leziuni noi în timpul primelor câteva luni urmată de reducerea dimensiunii tumorale). Se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab la pacienții clinic stabili cu aspect de boală progresivă până când progresia bolii este confirmată.

- Rezultatele preliminare ale urmăririi pacienților care au primit transplant alogeneic de celule stem după expunerea anterioară la nivolumab au arătat un număr mai mare decât cel așteptat de cazuri de mortalitate prin boală de greață contra gazdă acută (aGVHD) și mortalitate legată de transplant (TRM). Până la noi rezultate trebuie făcută, de la caz la caz, o evaluare atentă a beneficiilor transplantului de celule stem comparativ cu riscul potențial crescut de apariție a complicațiilor legate de transplant.

- Nivolumab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepția cazului în care beneficiul clinic depășește riscul potențial. Trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive eficiente timp de cel puțin 5 luni de la administrarea ultimei doze de nivolumab.

- La femeile care alăptează trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu nivolumab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

- Din cauza reacțiilor adverse potențiale, cum este fatigabilitatea, pacienților trebuie să li se recomande precauție atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu nivolumab nu are un impact negativ asupra lor.

- Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu. Fiecare mililitru din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

- Trebuie evitată utilizarea corticosteroizilor sistemici și a altor terapii imunosupresoare la momentul inițial, înaintea inițierii tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferențe cu activitatea farmacodinamică. Corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun.

VIII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

5. CARCINOAME SCUAMOASE DIN SFERA ORL AVANSATE

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap și gât recurent sau metastazat, la adulți la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de carcinom scuamos din sfera ORL (cap și gât), recurent/metastazat, confirmat histologic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie pe bază de săruri de platină

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*):

- Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
- Pacientii cu carcinom nazofaringian – pot beneficia de nivolumab după eșecul chimioterapiei de linia 1 (pentru boală avansată), dacă medicul curant apreciază că beneficiile depășesc riscurile asociate cu o condiție care nu a fost evaluată în studiile clinice de înregistrare (au fost excluși la înrolarea în trial clinic pacienții cu carcinom nazofaringian)
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)

- Boala interstițială pulmonară simptomatic*)
- Insuficiența hepatică severă*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie*)

**) Pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, carcinom nazofaringian avansat cu progresie la chimioterapia efectuată ca linia 1 pentru boală metastazată sau recurentă după tratament definitiv multimodal, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecțiuni, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absența după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot. La acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susțină progresia bolii în timpul sau în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie pe bază de săruri de platină. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza și/sau lipaza, funcția tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

- Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienți

- Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.
- Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.
- Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după inițierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc.

- Consultul de specialitate ORL/chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistică, pentru aprecierea răspunsului la tratament.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

• *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

• *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

• *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

• *Nefrită sau disfuncție renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

• *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

- *Reacții adverse cutanate mediate imun*

Au fost observate erupții cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

- *Alte reacții adverse mediate imun*

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

- *Reacții legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENȚIE - S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creștere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

6. CANCER ESOFAGIAN SAU DE JONCTIUNE ESO-GASTRICĂ – tratament adjuvant pentru boala reziduala patologica după tratament neoadjuvant cu chimioradioterapie și intervenție chirurgicală

I. Indicații

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune eso-gastrică, la pacienții adulți care prezintă boală patologică reziduală după tratament neoadjuvant anterior cu chimioradioterapie.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pentru această indicație, se codifică la prescriere prin codul 95 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani,
- Diagnostic confirmat histologic de adenocarcinom sau carcinom cu celule scuamoase al joncțiunii eso-gastrice sau esofagian
- Stadiul TNM - II sau III pentru care au primit chimio-radioterapie neoadjuvantă, urmată de intervenție chirurgicală radicală (rezeecție completă).
- **Stadiul II definit prin:**
 - IIA - T1N2M0, T2N1M0 sau T3N0M0;
 - IIB - T1N3aM0, T2N2M0, T3N1M0 sau T4aN0M0.
- **Stadiu III definit prin:**
 - IIIA - T2N3aM0, T3N2M0, T4aN1M0, T4aN2M0 sau T4bN0M0
 - IIIB - T1N3bM0, T2N3bM0, T3N3aM0, T4aN3aM0, T4bN1M0 sau T4bN2M0
 - IIIC - T3N3bM0, T4aN3bM0, T4bN3aM0 sau T4bN3bM0
- **Categoriile T și N fiind definite astfel:**
 - T1 tumora limitată la mucoasa și submucoasa stomacului.
 - T1a tumora limitată la mucoasa gastrică
 - T1b tumora invadează submucoasa
 - T2 tumora invadează stratul muscular al stomacului
 - T3 tumora invadează seroasa stomacului
 - T4 tumora a depășit seroasa stomacului și este împărțită în T4a și T4b:
 - T4a tumora a depășit seroasa stomacului
 - T4b tumora a invadat alte organe sau structuri ale organismului situate în apropierea stomacului, cum ar fi ficatul, pancreasul, esofagul sau peretele abdominal.
 - N0 nu există ganglioni limfatici invadați.
 - N1 – 1-2 ganglioni limfatici regionali invadați.

- N2 – 3-6 ganglioni limfatici regionali invadați.
- N3 este împărțit în N3a și N3b:
 - N3a – 7-15 ganglioni limfatici regionali invadați.
 - N3b - minim 16 ganglioni limfatici regionali invadați.
- **Ganglioni regionali pentru stomac** sunt considerate următoarele stații ganglionare:
 - ***Inferior (dreapta) gastrici***,
 - Marea curbură, Omentul mare, Gastro-duodenali, Gastro-colici, Gastro-epiploici (dreapta sau NOS), Gastro-hepatici, Pilocic (inclusiv subpilocic și infrapilocic), Pancreatico-duodenali
 - ***Splenici***
 - Gastro-epiploici (stânga), Pancreaticolienali, Peripancreatici, Hilar splenici
 - ***Superior (stânga) gastric***
 - Curbura mică, Omentul mic, Gastro-pancreatici (stânga), Gastrici (stânga), Paracardiaci, Cardia, Cardio-esofagieni
 - ***Perigastric, NOS***
 - ***Celiaci***
 - ***Hepatici***
- **Ganglioni regionali pentru esofagul inferior** sunt considerate următoarele stații ganglionare:
 - Gastrici stângi, Cardiaci, Perigastrici, Mediastinali posteriori, Curbura mică
- Pacienții eligibili trebuie să fie liberi de boală macroscopic – clinic și imagistic, loco-regional și la distanță și:
 - Intervenție chirurgicală radicală – rezecție R0: minim 1 mm de marginile de rezecție proximală, distală sau circumferențială.
 - Boală patologică reziduală (absența unui răspuns patologic complet) cu o clasificare a tumorii și a ganglionilor limfatici cel puțin ypT1 și/sau ypN1 în piesele de rezecție
- Scor de performanță ECOG de 0 sau 1
- Intervenția chirurgicală (rezecție completă) a fost efectuată cu 4 - 16 săptămâni înainte de inițierea tratamentului adjuvant cu nivolumab

III. Criterii de excludere

- Pacienta care este însărcinată sau care alăptează
- **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- **Contraindicații relative** (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*):
 1. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*)
 2. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)

3. Boala interstițială pulmonară simptomatică^{*)}
4. Insuficiența hepatică severă^{*)}
5. Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)^{*)}

**) Pacienții cu scor inițial de performanță ECOG ≥ 2 sau la care nu s-a efectuat chimioradioterapie (CRT) concomitentă înainte de intervenția chirurgicală sau la cei cu boală rezecabilă în stadiul IV (boală oligometastatică), boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică (vezi mai sus – punctele 1-5) au fost excluși din studiul clinic de înregistrare pentru această indicație. Deoarece nu există o alternativă terapeutică semnificativă, la acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică, imagistică și endoscopică pentru certificarea stadiului afecțiunii maligne - este obligatorie evaluarea imagistică și endoscopică înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească absența semnelor macroscopice de boală. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6-8 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică - analizele minimale care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza și/sau lipaza, funcția tiroidiană - TSH, T3, T4, ionograma serică (Na, K), precum și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

- Nivolumab poate fi administrat în două variante de dozaj (și secvențialitate):
 - Doza fixă de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos, **pentru primele 16 săptămâni**, urmat de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute, până la durata totală a tratamentului de 12 luni. Prima doză de 480 mg trebuie administrată la două săptămâni după ultima doză de 240 mg.
 - Doza fixă de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute administrat intravenos, pe toată durata de administrare a tratamentului de 12 luni
- Dacă pacientul trebuie să fie schimbat de la doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, la doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, prima doză de 240 mg trebuie administrată la patru săptămâni după ultima doză de 480 mg
- Durata maximă a tratamentului cu nivolumab este de 12 luni pentru această indicație, atât timp cât se observă beneficiul tratamentului (absența recidivei de boală) sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienți

- Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu - fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg).
- Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare
- Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.
- Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nici o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după inițierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.

- Endoscopia digestivă superioară poate fi necesară, alături de evaluarea imagistică, pentru excluderea recidivei bolii maligne.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

• *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

• *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

• *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

• *Nefrită sau disfuncție renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

• *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

- *Reacții adverse cutanate mediate imun*

Au fost observate erupții cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

- *Alte reacții adverse mediate imun*

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

- *Reacții legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Recidiva bolii pe parcursul tratamentului.
- Tratamentul cu intenție de adjuvanță se va opri după 12 luni, în absența progresiei bolii sau toxicității inacceptabile.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.”

7. CARCINOM UROTELIAL – tratament adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu risc crescut de recidivă, după efectuarea rezecției radicale a CUIM

I. Indicații

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul celulelor tumorale, la adulți cu risc crescut de recidivă, după efectuarea rezecției radicale a CUIM.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pentru această indicație, se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Pacienți cu diagnostic confirmat histologic de carcinom urotelial cu origine în vezica urinara, ureter, sau pelvis renal, care au beneficiat de intervenție chirurgicală cu viză radicală (R0) și care prezintă risc ridicat de recidivă
- **Riscul ridicat de recidivă este definit astfel:**
 - Stadiul patologic pT3, pT4a sau pN+ pentru pacienții care nu au primit chimioterapie neoadjuvantă pe bază de cisplatin și pacientul nu este eligibil sau refuză chimioterapia combinată adjuvantă pe bază de cisplatin și
 - Stadiu patologic de la ypT2 la ypT4a sau ypN+ pentru pacienții care au primit chimioterapie neoadjuvantă pe bază de cisplatin
- Pacienții eligibili trebuie să fie liberi de boală macroscopic – clinic și imagistic, loco-regional și la distanță și:
 - Intervenție chirurgicală radicală – rezecție R0
- Expresie tumorală PD-L1 $\geq 1\%$
- Status de performanță ECOG de 0 sau 1
- Intervenția chirurgicală (rezecție completă) a fost efectuată cu maxim 120 de zile înainte de inițierea tratamentului adjuvant cu nivolumab

III. Criterii de excludere

- Pacienta care este însărcinată sau care alăptează
- **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- **Contraindicații relative** (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*):
 1. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*)
 2. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)

3. Boala interstițială pulmonară simptomatică*)
4. Insuficiența hepatică severă*)
5. Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)*)

*) Pacienții cu scor inițial de performanță ECOG ≥ 2 , boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică (vezi mai sus – punctele 1-5) au fost excluși din studiul clinic de înregistrare pentru această indicație. Deoarece nu există o alternativă terapeutică semnificativă, la acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului afecțiunii maligne – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească absența semnelor macroscopice de boală. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6-8 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică – analizele minimale care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza și/sau lipaza, funcția tiroidiană – TSH, T3, T4, ionograma serică (Na, K), precum și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

- Nivolumab se administrează în doza fixă de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute administrat intravenos, sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni (durata perfuziei de 60 de minute). Dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 240 mg la fiecare 2 săptămâni la doza de tratament de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, prima doză de 480 mg trebuie administrată la două săptămâni după ultima doză de 240 mg. Dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 480 mg la fiecare 4 săptămâni la doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, prima doză de 240 mg trebuie administrată la patru săptămâni după ultima doză de 480 mg.

- Durata maximă a tratamentului cu nivolumab este 12 luni pentru această indicație, atât timp cât se observă beneficiul tratamentului (absența recidivei de boală) sau până când nu mai este tolerat de pacient

Grupe speciale de pacienți

- Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu – fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg).

- Copii și adolescenți – siguranța și eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare
- Pacienți vârstnici – nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficiență renală – pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.
- Insuficiență hepatică – pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de $0,5 - 4$ mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nici o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după inițierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos – soluție Ringer) – p entru sindrom diareic, antibiotice – pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare – pentru reacția hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.

- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Cele mai frecvente evenimente adverse au fost pruritul (23,1%), oboseala (17,4%) și diareea (16,8%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

• *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

• *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

• *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

• *Nefrită sau disfuncție renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

• *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

• *Reacții adverse cutanate mediate imun*

Au fost observate erupții cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

- *Alte reacții adverse mediate imun*

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

- *Reacții legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Recidiva bolii pe parcursul tratamentului.
- Tratamentul cu intenție de adjuvanță se va opri după 12 luni, în absența progresiei bolii sau toxicității inacceptabile.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.”

8. CARCINOM SCUAMOS ESOFAGIAN, AVANSAT NEREZECABIL, RECURENT SAU METASTATIC

I. Indicații (face obiectul unui contract cost –volum)

Nivolumab în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul celulelor tumorale, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 106 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de carcinom cu celule scuamoase sau carcinom adenoscuamos al esofagului
- Boala avansată nerezecabilă sau care nu poate fi tratată cu radio-chimioterapie cu intenție curativă sau boală recurentă sau metastazată
- Expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul celulelor tumorale
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

III. Criterii de excludere

- Expresie PD-L1 $< 1\%$ la nivelul celulelor tumorale
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*:

1. Metastaze cerebrale active, netratate
2. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab)
3. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)
4. Afecțiuni cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene
5. Boala interstițială pulmonară simptomatică
6. Insuficiența hepatică severă

7. Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , metastaze cerebrale active, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică sau cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene, au fost excluși din studiul clinic. În absența datelor, nivolumab în asociere cu chimioterapia trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului.
Sunt permise excepții justificate
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (*medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

Doze:

Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, administrată intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină.

Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. OPDIVO trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 \times$ până la $3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST).

Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute,. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm .

Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab

Atunci când Nivolumab este administrat în asociere cu chimioterapie, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată pentru informații privind dozele.

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

În setul de date provenit din administrarea nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu chimioterapie, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost greața (51%), fatigabilitatea (41%), neuropatia periferică (34%), scăderea apetitului alimentar (32%), constipația (31%), diareea (30%), vărsăturile (26%), stomatita (19%), durerea abdominală (19%), erupțiile cutanate tranzitorii (19%), durerea musculo-scheletică (18%), febra (17%), edemul (inclusiv edemul periferic) (13%), tusea (12%), pruritul (11%) și hipoalbuminemia (10%).

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
- Nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie oprit definitiv în caz de:
 - Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3

- Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.”

9. CARCINOM SCUAMOS ESOFAGIAN, AVANSAT NEREZECABIL, RECURENT SAU METASTATIC DUPĂ CHIMIOTERAPIE ANTERIOARĂ

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, după chimioterapie anterioară pe bază de fluoropirimidine în asociere cu săruri de platină, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 106 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de carcinom cu celule scuamoase sau carcinom adenoscuamos al esofagului
- Boala avansată nerezecabilă, recurentă sau metastazată, în progresie sub/după chimioterapie pe bază de sare de platină și fluoropirimidine sau pacienți care nu tolerează chimioterapia standard pe bază de sare de platină și fluoropirimidine
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

III. Criterii de excludere

- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*:

1. Metastaze cerebrale active, netratate
2. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*
3. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison

4. Pacienți cu invazie tumorală aparentă în organele localizate adiacent esofagului (de exemplu, aortă sau tract respirator)
5. Boala interstițială pulmonară simptomatică
6. Insuficiența hepatică severă
7. Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , cu metastaze cerebrale care au fost simptomatice sau care au necesitat tratament, cu invazie tumorală aparentă în organele localizate adiacent esofagului (de exemplu, aortă sau tract respirator), boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiul. În absența datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului.

Sunt permise excepții justificate

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (*medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

Doze:

Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg nivolumab la fiecare 2 săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 \times$ până la $3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST).

Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm .

Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în monoterapie, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (44%), durerea musculo-scheletică (28%), diareea (26%), erupțiile cutanate tranzitorii (24%), tusea (22%), greața (22%), pruritul (19%), scăderea apetitului alimentar (17%), artralgia (17%), constipația (16%), dispneea (16%), durerea abdominală (15%), infecțiile tractului respirator superior (15%), febra (13%), cefaleea (13%), anemia (13%) și vărsăturile (12%).

Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2).

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic

- Nivolumab trebuie oprit definitiv în caz de:
 - Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
 - Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.”

10. CANCER GASTRIC, DE JONCTIUNE ESO-GASTRICĂ SAU ESOFAGIAN, AVANSAT SAU METASTATIC

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric, de jonctiune eso-gastrică sau esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5 .

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 96 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de adenocarcinom gastric, de jonctiune eso-gastrică sau esofagian, inoperabil sau metastatic
- Status HER 2 negativ si expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

Deasemenea, sunt eligibili pentru includerea în tratament și pacienții cu adenocarcinom gastric, de jonctiune eso-gastrică sau esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ și expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5 care au încheiat de peste 6 luni neoadjuvanța sau adjuvanța (chimioterapie sau radio-chimioterapie)

III. Criterii de excludere

- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

- Status HER2 pozitiv
- Expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) < 5

Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*:

1. Metastaze cerebrale active, netratate
2. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab)
3. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)
4. Boala interstițială pulmonară simptomatică
5. Insuficiența hepatică severă
6. Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienții care au avut scor inițial de performanță ECOG ≥ 2 , metastaze la nivelul sistemului nervos central netratate, boală autoimună activă confirmată sau suspectată, sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiul clinic pentru adenocarcinom gastric, de jonțiune eso-gastrică sau esofagian. În absența datelor, nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru ***certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice*** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului.

Sunt permise excepții justificate

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (*medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

Doze:

Doza recomandată este de 360 mg nivolumab, administrată intravenos pe durata a 30 minute în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină administrată la fiecare 3 săptămâni sau de 240 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină administrată la fiecare 2 săptămâni.

Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. OPDIVO trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 \times$ până la $3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST).

Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute,. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm .

Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei

- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab

Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu chimioterapie, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată pentru informații privind dozele.

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

În setul de date provenit din administrarea nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu chimioterapie, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost greața (51%), fatigabilitatea (41%), neuropatia periferică (34%), scăderea apetitului alimentar (32%), constipația (31%), diareea (30%), vărsăturile (26%), stomatita (19%), durerea abdominală (19%), erupțiile cutanate tranzitorii (19%), durerea musculo-scheletică (18%), febra (17%), edemul (inclusiv edemul periferic) (13%), tusea (12%), pruritul (11%) și hipoalbuminemia (10%).

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
- Nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie oprit definitiv în caz de:
 - Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
 - Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.”