

” Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 148, cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM

1. CANCER PULMONAR (face obiectul unui contract cost –volum)

I. Indicații

1. În monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive (**nu este necesară testarea EGFR și ALK la pacienți diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp**).
2. În asociere cu pemetrexed și chimioterapie pe baza de săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), non-epidermoid, metastatic, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.
3. În asociere cu carboplatină și paclitaxel sau nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic scuamos, la adulți.
4. În monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, care prezintă risc crescut de recurență, în urma rezecției complete și administrării chimioterapiei pe bază de săruri de platină.

Aceste indicații 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

- În monoterapie, tratament de primă linie: carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), confirmat histopatologic, metastatic și PD-L1 pozitiv, cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$ confirmat, efectuat printr-o testare validată.
- În asociere cu Pemetrexed și chimioterapie pe baza de săruri de platină (Cisplatin sau Carboplatin), pentru carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), non-epidermoid metastatic, în absența mutațiilor EGFR sau ALK și independent de scorul PD-L1.
- Pacienții aflați în prima linie de tratament pentru un carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, (NSCLC, non-small cell lung carcinoma) non epidermoid, metastatic, cu expresia PDL 1 $\geq 50\%$, sunt eligibili, în egală măsură, atât pentru Pembrolizumab în monoterapie, cât și pentru Pembrolizumab în asociere cu chimioterapia (lipsesc date de comparație directă între cele două strategii; datele individuale prezentate nu arată diferențe semnificative între cele două protocoale, din punct de vedere al eficacității). Alegerea tratamentului la acești pacienți trebuie să fie ghidată de profilul de siguranță, favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea cu chimioterapia.
- În asociere cu carboplatină și paclitaxel sau nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), tip epidermoid, metastatic, independent de scorul PD-L1.
- În monoterapie pentru tratamentul adjuvant al carcinomului pulmonar altul decât cel cu celule mici, confirmat histopatologic, care prezintă risc crescut de recurență, în urma rezecției complete (R0), indiferent de statusul expresiei tumorale PD-L1, fără radioterapie neoadjuvantă și/sau chimioterapie neoadjuvantă anterioară și fără radioterapie adjuvantă anterioară sau planificată pentru afecțiunea

malignă actuală. Pacienții pot primi sau nu chimioterapie adjuvantă, conform recomandării medicului curant, dar nu mai mult de 4 cicluri.

- Pacienții sunt stadializați conform AJCC ediția a-8-a, iar pacienții eligibili pentru pembrolizumab în adjuvantă sunt următorii:
 - Stadiul IIA cu risc crescut, definit prin tumori > 4cm: T2b, N0, M0;
 - Stadiul IIB: T1, N1, M0; sau T2, N1, M0; sau T3, N0, M0;
 - Stadiul IIIA: T1, N2, M0; sau T2, N2, M0; sau T3, N1, M0; sau T4, N0, M0; sau T4, N1, M0;
 - Stadiul IIIB: doar T3, N2, M0.

Pentru toate indicațiile:

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Pacienții la care a fost administrat anterior pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru aceasta indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab), pot beneficia de continuarea tratamentului.

Nota: pentru Pembrolizumab în adjuvantă – se recomandă înainte de inițierea tratamentului testarea mutațiilor activatoare EGFR și rearanjamentelor ALK.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienții.
- Sarcina.
- Alaptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.
- Mutații activatoare EGFR sau rearanjamente ALK – **pentru indicațiile prevăzute la pct.1 și 2.**

În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului IV.
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului IIA-IIIB cu risc crescut de recurență (a se vedea mai sus subcategoriile stadiale eligibile pentru pembrolizumab în adjuvantă), în urma rezecției complete.
- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pentru tratamentul neoadjuvant și adjuvant al NSCLC rezecabil, pacienții trebuie tratați cu pembrolizumab ca neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, pentru o perioadă de 4 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 2 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă, sau până la apariția toxicității inacceptabile, urmat de tratament adjuvant cu pembrolizumab în monoterapie pentru o perioadă de 13 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 7 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la recurența bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Pacienților care prezintă progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă sau apariția toxicității inacceptabile legată de administrarea pembrolizumab ca tratament neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, nu trebuie să li se administreze pembrolizumab în monoterapie ca tratament adjuvant.

Protocoalele de chimioterapie asociate (pemetrexed + sare de platina sau paclitaxel/nab-paclitaxel + carboplatin) sunt cele standard (ca doze și ritm de administrare).

La administrarea pembrolizumab ca parte a unei asocieri cu chimioterapie intravenoasă, pembrolizumab trebuie administrat primul.

Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat raspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Pentru tratamentul adjuvant al NSCLC, pembrolizumab trebuie administrat până la recurența bolii, apariția toxicității inacceptabile sau pentru o durată de până la un an.

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 gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienți*Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat 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 reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

• Considerații generale

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab au apărut reacții adverse mediate imun, incluzând cazuri severe și letale. Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost reversibile și gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere. Reacțiile adverse mediate imun au apărut și după ultima doză de pembrolizumab. Reacțiile adverse mediate imun, care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.

În cazul în care se suspectează apariția de reacții adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul ≤ 1 , trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei, dar cu continuarea acesteia timp de cel puțin 1 lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Administrarea de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată de KEYTRUDA, dacă reacția adversă se ameliorează la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.

• Pneumonită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de pneumonită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită. Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin imagistică radiografică și trebuie exclusă prezența altor cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

• Colită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul

apariției colitei de gradul 2 sau gradul 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de gradul 4 sau recurenței de gradul 3. Trebuie luat în considerare riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

- *Hepatită mediată imun*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de hepatită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și la momentul indicat în funcție de evaluarea clinică) și a simptomelor de hepatită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 0,5-1 mg/kg/zi (pentru evenimente de gradul 2) și 1-2 mg/kg/zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab.

- *Nefrită mediată imun*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de nefrită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau gradul 4.

- *Endocrinopatii mediate imun*

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv insuficiență suprarenală, hipofizită, diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertiroidism. În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung.

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab a fost raportată insuficiență suprarenală (primară și secundară). La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat, de asemenea, cazuri de hipofizită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de insuficiență suprarenală și hipofizită (inclusiv hipopituitarism) și trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței suprarenale trebuie administrați corticosteroizi și, în funcție de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală. În cazul insuficienței suprarenale de gradul 2 sau hipofizitei trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Administrarea pembrolizumab trebuie amânată sau întreruptă în cazul insuficienței suprarenale de gradele 3 sau 4 sau în cazul hipofizitei simptomatice. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei. Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzător.

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulină și trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 sau cu cetoacidoză, până la obținerea controlului metabolic.

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat tulburări tiroidiene, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită, care pot surveni în orice moment pe durata tratamentului. Hipotiroidismul este raportat mai frecvent la pacienții cu HNSCC care au efectuat anterior radioterapie. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și la momentul indicat în funcție de evaluarea clinică) și a

semnelor și simptomelor clinice de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de gradul ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la ameliorarea la grad ≤ 1 . Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

Dacă este necesar, la pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4, care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, în cazul în care este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt.

- *Alte reacții adverse mediate imun*

În plus, următoarele reacții adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienței după punerea pe piață: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică, sarcoidoză, encefalită, mielită, vasculită, colangită sclerozantă, gastrită, cistită non-infecțioasă și hipoparatiroidism.

În funcție de gradul de severitate și tipul reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul evenimentelor de gradul 2 sau gradul 3 și trebuie administrați corticosteroizi.

- *Reacții asociate administrării în perfuzie*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat reacții adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate și anafilaxie. În cazul reacțiilor adverse de gradele 3 sau 4 asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienții cu reacții adverse de gradele 1 sau 2 asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

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 4 – 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3) cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la aceasta regula, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.
- După 1 an în cazul tratamentului adjuvant al NSCLC.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

2. MELANOM MALIGN (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

Pembrolizumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienți adulți și adolescenți:

Indicația 1- monoterapie pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu melanom avansat (nerezecabil și metastatic)

Indicația 2 - monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom stadiul IIB, IIC sau III, la care s-a efectuat rezecție completă.

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 indicația 1:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 12 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 avansate de boală
- Status de performanță ECOG 0-2* (*vezi observația de mai jos)
- Este permisă prezenta metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza de întreținere)* (*vezi observația de mai jos)
- Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

Pentru indicația 2 – (pacienți cu indicație de tratament cu intenție adjuvantă):

- Pacienți cu vârsta mai mare de 12 ani
- Melanom malign stadiul IIB, IIC sau III, confirmat histologic, operat cu intenție de radicalitate (inclusiv îndepărtarea chirurgicală a adenopatiilor regionale, după caz)
- Absența semnelor de boală (clinic și imagistic), după intervenția chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu pembrolizumab
- Status de performanță ECOG 0-2

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcină și alăptare
- Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1).

*** In cazul următoarelor situații:** metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, **după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat în detaliu.**

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (valabilă pentru ambele indicații):

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică (evaluare completa pentru certificarea stadiului afecțiunii și încadrarea într-una dintre indicații)
- Evaluare biologică – care va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente)

Doza și mod de administrare:

Doza recomandată pentru pacienții adulți este de 200 mg, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute, la interval de 3 săptămâni **SAU** în doza de 400 mg sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute, la interval de 6 săptămâni.

Doza recomandată în monoterapie la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom, este de 2mg/kg greutate corporală (GC) (până la maxim de 200 mg) la interval de 3 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute.

Pentru **indicația 1**, pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab **până la progresia bolii** sau **până la apariția toxicității inacceptabile**.

S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici, în primele luni de tratament, urmate de reducerea volumului tumoral – „falsă progresie”). La pacienții stabili clinic, cu semne de posibilă progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea/infirmarea acesteia (prin repetarea evaluării imagistice, la un interval cât mai scurt – 4-12 săptămâni, în funcție de posibilitățile tehnice locale și de evoluția clinică a pacientului).

Pentru **indicația 2** (tratament adjuvant), pembrolizumab trebuie administrat **până la recurența bolii** sau **până la apariția toxicității inacceptabile** sau **pentru o durată de până la un an**.

Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înainte inițierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. După inițierea administrării pembrolizumab, pot fi utilizați corticoizi sistemici (sau alte imunosupresoare) pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun.

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 gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab **poate fi amânată** și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab **poate fi reluată** în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie **întreruptă definitiv** în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic, referitor la clearance-ul pembrolizumab, între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic, în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și, respectiv, la cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

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

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-16 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Consult interdisciplinar – ori de câte ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- ***Progresia obiectivă a bolii*** (examine 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 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul ***reapariției oricărei reacții adverse mediate imun severă (grad 3)*** cât și în cazul ***primei apariții a unei reacții adverse mediate imun ce pune viața în pericol (grad 4)*** – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Tratamentul cu intenție de adjuvantă (***indicația 2***) ***se va opri după 12 luni***, în absența progresiei bolii sau a toxicității inacceptabile (motive pentru care tratamentul va fi întrerupt înainte de finalizarea celor 12 luni de tratament).
- ***Decizia medicului sau a pacientului***

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală pentru adulți.

Medici din specialitatea hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică pentru pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

3. CARCINOAME UROTELIALE (fac obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

1. Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină.
2. Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS – Combined Positive Score) ≥ 10 .

Aceste indicații 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

Pentru indicația 1:

- Carcinom urotelial avansat local și/sau regional, inoperabil sau metastazat, confirmat histologic și tratat anterior pentru această indicație cu un regim pe bază de săruri de platină.
- Sunt eligibili pacienți care beneficiază/au beneficiat de chimioterapie adjuvantă/neoadjuvantă cu un regim pe bază de săruri de platină și care prezintă progresia bolii în timpul acestui tratament sau în primele 12 luni de la finalizarea acestuia.

Pentru indicația 2:

- Carcinom urotelial avansat local și/sau regional, inoperabil sau metastazat, confirmat histologic și netratat anterior pentru această indicație și care nu sunt eligibili pentru chimioterapie pe bază de cisplatin.
- Tumoră urotelială local avansată, nerezecabilă sau metastatică ce exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 .

Pentru ambele indicații:

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Evaluarea extensiei reale a bolii la nivel local, regional și la distanță (imagistică standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală.
- 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).
- Pacienții la care a fost administrat anterior pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab).

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină.
- Alaptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.
- PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS – Combined Positive Score) < 10 pentru indicația prevăzută la pct. 2.

În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Evaluare clinică și imagistică (evaluare completă pentru certificarea stadiului afecțiunii).
- Evaluarea criteriilor de ineligibilitate pentru tratamentul cu cisplatin (**indicația 2**) – evaluare clinică și paraclinică pentru contraindicațiile menționate în RCP-ul produsului cisplatin.
- Expresia PD-L1 cu un CPS ≥ 10 (**indicația 2**).
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de co-morbiditățile existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pacientilor trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat raspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

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 gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienți:*Insuficiența renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la 8-16 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 pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv un consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun- a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar**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 putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse

mediată imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

4. LIMFOMUL HODGKIN CLASIC (LHC) (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

Tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste, cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, care au prezentat eșec la transplantul autolog de celule stem (TACS) sau în urma a cel puțin două tratamente anterioare, atunci când TACS nu reprezintă o opțiune de tratament-monoterapie.

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

- vârsta peste 3 ani
- pacienți cu limfom Hodgkin clasic (LHC) recidivat sau refractar:
 - la care transplantul autolog de celule stem (TACS) a eșuat sau
 - care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului la puțin două linii de tratament anterioare

III. Criterii de excludere:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Tratament:

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

Doza recomandată

a) Pacienti adulti

- 200 mg la interval de 3 săptămâni **sau**
- 400 mg la interval de 6 săptămâni

administrată sub forma unei *perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute*.

b) Copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste

- 2 mg/kg greutate corporală (GC) (până la un maxim de 200 mg) la interval de 3 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute

- c) Manipularea medicamentului înainte de administrare, precum și administrarea se vor face conform instrucțiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).
- d) NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Durata tratamentului

Pacienților trebuie să li se administreze pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Modificarea dozei

- NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.
- poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală; recomandări în Tabelul 1:

Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului cu pembrolizumab

Reacții adverse mediate imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Pneumonită	Gradul 2	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradele 3 sau 4 sau recurență de gradul 2	Se întrerupe definitiv tratamentul
Colită	Gradele 2 sau 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul 4 sau recurență de gradul 3	Se întrerupe definitiv tratamentul
Nefrită	Gradul 2 cu valori creatinina > 1,5 până la ≤ 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul ≥ 3 cu valori creatinina > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul
Endocrinopatii	Insuficiență suprarenală grad 2 Hipofizită	Se amână tratamentul până când este controlat prin substituție hormonală
	Insuficiență suprarenală grad 3 sau 4 Hipofizită simptomatică Diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 (glucoză > 250 mg/dl sau > 13,9 mmol/l) sau asociată cu cetoacidoză Hipertiroidism de grad ≥ 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1* Pentru pacienții cu endocrinopatie de gradul 3 sau gradul 4 care s-a ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care este controlată cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.
	Hipotiroidism	Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.
Hepatitis	Gradul 2 cu valori ale aspartat aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) > 3 până la de 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 1,5 până la de 3 ori LSVN	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul ≥ 3 cu valori ale AST sau ALT > 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul

	În cazul metastazelor hepatice cu creșteri de gradul 2 ale valorilor inițiale ale AST sau ALT, hepatită cu creșteri ale AST sau ALT $\geq 50\%$ și durata ≥ 1 săptămână	Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacții cutanate	Gradul 3, sau sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) suspectate	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul 4, sau SSJ sau NET confirmate	Se întrerupe definitiv tratamentul
Alte reacții adverse mediate imun	În funcție de severitatea și tipul reacției (gradul 2 sau gradul 3) Miocardită gradele 3 sau 4 Encefalită gradele 3 sau 4 Sindrom Guillain-Barré gradele 3 sau 4	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1* Se întrerupe definitiv tratamentul
	Gradul 4 sau recurență de gradul 3	Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacții adverse asociate administrării în perfuzie	Gradele 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul

Notă: gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Terminologia Criteriilor pentru Evenimente Adverse Versiunea 4.0, formulate de Institutul Național al Cancerului (NCI-CTCAE v.4).

- Dacă toxicitatea asociată tratamentului nu se remite până la gradele 0-1 în interval de 12 săptămâni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab, sau dacă doza zilnică de corticosteroid nu poate fi redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent în interval de 12 săptămâni, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv.

Siguranța reluării tratamentului cu pembrolizumab la pacienții care au prezentat miocardită mediată imun în antecedente nu este cunoscută.

Cu excepția cazului în care se specifică altfel în tabelul 1, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun de gradul 4 sau recurente de gradul 3.

La pacienții cu LHC, în cazul toxicității hematologice de gradul 4, administrarea pembrolizumab trebuie amânată până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1.

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 pembrolizumab este asociat cu reacții adverse mediate imun. Pacienții trebuie monitorizați continuu deoarece o reacție adversă la tratament poate apărea în orice moment atât în timpul cât și după ultima doză de pembrolizumab.
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

VI. Reacții adverse

Reacții adverse mediate imun

- majoritatea reacțiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab sunt reversibile și gestionabile prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere
- pot apărea simultan reacții adverse mediate imun ce afectează mai mult de un aparat sau sistem
- în cazul suspiciunii unor reacții adverse mediate imun, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.
- în funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
- după ameliorarea până la gradul ≤ 1 , trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei în decurs de 1 lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacției adverse.
- la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.
- administrarea de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun, și în cazul oricărei reacții adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.

• Pneumonită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită.

Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin imagistică radiografică și trebuie exclusă prezența altor cauze.

Pentru evenimente de gradul ≥ 2 trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia). Administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

• Colită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze.

Pentru evenimente de gradul ≥ 2 trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia).

Administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de gradul 2 sau gradul 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de gradul 4 sau recurenței de gradul 3.

Trebuie luat în considerare riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

- Hepatită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice și a simptomelor de hepatită (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în orice moment în funcție de evoluția clinică)

Trebuie excluse alte cauze.

Trebuie administrați corticosteroizi: doză inițială de 0,5-1 mg/kg/zi (pentru evenimente de gradul 2) și 1-2 mg/kg și zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor și, în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitive administrarea pembrolizumab.

- Nefrită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală.

Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau gradul 4.

- Endocrinopatii mediate imun

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv insuficiență suprarenală, hipofizită, diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertirioidism.

În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung.

- *insuficiență suprarenală (primară și secundară); hipofizită*

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de insuficiență suprarenală și hipofizită (inclusiv hipopituitarism) și trebuie excluse alte cauze.

Pentru tratamentul insuficienței suprarenale trebuie administrați corticosteroizi și, în funcție de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală.

În cazul insuficienței suprarenale de gradul 2 sau hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală.

Administrarea pembrolizumab trebuie amânată sau întreruptă în cazul insuficienței suprarenale de gradele 3 sau 4 sau în cazul hipofizitei.

Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei.

Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzător.

- *diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică*

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat.

Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulina.

Trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 sau cu cetoacidoză, până la obținerea controlului metabolic.

- *tulburări tiroidiene: hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită*

Pot surveni în orice moment pe durata tratamentului.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene și a semnelor și simptomelor clinice de tulburări tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în orice moment în funcție de evoluția clinică).

Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor.

Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic.

În cazurile de hipertiroidism de gradul ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la ameliorarea la grad ≤ 1 .

Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

Dacă este necesar, la pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, în cazul în care este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei.

În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt.

Reacții adverse cutanate mediate imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea reacțiilor cutanate severe și trebuie excluse alte cauze.

În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul reacțiilor cutanate de gradul 3 până la ameliorarea la gradul ≤ 1 sau întreruptă definitiv în cazul reacțiilor cutanate de gradul 4 și trebuie administrați corticosteroizi.

În cazul suspiciunii de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET), administrarea pembrolizumab trebuie amânată și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament.

În cazul în care se confirmă apariția SSJ sau NET, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.

Se recomandă precauție atunci când se ia în considerare utilizarea pembrolizumab la un pacient care a prezentat anterior o reacție adversă cutanată severă sau amenințătoare de viață cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

Alte reacții adverse mediate imun: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică, sarcoidoză și encefalită.

În funcție de gradul de severitate și tipul reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul evenimentelor de gradul 2 sau gradul 3 și trebuie administrați corticosteroizi.

Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacția adversă se ameliorează la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun.

În cazul miocarditei, encefalitei sau Sindromului Guillain-Barré de gradele 3 sau 4, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.

Reacții adverse legate de transplant

Complicații ale transplantului alogen de celule stem hematopoietice (TCSH alogen)

a. TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab

Cazuri de boală grea contra gazdă (BGcG) și boală veno-ocluzivă (BVO) hepatică au fost observate la pacienții cu LHc la care s-a efectuat TCSH alogen, după expunerea anterioară la pembrolizumab.

Până când devin disponibile date suplimentare, o analiză atentă a beneficiilor potențiale ale TCSH și a riscului posibil crescut de complicații asociate transplantului trebuie efectuată pentru fiecare caz în parte.

b. TCSH alogen înainte tratamentului cu pembrolizumab

La pacienții cu TCSH alogen în antecedente, a fost raportată apariția BGcG acută, inclusiv a cazurilor letale de BGcG, după tratamentul cu pembrolizumab.

Pacienții care au prezentat BGcG după procedura de transplant pot prezenta un risc crescut de apariție a BGcG după tratamentul cu pembrolizumab.

La pacienții cu TCSH alogen în antecedente, trebuie luat în considerare beneficiul tratamentului cu pembrolizumab comparativ cu riscul posibil de apariție a BGcG.

- Pentru subiecții cu LHc recidivat sau refractar, datele clinice privind utilizarea pembrolizumab la pacienții care nu sunt eligibili pentru TACS din alte motive decât eșecul la chimioterapia de salvare sunt limitate.

După o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți în condițiile unei conduite medicale adecvate.

Reacții legate de administrarea perfuziei.

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat reacții adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate și anafilaxie.

În cazul reacțiilor adverse de gradele 3 sau 4 asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab.

Pacienții cu reacții adverse de gradele 1 sau 2 asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

VII. Atenționări și precauții

- Trebuie evitată utilizarea de corticosteroizi sistemici sau imunosupresoare înainte inițierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab.

Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumab pot fi utilizați corticosteroizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun.

De asemenea, corticosteroizii pot fi utilizați ca premedicație, atunci când pembrolizumab este utilizat în asociere cu chimioterapia, ca profilaxie antiemetică și/sau pentru a atenua reacțiile adverse legate de administrarea chimioterapiei.

- **Femeile cu potențial fertil** trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu pembrolizumab și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab.
- **Sarcina.** Nu există date privind utilizarea pembrolizumab la femei gravide; fiind o IgG4, pembrolizumab are potențialul de a fi transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Pembrolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pembrolizumab.
- **Alăptarea.** Nu se cunoaște dacă pembrolizumab se excretă în laptele uman. Întrucât este cunoscut faptul că anticorpii pot fi secretați în laptele uman, riscul pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus.

Decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

- **Capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.**

Pembrolizumab are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

La unii pacienți, s-a raportat apariția amețelii și fatigabilității după administrarea Pembrolizumab.

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

5. CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI SI GATULUI (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicație

Pembrolizumab este indicat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule scuamoase al capului și gâtului, metastatic sau recurent nerezecabil, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, *Combined positive score*) ≥ 1 .

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, etc) 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 histopatologic de *carcinom scuamos*, cu *localizare in sfera ORL* (cap și gât), *recurent/metastazat*, netratat anterior pentru aceasta indicație (*linia 1 pentru boala metastazată sau pentru boala recurenta după terapie multi-modală inițială* – chimio-radioterapie cu sau fără tratament chirurgical).

- Expresie tumorală **PD-L1** cu un **CPS ≥ 1** .
- Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptare
- ***In cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat în detaliu.***

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor metastatic sau recurent nerezecabil - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de inițierea imunoterapiei. 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: în funcție de decizia medicului curant

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de **200 mg la interval de 3 săptămâni**, fie de **400 mg la interval de 6 săptămâni**, administrată sub forma unei **perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute**. **Protocoalele de chimioterapie asociate** - chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) **sunt cele standard** (ca doze și ritm de administrare).

Pembrolizumab va fi administrat până la **progresia bolii** sau până la **aparitia toxicității inacceptabile**. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

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 gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab **poate fi amânată** și administrați (sistemic) corticosteroizi.

- Administrarea pembrolizumab **poate fi reluată** în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie **întreruptă definitiv** în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la intervale considerate optime de către medicul curant (recomandat la 8-12 luni), care va aprecia 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.
- Consult interdisciplinar – ori de câte ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- **Progresia obiectivă a bolii** (examene imagistice și clinice) **in absenta beneficiului clinic**. Cazurile cu progresie imagistica, 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 imagistica, după 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul **reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3)** cât și în cazul **primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4)** – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- **Decizia medicului sau a pacientului**

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

6. CANCER COLORECTAL (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru pacienții adulți cu cancer colorectal metastatic care prezintă instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H, *microsatellite instability-high*) sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, *mismatch repair deficient*) – ca tratament de primă linie.

Aceasta indicație se codifică la prescriere prin codul 98 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Adulți cu vârstă ≥ 18 ani.
- Pacienți cu cancer colorectal, confirmat histopatologic, în stadiul metastatic (stabilit imagistic și clinic), care prezintă instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H, *microsatellite instability-high*), sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, *mismatch repair deficient*).
- Indice al statusului 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).
- Pacienții la care a fost administrat anterior pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru aceasta indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab), pot beneficia de continuarea tratamentului.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină.
- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab, trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.
- Absența MSI-h sau dMMR.

În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2 , infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluarea clinică și imagistică pentru determinarea stadiului metastatic al cancerului colorectal.
- Determinarea instabilității microsatelitare înalte/a deficienței de reparare a nepotrivirii ADN-ului.
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pacientilor trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat raspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

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 gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu

pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat 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, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun – a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

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 putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediate imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediate imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

7. CANCER DE COL UTERIN (CERVICAL) (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

În asociere cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab, pentru tratamentul cancerului cervical persistent, recurent sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PDL1 cu un CPS ≥ 1 .

Pembrolizumab reprezintă o terapie de linia 1, în asociere cu cisplatin/carboplatin și paclitaxel, cu sau fără bevacizumab, pentru tratamentul acestei populații de pacienți.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 127 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Adulți cu vârstă ≥ 18 ani.
- Cancer de col uterin persistent, recurent sau metastatic, cu histologie de carcinom cu celule scuamoase, adenocarcinom sau carcinom adenoscuamos, cu tumori care exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 , efectuat printr-o testare validată.
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Paciente care nu au fost tratate cu chimioterapie, cu excepția cazului în care chimioterapia a fost utilizată concomitent ca agent radio-sensibilizant.
- Paciente la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru această indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab) pot beneficia de continuarea tratamentului.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți.
- Testarea PD-L1 cu un CPS < 1 .
- Sarcina.
- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2 , infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratatament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică.
- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Testarea PD-L1 cu un CPS ≥ 1 .
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pacientilor trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat raspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

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 gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediate imun de grad 4.

Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă..

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat 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 reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun – a se vedea subpt. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

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 putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

8. CANCER MAMAR TRIPLU NEGATIV (TNBC, triple-negative breast cancer) (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

1. În asociere cu chimioterapie ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant după o intervenție chirurgicală, pentru tratamentul adulților cu cancer mamar triplu negativ local avansat sau în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență.
2. În asociere cu chimioterapie (taxani – paclitaxel sau nab-paclitaxel) pentru tratamentul cancerului mamar triplu negativ local recurent nerezecabil sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 și cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Ca tratament neoadjuvant/adjuvant: pacienți adulți cu cancer mamar triplu negativ local avansat, inflamator sau în stadiul incipient, cu risc crescut de recurență definit prin – dimensiunea tumorii > 1 cm, dar ≤ 2 cm în diametru cu afectare ganglionară sau dimensiunea tumorii > 2 cm în diametru, indiferent de afectarea ganglionară și independent de expresia tumorală PD-L1.
- Ca tratament în asociere cu chimioterapie – pacienți cu cancer mamar triplu negativ local recurent nerezecabil sau metastatic, ce exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 și cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică (prima linie).
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Status triplu negativ – receptori hormonali negativi și HER2 negativ – IHC 0, IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-.
- Pacienții la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru indicațiile de la pct. 1 sau 2, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab), pot beneficia de continuarea tratamentului.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcina.
- PD-L1 cu un CPS < 10 pentru indicația 2.
- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2 , infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente

de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică.
- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Testarea PD-L1 pentru indicația 2.
- Testarea HR și HER2 pentru ambele indicații.
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile pentru tratamentul de primă linie în asociere cu chimioterapia. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea / infirmarea progresiei bolii.

Pentru tratamentul neoadjuvant și adjuvant al TNBC, pacienții trebuie tratați cu pembrolizumab neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, pentru o perioadă de 8 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 4 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni, sau până la progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă, sau până la apariția toxicității inacceptabile, urmat de tratament adjuvant cu pembrolizumab în monoterapie pentru o perioadă de 9 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 5 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la recurența bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile..

Pacienților care prezintă progresia bolii, care împiedică intervenția chirurgicală definitivă sau care prezintă toxicități inacceptabile legate de administrarea pembrolizumab ca tratament neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, **NU** trebuie să li se administreze pembrolizumab în monoterapie ca tratament adjuvant.

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 gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.

- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediate imun de grad 4.

Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la 8-16 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 pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv un consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun – a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

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 putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediate imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediate imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

9. CARCINOM RENAL (RCC, renal cell carcinoma) (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom renal cu risc de recurență crescut după nefrectomie, sau în urma nefrectomiei și rezeceției leziunilor metastatice.

Aceasta 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

- Adulți cu vârsta de 18 ani și peste.
- carcinom renal, confirmat histologic cu componentă de celule clare, cu sau fără caracteristici sarcomatoide, cu risc de recurență crescut după nefrectomie, sau în urma nefrectomiei și rezeceției leziunilor metastatice.
- Riscul de recurență crescut este definit ca risc intermediar-ridicat sau ridicat, sau ca stadiul M1 fără semne de boală (FSB):
 - Categoria de risc intermediar-ridicat a inclus: pT2 cu gradul 4 sau caracteristici sarcomatoide; pT3, orice grad, fără afectare ganglionară (N0) sau metastaze la distanță (M0);
 - Categoria de risc ridicat a inclus: pT4, orice grad, N0 și M0; orice pT, orice grad, cu afectare ganglionară și M0.
 - Categoria M1 FSB a inclus pacienți cu boală metastatică la care s-a efectuat rezeceția completă a leziunilor primare și metastatice.
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Pacienți la care a fost administrat anterior pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru această indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab) pot beneficia de continuarea tratamentului.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină.
- Pacienții care nu se încadrează în categoriile de recurență crescut după nefrectomie, sau la care nu

s-a efectuat rezecția completă a leziunilor primare și metastatice.

- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

În cazul următoarelor situații:, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluarea clinică și imagistică pentru determinarea riscului de recurență a bolii.
- Confirmarea postoperatorie și histologică pentru determinarea riscului de recurență a bolii.
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute..

Pentru tratamentul adjuvant al RCC, pembrolizumab trebuie administrat până la recurența bolii, apariția toxicității inacceptabile sau pentru o durată de până la un (1) an.

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 gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrată (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai

puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat 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, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun – a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

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 putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediate imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediate imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

10. CARCINOM ESOFAGIAN (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

1. Pembrolizumab este indicat în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină pentru tratamentul de primă linie al carcinomului esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS (Combined Positive Score) ≥ 10 .
2. Pembrolizumab este indicat în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 .

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 95 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Adulți cu vârsta de 18 ani sau peste.
- Pentru indicația 1 –carcinom esofagian (scuamos și adenocarcinom) local avansat nerezecabil sau metastatic (stabilit imagistic și clinic), cu expresie PD-L1 cu un CPS ≥ 10 .
- Pentru indicația 2 –adenocarcinom a joncțiunii gastro-esofagiene, HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic (stabilit imagistic și clinic), cu expresie PD-L1 cu un CPS ≥ 10 .
- 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).
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Pacienți la care a fost administrat anterior pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru oricare din aceste indicații, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab), pot beneficia de continuarea tratamentului.

III. Criterii de excludere

- Pentru indicația 1 – expresie PD-L1 cu un CPS < 10 .
- Pentru indicația 2 – expresie PD-L1 cu un CPS < 10 sau HER2-pozitiv.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină.
- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluarea clinică și imagistică pentru determinarea stadiului avansat-metastatic al cancerului esofagian sau de joncțiune gastro-esofagiană.
- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Determinarea expresiei PD-L1 pentru ambele indicații
- Determinarea expresiei HER2 pentru indicația 2.
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute.

Pacientilor trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

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 gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat 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 reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun – a se vedea subpt. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

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 putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune

viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”