

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 141, cod (L01XC11-17): DCI NIVOLUMABUM + DCI IPILIMUMABUM

A. CARCINOMUL RENAL AVANSAT (face obiectul unui contract cost-volum)

I. Indicații:

Combinatia nivolumabum plus ipilimumabum este indicata ca tratament de primă linie pentru carcinomul renal non-urotelial, avansat, cu prognostic intermediar sau nefavorabil la pacienți adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 141 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu **vârsta** mai mare de 18 ani
- Diagnostic de **carcinom cu celule renale clare**, confirmat histologic, **stadiul avansat** (sunt eligibile si celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepția celor uroteliale)
- Pacienți cu **prognostic intermediar/nefavorabil** care prezintă cel puțin un criteriu (sau mai multe), din cele 6 criterii stabilite de către Consorțiul Internațional pentru RCC Metastazat, în urma analizei bazei proprii de date (IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium):
 1. mai puțin de un an de la diagnosticul inițial al carcinomului renal,
 2. status de performanță alterat – scor Karnofsky mai mic de 80%,
 3. nivelul hemoglobinei mai mic decât limita inferioară a valorilor normale,
 4. calcemia serică mai mare de 10 mg/dl,
 5. numărul trombocitelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale,
 6. numărul absolut al neutrofilelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale

Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate si stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison - ca doza de întreținere*).

III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumabum

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacientă însărcinată sau care alăptează
- Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc) – boala evolutiva dovedita cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual

***) Observație:**

Pentru pacienții care prezintă următoarele condiții asociate / ale afecțiunii oncologice: *determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară preexistentă, afecțiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu exista date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați pacienți în aceste studii clinice.*

Asocierea nivolumabum cu ipilimumabum nu se recomandă a fi utilizată la pacienții care prezintă condițiile enumerate mai sus, **mai ales la pacienții cu:** *boală interstițială pulmonară simptomatică, insuficiență hepatică severă, hepatită virală C sau B în antecedente sau pacienți care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă, inclusiv corticoterapie, în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison (reprezintă **contraindicații relative***

pentru acest protocol terapeutic – fiecare caz în parte va fi analizat din punct de vedere al raportului riscuri versus beneficii).

Prezenta unei afecțiuni autoimune cu evoluție lipsită de agresivitate (conform aprecierii subiective a medicului curant, specialist oncologie medicală), cum ar fi, de exemplu, afecțiunile cutanate autoimune vitiligo, psoriazis care nu necesita tratament sistemic imunosupresor, nu reprezintă contraindicație pentru asocierea celor două medicamente.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

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

Doze, monitorizarea tratamentului, întreruperea tratamentului:

Acest regim asociat, nivolumabum plus ipilimumabum este administrat astfel:

- În prima etapă a protocolului terapeutic sunt administrate ambele medicamente (**etapa de inducție** - primele 4 secvențe, administrate la interval de 3 săptămâni):
 - **nivolumabum 3 mg/kg**, perfuzie intravenoasă, durata de **30 de minute**;
 - **ipilimumabum 1 mg/kg** perfuzie intravenoasă, durata de **30 de minute**
- În etapa a doua a regimului terapeutic va fi administrat **doar nivolumabum** în monoterapie (**etapa de întreținere**), prima doză de nivolumabum trebuie administrată:
 - la interval de 3 săptămâni de la ultima doză a terapiei asociate (nivolumabum plus ipilimumab), dacă va fi utilizată **doza de 240 mg**, administrată intravenos **în 30 minute**, la fiecare **2 săptămâni**;
 - **SAU**
 - la interval de 6 săptămâni de la ultima doză a terapiei asociate (nivolumabum plus ipilimumabum), dacă va fi utilizată **doza de 480 mg**, administrată intravenos **în 60 minute**, la fiecare **4 săptămâni**
- Pacienților trebuie să li se administreze regimul complet de inducție (4 doze) în funcție de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează. ***Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducție.***
- Testele funcției hepatice și testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial și înaintea fiecărei doze de combinație. În plus, orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusiv diaree și colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu nivolumabum plus ipilimumabum.
- Nu se recomandă reducerea dozelor.
- În cazul unor efecte secundare mediate imun, doza necesară de **metilprednisolon**, administrat intravenos, este de **1-4 mg/kgc**, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.

- Se va adăuga **terapie specifică fiecărui tip de efect secundar**: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos – soluție Ringer)- pentru sindrom diareic, antibiotice – pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare – pentru reacția hepatică, etc
- Se va adăuga **terapie cu rol imunosupresiv** diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

În urma administrării **nivolumabum în asociere cu ipilimumabum** cele mai frecvente efecte secundare au fost fatigabilitatea (48%), erupțiile cutanate tranzitorii (34%), pruritul (28%), diareea (27%), greața (20%), hipotiroidismul (16%), durerea musculară (15%), artralgia (14%), scăderea apetitului alimentar (14%), febra (14%), vărsăturile (11%), hipertiroidismul (11%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2).

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic – examen CT sau RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT, în funcție de decizia medicului curant. **Prima evaluare a răspunsului la nivolumabum plus ipilimumabum se va efectua după finalizarea celor 4 cicluri de tratament de inducție.** Ulterior, monitorizarea imagistica va fi efectuată la un interval apreciat ca fiind **optim și posibil de realizat de către medicul curant.**
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă și se recomandă **consulturi interdisciplinare**, în funcție de tipul toxicității.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze), deoarece **o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment**, în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- **Evoluția bolii** pe parcursul celor 4 cicluri de tratament combinat nu trebuie să conducă la întreruperea tratamentului cu ipilimumabum, cu excepția cazurilor care evoluează cu deteriorare simptomatică (aparitia simptomelor care nu pot fi explicate prin efecte secundare la tratament și care sunt, foarte probabil, cauzate de afecțiunea oncologică)
- Tratamentul cu nivolumabum trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei **reacții adverse severe mediate imun**, cât și în cazul unei reacții adverse mediate imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- **Decizia medicului sau a pacientului**

VII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicul specialist oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face, de asemenea, de către medicul specialist oncologie medicală.

B. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC) **(face obiectul unui contract cost-volum)**

I. Indicație

Nivolumabum în asociere cu Ipilimumabum și 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat, la adulții ale căror tumori nu prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translocție ALK. **Testarea EGFR și ALK nu este necesară la pacienții diagnosticați cu histologie scuamoasă, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp.**

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 110 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, stadiul IV sau boală recurentă, confirmat histologic (scuamos sau non-scuamos)
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-1
- Pacienți netratați anterior cu terapie antineoplazică, ca tratament primar pentru boala avansată sau metastatică

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanțele active (Nivolumabum, Ipilimumabum, dublet de chimioterapie) sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Pacienți ale căror tumori prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translocție ALK
- Pacienți cu metastaze cerebrale active (netratate), cu meningită carcinomatoasă, boală autoimună activă sau cei cu afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică

IV. Tratament și mod de administrare

a) Doze recomandate:

Nivolumabum - 360 mg administrat intravenos, pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni

Ipilimumabum - 1 mg/kg administrat intravenos, pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni

Chimioterapie pe bază de săruri de platina administrată la fiecare 3 săptămâni (x2 cicluri)

- După finalizarea a 2 cicluri de chimioterapie, tratamentul se continuă cu 360 mg Nivolumabum administrat intravenos la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg Ipilimumabum la fiecare 6 săptămâni
- În cazul apariției unor efecte secundare semnificative, atribuite ipilimumabum, acesta poate fi oprit, iar nivolumabum continuat în monoterapie (tot 360 mg la 3 săptămâni).

b) Durata tratamentului:

- Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.
- Tratamentul poate fi continuat și după progresia bolii dacă pacientul este stabil din punct de vedere clinic și medicul oncolog consideră că pacientul obține un beneficiu clinic ca urmare a tratamentului.

c) Mod de administrare:

• **NIVOLUMABUM**

- se poate utiliza Nivolumabum 120 mg x 3 flacoane sau Nivolumabum 100 mg si 40 mg, in functie de achizitii si stocurile existente
- este administrat în perfuzie intravenoasă cu durata a 30 minute (nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus)
- perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm
- doza totală de Nivolumabum necesară poate fi perfuzată direct sub forma soluției de 10 mg/ml sau poate fi diluată prin utilizarea soluției de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau a soluției de glucoză 50 mg/ml (5%)
- Nivolumabum trebuie administrat primul, urmat de administrarea Ipilimumabum și apoi de chimioterapie (toate în aceeași zi); pentru fiecare perfuzie se vor utiliza punji și filtre pentru perfuzie diferite

• **IPILIMUMABUM**

- poate fi folosit pentru administrare intravenoasă, fără diluare sau poate fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%), până la concentrații între 1 și 4 mg/ml.

d) Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creșterea sau scăderea dozelor pentru Nivolumabum în asociere cu alți agenți terapeutici.
- Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- Atunci când Nivolumabum este administrat în asociere cu Ipilimumabum, dacă se întrerupe temporar administrarea oricărui dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar și administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat, fie doar a Nivolumabum în monoterapie, în funcție de evaluarea medicului curant asupra cauzei efectului secundar.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu Nivolumabum în asociere cu Ipilimumabum trebuie întrerupt temporar și administrați corticosteroizi
- Tratamentul cu Nivolumabum în asociere cu Ipilimumabum nu trebuie reluat în timpul imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare. La pacienții la care se administrează terapie imunosupresoare, se va utiliza profilaxia cu antibiotice pentru a preveni infecțiile oportuniste.

V. Monitorizarea Tratamentului

- În tratamentul de primă linie al NSCLC, evaluările imagistice se recomandă a fi efectuate la fiecare 6 săptămâni de la prima doză de tratament si apoi în primele 12 luni, apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii sau până la oprirea tratamentului (intervalele la care va fi efectuată evaluarea imagistica vor fi stabilite de catre medicul curant, in functie de particularitatile pacientului respectiv).
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la tratamentul cu Nivolumabum în asociere cu Ipilimumabum poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Criterii de intrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
- reacții adverse cardiace și pulmonare care pun viața în pericol sau al reacțiilor severe recurente
- Tratamentul cu Nivolumabum în asociere cu Ipilimumabum trebuie oprit definitiv:
 - în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun severe, cât și în cazul oricărei reacții adverse mediată imun care pune viața în pericol:
 - Diaree sau colită de grad 4
 - Cresteri de grad 3 sau 4 ale valorilor transaminazelor sau bilirubinei totale
 - Cresteri de grad 4 ale concentrațiilor serice ale creatininei
 - Cazuri de hipertiroidism sau hipotiroidism, care pun viața în pericol
 - în cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei
- Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor, cât și recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun, sunt prezentate și în RCP-urile administrați agenților terapeutici

VII. Prescriptori: medicii cu specialitatea oncologie medicală.

C. CANCER COLORECTAL METASTAZAT (face obiectul unui contract cost-volum)

I. Indicații:

1. Nivolumabum în asociere cu ipilimumabum este indicat în tratamentul cancerului colorectal metastazat cu deficiență de reparare a nepotrării ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt (MSI-H/dMMR), după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine, la adulți.
2. Nivolumabum în asociere cu ipilimumabum este indicat în tratamentul cancerului colorectal nerecabil sau metastazat cu deficiență de reparare a nepotrării ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt (MSI-H/dMMR), în tratamentul de primă linie, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe aceste indicații, 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

Indicația 1:

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de cancer colorectal metastazat MSI-H/dMMR care au prezentat progresia bolii în timpul sau după cel puțin o linie anterioară de chimioterapie cu fluoropirimidine și oxaliplatină sau irinotecan, sau care nu au tolerat această terapie anterioară
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

Indicația 2:

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Pacienți cu diagnostic confirmat histologic de cancer colorectal nerecabil sau metastazat MSI-H/dMMR care nu au primit tratament pentru boală nerecabilă sau metastatică

- Pacienților cărora li s-a administrat cel mai recent tratament anterior în context adjuvant trebuie să fi prezentat progresia bolii în decurs de peste 6 luni de la finalizarea acesteia
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

III. Criterii de excludere

- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Absența MSI-H sau dMMR.

Contraindicații relative (combinația nivolumabum plus ipilimumabum poate fi utilizată, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*:

- Metastaze cerebrale sau leptomeningeale active, netratate
- Prezența unei afecțiuni auto-imune activă care necesită tratament imunosupresiv sistemic
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică
- Insuficiența hepatică severă
- Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , metastaze cerebrale sau leptomeningeale active, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiul clinic pentru CRC metastazat dMMR sau MSI-H. În absența datelor, nivolumabum în asociere cu ipilimumabum trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

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

Doze:

Indicația 1:

Doza recomandată este de nivolumabum 3 mg/kg în asociere cu ipilimumabum 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni, pentru primele 4 doze.

Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumabum este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumabum trebuie administrată la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumabum cu ipilimumabum.

Indicația 2:

Doza recomandată este de nivolumabum 240 mg în asociere cu ipilimumabum 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni, pentru maxim 4 doze, urmat de nivolumabum administrat în

monoterapie pe cale intravenoasă, fie în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, sau în doză de 480 mg la 4 săptămâni. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumabum trebuie administrată la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumabum cu ipilimumabum. Tratamentul cu nivolumabum este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 de luni la pacienții fără progresia bolii.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

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

Ipilimumabum – fiecare ml de medicament conține 0,1 mmol (sau 2,30 mg) sodiu. Se va avea în vedere acest aspect în tratamentul pacienților care respectă o dietă cu restricție de sodiu.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumabum și ipilimumabum la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumabum și ipilimumabum la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nivolumabum și Ipilimumabum se administrează cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 \times$ până la $3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST).

Mod de administrare

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

Ipilimumabum este numai pentru administrare intravenoasă, acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Ipilimumabum poate fi folosit pentru administrare intravenoasă fără diluare sau poate fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile până la concentrații între 1 și 4 mg/ml. Ipilimumabum nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus intravenos.

V. Monitorizarea tratamentului

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

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

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Atunci când nivolumabum este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapie asociată înainte de inițierea tratamentului.

Reacțiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvență mai mare atunci când nivolumabum a fost administrat în asociere cu ipilimumabum, comparativ cu utilizarea nivolumabum în monoterapie.

Reacțiile adverse de orice grad au fost raportate la 85% dintre pacienți, cele mai frecvente (>20%) fiind diareea (27%) și pruritul (21%). Reacțiile adverse de gradul 3 sau 4 au apărut la 32% dintre pacienți, cu creșterea aspartat aminotransferazei (AST; 8%), creșterea alanin aminotransferazei (ALT; 7%), creșterea lipazei (5%), anemie (3%), colită (3%), diaree (3%), creșterea transaminazelor (3%) și erupții cutanate (3%).

Reacțiile adverse selectate de orice grad au apărut la 39% (piele), 32% (endocrin), 27% (gastrointestinal), 26% (hepatic), 8% (renal) și 7% (pulmonar) dintre pacienți și majoritatea reacțiilor adverse selectate au fost de gradul 1 sau 2.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
 - Nivolumabum în monoterapie sau în asociere cu ipilimumabum trebuie oprit definitiv în caz de:
 - Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
 - Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
 - Decizia medicului sau a pacientului
- Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor, cât și recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun, sunt prezentate și în RCP-urile agenților terapeutici

VIII. Prescriptori

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

D. MEZOTELIOM PLEURAL MALIGN (face obiectul unui contract cost –volum)

I. Indicații

Nivolumabum în asociere cu ipilimumabum este indicat pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului pleural malign nerezecabil, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 113 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de mezoteliom malign pleural
- Boala avansată nerezecabilă
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

III. Criterii de excludere

- Mezoteliome primitive peritoneale, pericardice și testiculare (tunica vaginalis)
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

Contraindicații relative (combinația nivolumabum plus ipilimumabum poate fi utilizată, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*:

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

**Pacienții cu boală pulmonară interstițială, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică și cei cu metastaze cerebrale (cu excepția cazului în care, înainte de includerea în tratament, metastazele cerebrale au fost rezecate chirurgical sau tratate cu radioterapie stereotactică și nu s-a observat nicio evoluție a acestora în decurs de 3 luni) au fost excluși din studiul pivot pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului malign pleural nerezecabil. În absența datelor, nivolumabum în asociere cu ipilimumabum trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

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

Doze:

Doza recomandată este de 360 mg nivolumabum administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg ipilimumabum administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni.

Tratamentul se continuă până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Atunci când nivolumabum este administrat în asociere cu ipilimumabum, dacă se întrerupe temporar administrarea oricărui dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar și administrarea celui alt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat sau a nivolumabum în monoterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

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

Ipilimumabum – fiecare ml de medicament conține 0,1 mmol (sau 2,30 mg) sodiu. Se va avea în vedere acest aspect în tratamentul pacienților care respectă o dietă cu restricție de sodiu.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumabum și ipilimumabum la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Mod de administrare

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

Ipilimumabum este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Ipilimumabum poate fi folosit pentru administrare intravenoasă fără diluare sau poate fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile până la concentrații între 1 și 4 mg/ml. Ipilimumabum nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus intravenos.

V. Monitorizarea tratamentului

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

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Atunci când nivolumabum este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată înainte de inițierea tratamentului.

Reacțiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvență mai mare atunci când nivolumabum a fost administrat în asociere cu ipilimumabum, comparativ cu utilizarea nivolumabum în monoterapie.

Incidența reacțiilor adverse de orice grad a fost de 80% dintre pacienții tratați cu nivolumabum plus ipilimumabum; reacțiile adverse de gradul 3 sau 4 au apărut la 31% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad care au condus la întreruperea tratamentului au fost colita și diareea. La pacienții tratați cu nivolumabum plus ipilimumabum, cele mai frecvente reacții adverse mediate imun, de orice grad, au fost erupțiile cutanate (13%), hipotiroidismul/tiroidita (12%) și diareea/colita (9%), iar cele mai frecvente reacții adverse mediate imun de grad 3 sau 4 au fost hepatita (5%), diaree/colită (4%) și erupțiile cutanate (3%).

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

VIII. Prescriptori

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

E. CARCINOM SCUAMOS ESOFAGIAN (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

Nivolumabum în asociere cu ipilimumabum este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 $\geq$ 1% la nivelul celulelor tumorale, la adulți.

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

II. Criterii de includere

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

III. Criterii de excludere

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

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

- Metastaze cerebrale active, netratate
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumabum)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)
- Pacienți cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene (aorta, trahee)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică
- Insuficiența hepatică severă
- Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

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

Doze:

Doza recomandată de nivolumabum este de fie 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni fie de 360 mg la fiecare 3 săptămâni, administrat intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu ipilimumabum 1 mg/kg, administrat intravenos pe durata a 30 minute, la fiecare 6 săptămâni.

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

Atunci când nivolumabum este administrat în asociere cu ipilimumabum, dacă se întrerupe temporar administrarea oricăruia dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar și administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat sau a nivolumabum în monoterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului.

Grupe speciale de paciențiPacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

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

Ipilimumabum – fiecare ml de medicament conține 0,1 mmol (sau 2,30 mg) sodiu. Se va avea în vedere acest aspect în tratamentul pacienților care respectă o dietă cu restricție de sodiu.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumabum și ipilimumabum la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Mod de administrare

Nivolumabum este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute,. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μ m. Nivolumabum nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Ipilimumabum este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Ipilimumabum poate fi folosit pentru administrare intravenoasă fără diluare sau poate fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate

injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile până la concentrații între 1 și 4 mg/ml. Ipilimumabum nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus intravenos.

V. Monitorizarea tratamentului

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

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Atunci când nivolumabum este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată înainte de inițierea tratamentului.

Reacțiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvență mai mare atunci când nivolumabum a fost administrat în asociere cu ipilimumabum, comparativ cu utilizarea nivolumabum în monoterapie.

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumabum în asociere cu ipilimumabum, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (50%), erupțiile cutanate tranzitorii (38%), diareea (37%), greața (31%), pruritul (29%), durerea musculo-scheletică (28%), febra (25%), tusea (24%), scăderea apetitului alimentar (23%), vărsăturile (20%), dispneea (19%), constipația (19%), artralgia (19%), durerea abdominală (18%), hipotiroidia (16%), cefaleea (16%), infecțiile tractului respirator superior (15%), edemul (13%) și amețelile (11%).

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

VIII. Prescriptori

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