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

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

I. Indicaţii

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 adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporţional (STP) ≥ 50%, fără mutaţii tumorale EGFR sau ALK pozitive **(nu este necesară testarea EGFR si ALK la pacienţi diagnosticaţi cu carcinom epidermoid, cu excepţia pacienţilor nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp)**.
2. În asociere cu pemetrexed si 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 mutaţii tumorale EGFR sau ALK pozitive.
3. În asociere cu carboplatină şi paclitaxel sau nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic scuamos, la adulţi.
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.
5. În asociere cu chimioterapie care conţine săruri de platină ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant, pentru tratamentul carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recurență, la adulţi.

Aceste indicaţii se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale 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 proporţional (STP) ≥ 50% confirmat, efectuat printr-o testare validată.
- În asociere cu Pemetrexed si 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 mutaţiilor EGFR sau ALK și independent de scorul PD-L1.
- Pacienţii aflaţi 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 ≥ 50%, sunt eligibili, în egală măsură, atât pentru pembrolizumabum în monoterapie, cât şi pentru pembrolizumabum în asociere cu chimioterapia (lipsesc date de comparaţie directă între cele două strategii; datele individuale prezentate nu arată diferenţe semnificative între cele două protocoale, din punct de vedere al eficacităţii). Alegerea tratamentului la aceşti pacienţi trebuie sa fie ghidată de profilul de siguranţă, favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea cu chimioterapia.

- În asociere cu carboplatină şi 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 decat cel cu celule mici, confirmat histolopatologic, 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.

Pacientii sunt stadializați conform AJCC ediția a-8-a, iar pacienții eligibili pentru pembrolizumabum în adjuvanță sunt urmatorii:

- 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.

- În asociere cu chimioterapie care conţine săruri de platină ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant pentru pacienții cu NSCLC netratat anterior și rezecabil, care prezintă risc crescut de recurență [stadiile II, IIIA sau IIIB rezecabil (T3-4N2)] conform stadializării AJCC ediția a 8-a,] indiferent de expresia tumorală PD-L1.

Pentru toate indicațiile:

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

Nota: pentru Pembrolizumabum in neaodjuvanță/adjuvanță – se recomandă înainte de inițierea tratamentului testarea mutațiilor activatoare EGFR și rearanjamentelor ALK la pacienții cu adenocarcinom si carcinom scuamos nefumatori sau care nu mai fumeaza de mult timp.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţii.
- Sarcina.
- Alaptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu incepe tratamentul cu pembrolizumabum trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum pentru mamă.

- Mutaţii activatoare EGFR sau rearanjamente ALK – **pentru indicațiile prevăzute la pct.1 si 2, respectiv 4 și 5.**

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 pembrolizumabum 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 şi imagistică pentru certificarea stadiului IV.
- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului IIA-IIIB cu risc crescut de recurență (a se vedea mai sus subcategoriile stadiale eligibile pentru pembrolizumabum in adjuvanta), 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 pembrolizumabum la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săpămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

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

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

Pacientilor trebuie să li se administreze pembrolizumabum 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, pembrolizumabum trebuie administrat până la recurența bolii, apariţia toxicității inacceptabile sau pentru o durată de până la un an.

Pentru tratamentul neoadjuvant și adjuvant al NSCLC rezecabil, pacienții trebuie tratați cu pembrolizumabum 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 apariţia toxicităţii inacceptabile, urmat de tratament adjuvant cu pembrolizumabum 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 apariţia toxicităţii inacceptabile.

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

<u>Pacienții care nu au efectuat intervenția chirurgicala din alte motive in afara de progresia bolii sau boala metastatica (cum ar fi refuzul pacientului, decizia medicului, comorbiditate, dar fără a se limita la acestea) pot primi radioterapie si continua tratamentul in adjuvanta cu pembrolizumabum.</u>

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumabum poate fi amânată şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacţiei adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă 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 investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.

- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

- *Consideraţii generale*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumabum au apărut reacţii adverse mediate imun, incluzând cazuri severe și letale. Majoritatea reacţiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumabum au fost reversibile și gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumabum, administrarea de corticosteroizi şi/sau tratament de susținere. Reacțiile adverse mediate imun au apărut și după ultima doză de pembrolizumabum. Reacțiile adverse mediate imun. care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.
În cazul în care se suspectează apariţia de reacţii adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea de pembrolizumabum trebuie amânată şi trebuie administrați corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul ≤ 1, trebuie iniţiată întreruperea treptată a corticoterapiei, dar cu continuarea acesteia timp de cel puţin 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 pembrolizumabum 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 pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacţii 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 pembrolizumabum s-au raportat cazuri de pneumonită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi 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 pembrolizumabum 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 pembrolizumabum s-au raportat cazuri de colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi 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 pembrolizumabum trebuie amânată în cazul apariției colitei de gradul 2 sau gradul 3 şi 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 pembrolizumabum s-au raportat cazuri de hepatită. Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei hepatice (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi la momentul indicat în funcţie de evaluarea clinică) şi a simptomelor de hepatită şi trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi (doză iniţială 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 pembrolizumabum.

- *Nefrită mediată imun*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumabum s-au raportat cazuri de nefrită. Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei 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 pembrolizumabum 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 pembrolizumabum s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv insuficienţă 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 pembrolizumabum a fost raportată insuficienţă suprarenală (primară și secundară). La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumabum s-au raportat, de asemenea, cazuri de hipofizită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de insuficienţă suprarenală și hipofizită (inclusiv hipopituitarism) şi trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței suprarenale trebuie administrați corticosteroizi şi, în funcţie de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală. În cazul insuficienței suprarenale de gradul 2 sau hipofizitei trebuie amânată administrarea pembrolizumabum până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Administrarea pembrolizumabum trebuie amânată sau întreruptă în cazul insuficienței suprarenale de gradele 3 sau 4 sau în cazul hipofizitei simptomatice. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumabum 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 pembrolizumabum s-au raportat cazuri de diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică . Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne şi simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulină şi trebuie amânată administrarea pembrolizumabum în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 sau cu cetoacidoză, până la obţinerea controlului metabolic.
La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumabum 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 monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei tiroidiene (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi la momentul indicat în funcţie de evaluarea clinică) şi a semnelor şi 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 pembrolizumabum 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 pembrolizumabum poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt.

- *Alte reacţii adverse mediate imun*

În plus, următoarele reacţii adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienţei după punerea pe piaţă: 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 pembrolizumabum trebuie amânată în cazul evenimentelor de gradul 2 sau gradul 3 și trebuie administrați corticosteroizi.

- *Reacţii asociate administrării in perfuzie*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumabum s-au raportat reacții adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate şi anafilaxie . În cazul reacțiilor adverse de gradele 3 sau 4 asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei şi trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumabum. Pacienții cu reacții adverse de gradele 1 sau 2 asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumabum 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 şi clinice) în absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti- tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 – 12 săptămâni si numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumabum trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun severă (grad 3) cât şi în cazul primei apariţii a unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol (grad 4) – pot exista excepţii de la aceasta regula, în funcţie 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

Pembrolizumabum este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienţi adulţi si adolescenți:

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

Indicația 2 - monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților si 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 si/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale si la distanta (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea in stadiile avansate de boala
- Status de performanta ECOG 0-2* (*vezi observația de mai jos)
- Este permisa prezenta metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea sa fie tratate si 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 pembrolizumabum (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva in urma tratamentului cu pembrolizumabum)

Pentru indicația 2 – (pacienți cu indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă):

- Pacienti cu vârsta mai mare de 12 ani
- Melanom malign stadiul IIB, IIC sau III, confirmat histologic, operat cu intenţie de radicalitate (inclusiv îndepărtarea chirurgicală a adenopatiilor regionale, după caz)
- Absenţa semnelor de boală (clinic şi imagistic), după intervenţia chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu pembrolizumabum
- Status de performanţă ECOG 0-2
-

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- Sarcina si 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 pembrolizumabum poate fi utilizat la acești pacienți, daca medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat in detaliu.***

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (valabilă pentru ambele indicații):

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

Doza si mod de administrare:

Doza recomandata pentru pacientii adulti este de 200 mg, administrata sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni **SAU** in doza de 400 mg sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 6 săptămâni.

Doza recomandata in monoterapie la pacientii adolescenti cu varsta de 12 ani si peste cu melanom, este de 2mg/kg greutate corporala (GC) (pana la maxim de 200 mg) la interval de 3 saptamani, administrata sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

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

S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici, în primele luni de tratament, urmate de reducerea volumului tumoral – „falsă progresie"). La pacienţii 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, in funcție de posibilitățile tehnice locale si de evoluția clinică a pacientului).

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

Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înaintea inițierii tratamentului cu pembrolizumabum din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumabum. După inițierea administrării pembrolizumabum, 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 pembrolizumabum ***poate fi amânată*** și administrați (sistemic) corticosteroizi.

- Administrarea pembrolizumabum ***poate fi reluată*** în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

- Administrarea pembrolizumabum 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

Insuficienţă renală

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic, referitor la clearance-ul pembrolizumabum, între pacienții cu insuficienţă renală ușoară sau moderată și cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienții cu insuficienţă renală severă.

Insuficienţă hepatică

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

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

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-16 săptămâni) si/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).

- Consult interdisciplinar – ori de cate ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.

- Evaluare biologica: in 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 simptomatica, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. In astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 4 - 12 săptămâni si numai daca exista o noua creștere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica, se va avea in vedere întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu pembrolizumabum 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, in funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă (***indicația 2***) ***se va opri după 12 luni***, în absenţa 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 adulti.
Medici din specialitatea hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică pentru pacientii adolescenti cu varsta de 12 ani si peste.

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

I. lndicații

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

Aceste indicatii 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 sa 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 pembrolizumabum (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumabum).

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 incepe tratamentul cu pembrolizumabum trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum 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 pembrolizumabum 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 şi imagistică (evaluare completă pentru certificarea stadiului afecţiunii).
- Evaluarea criteriilor de inegibilitate 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 pembrolizumabum la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săpămâni, 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 pembrolizumabum 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 functie de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumabum poate fi amânată si administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumabum 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 pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea raspunsului 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 atentie, 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 pembrolizumabum 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. Indicaţii

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 puţin două tratamente anterioare, atunci când TACS nu reprezintă o opțiune de tratament-monoterapie.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaţionale 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 puţin două linii de tratament anterioare

III. Criterii de excludere:

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

IV. Tratament:

Tratamentul cu pembrolizumabum trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experienţă 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 şi administrarea se vor face conform instrucţiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

d) NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Durata tratamentului

Pacienților trebuie să li se administreze pembrolizumabum până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

Modificarea dozei

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

Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului cu pembrolizumabum

Reacţii 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	Insuficienţă suprarenală grad 2 Hipofizită	Se amână tratamentul până când este controlat prin substituție hormonală
	Insuficienţă 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 pembrolizumabum poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, taratamentul trebuie întrerupt definitiv.
	Hipotiroidism	Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de

		substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.
Hepatită	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 ≥ 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 reacţii adverse mediate imun	În funcţie de severitatea şi tipul reacţiei (gradul 2 sau gradul 3) Miocardită gradele 3 sau 4 Encefalită gradele 3 sau 4 Sindrom Guillain-Barré gradele 3 sau 4 Gradul 4 sau recurență de gradul 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1* Se întrerupe definitiv tratamentul Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacţii adverse asociate administrării în perfuzie	Gradele 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul

<u>Notă</u>: gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Terminologia Criteriilor pentru Evenimente Adverse Versiunea 4.0, formulate de Institutul Naţional 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 pembrolizumabum, sau dacă doza zilnică de corticosteroid nu poate fi redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent în interval de 12 săptămâni, tratamentul cu pembrolizumabum trebuie întrerupt definitiv.

Siguranța reluării tratamentului cu pembrolizumabum 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 pembrolizumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacţiilor adverse mediate imun de gradul 4 sau recurente de gradul 3.

La pacienții cu LHc, în cazul toxicității hematologice de gradul 4, administrarea pembrolizumabum 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 şi după terminarea tratamentului:
  - Tratamentul cu pembrolizumabum este asociat cu reacţii adverse mediate imun. Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu deoarece o reacţie adversă la tratament poate apărea în orice moment atât în timpul cât şi după ultima doză de pembrolizumabum.
  - Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

VI. Reacţii adverse

Reacţii adverse mediate imun

- majoritatea reacţiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumabum sunt reversibile și gestionabile prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumabum, administrarea de corticosteroizi şi/sau tratament de susținere
- pot apărea simultan reacţii adverse mediate imun ce afectează mai mult de un aparat sau sistem
- în cazul suspicionării unor reacţii adverse mediate imun, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.
- în funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea de pembrolizumabum trebuie amânată şi trebuie administrați corticosteroizi.
- după ameliorarea până la gradul ≤ 1, trebuie iniţiată întreruperea <u>treptată</u> a corticoterapiei în decurs de 1 lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacţiei 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 pembrolizumabum 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 pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacţii 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.

- *<u>Pneumonită mediată imun</u>*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi 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 pembrolizumabum 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*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi 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 pembrolizumabum trebuie amânată în cazul apariției colitei de gradul 2 sau gradul 3 şi 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 monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei hepatice şi a simptomelor de hepatită (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în orice moment în funcţie de evoluţia clinică)
Trebuie excluse alte cauze.
Trebuie administrați corticosteroizi: doză iniţială 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 pembrolizumabum.

- *Nefrită mediată imun*

Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei 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 pembrolizumabum 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 pembrolizumabum s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv insuficienţă 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.

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

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de insuficienţă suprarenală și hipofizită (inclusiv hipopituitarism) şi trebuie excluse alte cauze.
Pentru tratamentul insuficienței suprarenale trebuie administrați corticosteroizi şi, în funcţie de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală.
În cazul insuficienței suprarenale de gradul 2 sau hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumabum până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală.

Administrarea pembrolizumabum trebuie amânată sau întreruptă în cazul insuficienței suprarenale de gradele 3 sau 4 sau în cazul hipofizitei.
Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumabum 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 şi simptome de diabet zaharat.
Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulina.
Trebuie amânată administrarea pembrolizumabum în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 sau cu cetoacidoză, până la obţinerea controlului metabolic.

- *Tulburări tiroidiene: hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită*

Pot surveni în orice moment pe durata tratamentului.
Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei tiroidiene şi a semnelor şi simptomelor clinice de tulburări tiroidiene (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în orice moment în funcţie de evoluţia 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 pembrolizumabum 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 pembrolizumabum poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei.
În caz contrar, tratamentul trebuie intrerupt.

Reacţii adverse cutanate mediate imun
Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea reacţiilor cutanate severe și trebuie excluse alte cauze.
În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea pembrolizumabum 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 pembrolizumabum trebuie amânată și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament.
În cazul în care se confirmă apariția SSJ sau NET, administrarea pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv.
Se recomandă precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea pembrolizumabum la un pacient care a prezentat anterior o reacţie adversă cutanată severă sau ameninţătoare de viaţă cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

Alte reacţii 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 pembrolizumabum trebuie amânată în cazul evenimentelor de gradul 2 sau gradul 3 și trebuie administrați corticosteroizi.
Administrarea pembrolizumabum 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 pembrolizumabum 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 pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv.

Reacții adverse legate de transplant
Complicații ale transplantului alogen de celule stem hematopoietice (TCSH alogen)

a. <u>TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumabum</u>

Cazuri de boală grefă 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 pembrolizumabum.
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. <u>TCSH alogen înaintea tratamentului cu pembrolizumabum</u>

La pacienții cu TCSH alogen în antecedente, a fost raportată apariția BGcG acută, inclusiv a cazurilor letale de BGcG, după tratamentul cu pembrolizumabum.
Pacienții care au prezentat BGcG după procedura de transplant pot prezenta un risc crescut de apariție a BGcG după tratamentul cu pembrolizumabum.
La pacienții cu TCSH alogen în antecedente, trebuie luat în considerare beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum comparativ cu riscul posibil de apariție a BGcG.

- Pentru subiecții cu LHc recidivat sau refractar, datele clinice privind utilizarea pembrolizumabum 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 pembrolizumabum poate fi utilizat la acești pacienți în condițiile unei conduite medicale adecvate.

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

VII. Atenţionări şi precauţii

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

Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumabum pot fi utilizați corticosteroizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacţiilor adverse mediate imun.
De asemenea, corticosteroizii pot fi utilizați ca premedicație, atunci când pembrolizumabum 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 pembrolizumabum şi timp de cel puţin 4 luni după administrarea ultimei doze de pembrolizumabum.

- ***Sarcina.*** Nu există date privind utilizarea pembrolizumabum la femei gravide; fiind o IgG4, pembrolizumabum are potențialul de a fi transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Pembrolizumabum nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pembrolizumabum.

- ***Alăptarea.*** Nu se cunoaşte dacă pembrolizumabum 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 pembrolizumabum trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum pentru mamă.
- ***Capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.***

  Pembrolizumabum are o influenţă minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. La unii pacienţi, s-a raportat apariţia amețelii și fatigabilității după administrarea pembrolizumabum.

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. Indicaţie

Pembrolizumabum 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 şi gâtului, metastatic sau recurent nerezecabil, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, *Combined positive score*) ≥ 1.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, etc) se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienţi 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-modala inițială*** – chimio-radioterapie cu sau fără tratament chirurgical).

- Expresie tumorala ***PD-L1*** cu un ***CPS ≥ 1***.

- Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumabum (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva in urma tratamentului cu pembrolizumabum)

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

- Sarcina si 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 pembrolizumabum poate fi utilizat la acești pacienți, daca medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat in detaliu.***

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică şi 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 funcţie de decizia medicului curant

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumabum 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***.

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).

Pembrolizumabum va fi administrat până la ***progresia bolii*** sau până la ***apariţia toxicităţii inacceptabile***. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La

pacienţii stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuareatratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situaţii, 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 pembrolizumabum ***poate fi amânată*** și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumabum ***poate fi reluată*** în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumabum 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 pacienţi:

Insuficienţă renală

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumabum între pacienţii cu insuficienţă renală ușoară sau moderată și cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficienţă hepatică

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumabum între pacienţii cu insuficienţă hepatică ușoară și cei cu funcţie hepatică normală. Pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă 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 şi 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 cate ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.
- Evaluare biologică: în funcţie 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 simptomatica, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere

posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. In astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 4 - 12 săptămâni si numai daca exista o noua creștere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica, se va avea in vedere întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu pembrolizumabum 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, in 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

1. Pembrolizumabum 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.

2. Pembrolizumabum este indicat în monoterapie pentru pacienții adulți cu cancer colorectal nerezecabil sau 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*), după administrarea anterioară a tratamentului asociat pe bază de fluoropirimidine.

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:

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

Indicația 2:

- Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani
- Pacienţi cu diagnostic confirmat histologic de cancer colorectal nerezecabil sau 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
- Pacienții la care a fost administrat anterior pembrolizumabum (din alte surse financiare) pentru aceasta indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumabum), 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 incepe tratamentul cu pembrolizumabum, trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum 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 pembrolizumabum 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 pembrolizumabum la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săpămâni, 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 pembrolizumabum 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 functie de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumabum poate fi amânată si administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad $\leq$ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la $\leq$ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumabum 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 pembrolizumabum 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 pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8-12 saptamani) 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 functie 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 Pembrolizumabum 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.

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.
Pembrolizumabum 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 vârsta ≥ 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 pembrolizumabum (din alte surse financiare) pentru această indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boala progresiva în urma tratamentului cu pembrolizumabum) 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 incepe tratamentul cu pembrolizumabum trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum pentru mamă.

În cazul următoarelor situaţii: metastaze active la nivelul SNC, status de performanţă ECOG > 2, infecţie HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstiţială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alţi anticorpi monoclonali, pacienţii cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienţii cu infecţii active, după o evaluare atentă a riscului potenţial crescut, tratamentul cu pembrolizumabum poate fi utilizat la aceşti pacienţi, daca medicul curant considera ca beneficiile depăşesc riscurile potenţiale iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

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 pembrolizumabum la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săpămâni, 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 pembrolizumabum 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 creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumabum poate fi amânată şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacţiei adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii 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 pembrolizumabum 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 pacienţi

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă..

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă 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 investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcţie 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 pembrolizumabum 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.

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

I. Indicaţii

1. În asociere cu chimioterapie ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant după o intervenție chirurgicală, pentru tratamentul adulţilor 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 adulţi 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: pacienti 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 pembrolizumabum (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 pembrolizumabum), 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 incepe tratamentul cu pembrolizumabum trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum 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 pembrolizumabum 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 si 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 pembrolizumabum 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.

Pacienţilor trebuie să li se administreze Pembrolizumabum până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile pentru tratamentul de primă linie în asociere cu chimioterapia. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creşterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienţii stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la

confirmarea, ulterioara, a progresiei bolii. În aceste situaţii, repetarea examenelor imagistice va fi efectuata cat mai devreme posibil (intre 1-3 luni), pentru confirmarea / infirmarea progresiei bolii.

Pentru tratamentul neoadjuvant și adjuvant al TNBC, pacienții trebuie tratați cu pembrolizumabum 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 apariţia toxicităţii inacceptabile, urmat de tratament adjuvant cu pembrolizumabum 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 apariţia toxicităţii inacceptabile..

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

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumabum poate fi amânată şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacţiei adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii 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 pembrolizumabum 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 pacienţi:

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficienţă hepatica

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea raspunsului 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 pembrolizumabum 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.

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

I. Indicații

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

2. Pembrolizumabum în asociere cu axitinib este indicat în tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți.

Aceste indicatii 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

Indicaţia 1:

- 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 rezecției 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 rezecția completă a leziunilor primare și metastatice.
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Pacienți la care a fost administrat anterior pembrolizumabum (din alte surse financiare) pentru această indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumabum) pot beneficia de continuarea tratamentului.

Indicaţia 2:

- Adulți cu vârsta de 18 ani și peste.
- Carcinom renal cu sau fără caracteristici sarcomatoide, avansat sau metastatic care nu au fost tratați anterior pentru stadiul avansat/metastatic (prima linie de tratament).
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină.
- Pentru indicaţia 1 – 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 pembrolizumabum trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum 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 pembrolizumabum 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:

1. **Indicaţia 1:**

- 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).

2. **Indicaţia 2:**

- Evaluarea clinică și imagistică pentru diagnosticul de stadiu avansat/metastatic.
- Confirmarea histologică 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 pembrolizumabum la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săpămâni, 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, pembrolizumabum trebuie administrat până la recurența bolii, apariţia toxicităţii inacceptabile sau pentru o durată de până la un (1) an.

Pentru pacienții cu RCC tratați cu pembrolizumabum în asociere cu axitinib, vezi RCP referitor la administrarea axitinib. Când este utilizat în asociere cu pembrolizumabum, pot fi luate în considerare creșteri ale dozei de axitinib peste doza inițială de 5 mg la intervale de șase săptămâni sau mai lungi.

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

La administrarea pembrolizumabum în asociere cu axitinib la pacienți cu RCC avansat, au fost raportate frecvențe ale valorilor crescute de gradele 3 și 4 ale ALT și AST mai mari decât cele preconizate. Valorile enzimelor hepatice trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului și periodic în timpul tratamentului. Monitorizarea mai frecventă a valorilor enzimelor hepatice comparativ cu cazul utilizării medicamentelor în monoterapie poate fi luată în considerare. Trebuie urmate ghidurile de abordare terapeutică pentru ambele medicamente. În cazul valorilor crescute ale enzimelor hepatice, la pacienții cu RCC tratați cu pembrolizumabum în asociere cu axitinib:

- Dacă ALT sau AST ≥ 3 ori LSVN dar < 10 ori LSVN fără ca simultan bilirubina totală ≥ 2 ori LSVN, atât administrarea pembrolizumabum cât și a axitinib trebuie amânate până când aceste reacții adverse se ameliorează la gradele 0-1. Poate fi luat în considerare tratamentul cu corticosteroizi. Pot fi luate în considerare reluarea tratamentului cu un singur medicament sau reluarea secvențială a tratamentului cu ambele medicamente, după ameliorare. În cazul reluării tratamentului cu axitinib, scăderea dozei conform RCP axitinib poate fi luată în considerare.
- Dacă ALT sau AST ≥ 10 ori LSVN sau > 3 ori LSVN simultan cu bilirubina totală ≥ 2 ori LSVN, atât administrarea pembrolizumabum cât și a axitinib trebuie întrerupte definitiv și poate fi luat în considerare tratamentul cu corticosteroizi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă 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 investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcţie 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 intrerupere 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 pembrolizumabum 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.

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

I. lndicații

1. Pembrolizumabum 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 adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS (Combined Positive Score) ≥ 10.

2. Pembrolizumabum este indicat în asociere cu chimioterapie care conţine fluoropirimidină și săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10.

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

II. Criterii de includere

- 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 sa 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 pembrolizumabum (din alte surse financiare) pentru oricare din aceste indicatii, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumabum), 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 incepe tratamentul cu pembrolizumabum trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum 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 pembrolizumabum 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-terapeutica:

- Evaluarea clinică și imagistică pentru determinarea stadiului avansat-metastatic al cancerului esofagian sau de joncțiune gastro-esofagienă.
- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Determinarea expresiei PD-L1 pentru ambele indicații
- Determinarea expresiei HER2 pentru indicatia 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 pembrolizumabum la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săpămâni, 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 pembrolizumabum 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 functie de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumabum poate fi amânată si administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad $\leq$ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la $\leq$ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumabum 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 pembrolizumabum 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 pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficiența hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă 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 investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).

- Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

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

VII. Criterii de intrerupere 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 pembrolizumabum 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.

<u>11. CARCINOM GASTRIC Și JONCȚIUNE GASTRO-ESOFAGIANĂ</u> (face obiectul unui contract cost volum)

I. lndicație

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

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 96 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Adulți cu vârsta de 18 ani sau peste.

- Adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2 negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic (stabilit imagistic și clinic), cu expresie PD-L1 cu un CPS ≥ 10.
- Sunt eligibili și pacienții care au recidivat la peste 6 luni de la încheierea tratamentul neoadjuvant/adjuvant.
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea sa 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 pembrolizumabum (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumabum), pot beneficia de continuarea tratamentului.

III. Criterii de excludere

- Carcinom scuamos sau nediferentiat.
- Expresie PD-L1 cu un CPS < 10.
- HER2 pozitiv.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină.
- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu incepe tratamentul cu pembrolizumabum trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum 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 pembrolizumabum 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 gastric sau de joncțiune gastro-esofagienă.
- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Determinarea expresiei PD-L1.
- Determinarea expresiei HER2.

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

Durata tratamentului cu săruri de platină poate fi limitată la 6 cicluri. Pembrolizumabum se administrează înainte de chimioterapie în Ziua 1 a fiecărui ciclu.
Tratamentul cu pembrolizumabum și chimioterapie continuă până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. 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.
Atunci când pembrolizumabum este administrat în asociere cu chimioterapia, se va consulta RCP pentru componentele respective ale tratamentului asociat, înainte de inițierea tratamentului.

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 functie de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumabum poate fi amânată si administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad $\leq$ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la $\leq$ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumabum 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 pembrolizumabum 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 pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.
Insuficiența hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă 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 investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

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

VII. Criterii de intrerupere 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 pembrolizumabum 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.

12. CARCINOM ENDOMETRIAL (face obiectul unui contract cost volum)

I. lndicație

Pembrolizumabum este indicat în asociere cu carboplatină și paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al carcinomului endometrial primar avansat sau recurent, la adulți care sunt eligibili pentru tratament sistemic.
Această indicație se codifică la prescriere prin codul 128 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Adulți cu vârsta de 18 ani sau peste.

- Carcinom endometrial primar avansat sau recurent.
- Sunt eligibili pacienții cu următoarele tipuri histologice: adenocarcinom endometrioid, adenocarcinom seros, carcinom dediferențiat/nediferențiat, adenocarcinom cu celule clare, carcinom epitelial mixt, adenocarcinom NOS.
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea sa 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 pembrolizumabum (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumabum), 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 incepe tratamentul cu pembrolizumabum trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum 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 pembrolizumabum 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 carcinomului endometrial primar avansat sau recurrent.
- 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 pembrolizumabum la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săpămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.
Durata tratamentului cu săruri de platină poate fi limitată la 6 cicluri. Pembrolizumabum se administrează înainte de chimioterapie în Ziua 1 a fiecărui ciclu.

Tratamentul cu pembrolizumabum și chimioterapie continuă până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. 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.
Atunci când pembrolizumabum este administrat în asociere cu chimioterapia, se va consulta RCP pentru componentele respective ale tratamentului asociat, înainte de inițierea tratamentului.

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 functie de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumabum poate fi amânată si administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad $\leq$ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la $\leq$ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumabum 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 pembrolizumabum 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 pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă 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 investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

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

VII. Criterii de intrerupere 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 pembrolizumabum 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.”