”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 153, cod (L01XC28): DCI DURVALUMABUM

1. CANCERUL BRONHOPULMONAR ALTUL DECAT CEL CU CELULE MICI

I. Indicații terapeutice (fac obiectul unui contract cost volum):

1. Durvalumabum în monoterapie este indicat în tratamentul cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) **local avansat (stadiul 3), inoperabil**, pentru pacienți adulți ale căror tumori exprimă **PD-L1 la ≥ 1%** dintre celulele tumorale și a căror **boală nu a progresat după radio-chimioterapie** cu compuși pe bază de platina

2. Durvalumabum în asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină ca tratament neoadjuvant, urmat de Durvalumabum în monoterapie ca tratament adjuvant, este indicat în tratamentul NSCLC operabil, pentru pacienți adulți cu risc crescut de recidivă și fără mutații EGFR sau fără rearanjare specifică la nivelul genei care codifică enzima ALK

*Aceste indicații se codifica la prescriere prin **codul 111** (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

II. Criterii de includere:

INDICAȚIA 1:

1. Vârstă peste 18 ani
2. Status de performanta ECOG 0-2
3. Pacienți diagnosticați cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat (stadiul 3), inoperabil, confirmat histopatologic, cu expresie PD-L1 la ≥ 1% (confirmata printr-un test validat), a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină

INDICAȚIA 2:

1. Vârsta peste 18 ani
2. Status de performanță ECOG 0-2
3. În asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină ca tratament neoadjuvant, apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant, pentru pacienții NSCLC rezecabil care prezintă risc crescut de recidivă – stadiile IIA-IIIB (N2), conform AJCC v.8.0.

Notă: pentru Durvalumabum în neoadjuvanță/adjuvanță – se recomandă înainte de inițierea tratamentului testarea mutațiilor activatoare EGFR și rearanjărilor ALK la pacienții cu adenocarcinom și carcinom scuamos nefumători sau care nu mai fumează de mult timp. Radioterapia post-operatorie este permisă și trebuie inițiată în următoarele 8 săptămâni după intervenția chirurgicală, iar tratamentul adjuvant cu Durvalumabum trebuie inițiat în următoarele 3 săptămâni după finalizarea radioterapiei post-operatorii.
Pot beneficia de coninuarea tratamentului cu Durvalumabum pacienții cu aceasta indicație, care au primit anterior Durvalumabum, din surse de finanțare diferite de Programul National de Oncologie si nu au existat motive medicale întemeiate (lipsa beneficiului clinic sau progresia bolii reconfirmata imagistic) de întrerupere a acestui tratament.

III. Criterii de excludere – pentru ambele indicații:

1. sarcină/alăptare
2. hipersensibilitate la substanța(ele) active(e) sau la oricare dintre excipienți
3. insuficienta renală severă
4. pacienți cu afecțiuni autoimune active*
5. istoric de imunodeficiență*
6. istoric de reacții adverse severe mediate imun*
7. afecțiuni medicale care necesită imunosupresie, cu excepția dozei fiziologice de corticoterapie sistemica (maxim echivalent a 10mg prednison zilnic)*
8. tuberculoză activă, hepatită B sau C, infecție HIV, pacienți care au fost vaccinați cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile înainte sau după inițierea tratamentului cu Durvalumabum.*

** **Nota**: pentru criteriile 4 – 8, Durvalumabum poate fi utilizat numai dacă, după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc, pentru fiecare caz în parte, medicul curant va considera că beneficiile depășesc riscurile.*

IV. Tratament

INDICAȚIA 1:

1. Evaluare pre-terapeutică (înainte de efectuarea chimioterapiei și radioterapiei)

- Confirmarea histopatologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare (stadiul 3 inoperabil) anterior chimio-radioterapiei (planul de investigații va fi decis de către medicul curant)
- Evaluare biologica – adaptat la fiecare pacient în parte, in funcție de decizia medicului curant

2. Evaluare înainte de terapia de consolidare / întreținere cu Durvalumabum

In vederea inițierii tratamentului cu Durvalumabum, după radioterapie se va efectua o evaluare a extensiei reale a afecțiunii la acel moment, conform practicii curente, pentru confirmarea statusului bolii, care trebuie să fie fără semne/suspiciune de progresie (remisiune completă, remisiune parțială, boală stabilizată).

- In cazul evaluărilor imagistice se va lua in considerare posibilitatea apariției ***unui proces inflamator post-radioterapie*** la nivelul parenchimului pulmonar (pneumonita radică).
- In aceste cazuri, evaluările imagistice trebuie interpretate cu atenție, având in vedere posibilitatea apariției unei ***false progresii de boala***. In astfel de cazuri, se poate repeta evaluarea imagistica, după începerea tratamentului cu Durvalumabum.

3. Doza

Doza recomandată de Durvalumabum este **10 mg/kg,** administrată sub formă de ***perfuzie intravenoasă timp de 60 de minute*** o dată la interval de ***2 săptămâni sau 1.500mg la interval de 4 saptamani. Pacienții cu o greutate corporală de cel mult 30 kg trebuie sa primească o doză calculată în funcție de greutate, echivalentă cu DURVALUMABUM 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sau 20 mg/kg la fiecare 4 săptămâni ca monoterapie, până la creșterea greutății peste 30 kg.***

Durata tratamentului: până la ***progresia bolii*** sau ***toxicitate*** inacceptabilă, sau ***maximum 12 luni***.

INDICAȚIA 2:

1. Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histopatologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare – stadiile IIA-IIIB (N2) cu risc crescut de recurență)
- Evaluare biologică – adaptat la fiecare pacient în parte în funcție de decizia medicului curant

2. Doza

Pentru tratamentul neoadjuvant și adjuvant al NSCLC rezecabil, pacienții trebuie tratați cu Durvalumabum neoadjuvant 1.500 mg în asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină la intervale de 3 săptămâni, până la 4 cicluri înainte de intervenția chirurgicală, urmat de tratamentul adjuvant cu Durvalumabum 1.500 mg în monoterapie la intervale de 4 săptămâni. La pacienții cu NSCLC operabil cu o greutate corporală de 30 kg sau mai puțin trebuie administrată o doză de DURVALUMABUM stabilită în funcție de greutate, de 20 mg/kg. În asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină la intervale de 3 săptămâni (21 zile) înainte de intervenția chirurgicală în doză de 20 mg/kg, urmat de 20 mg/kg în monoterapie la intervale de 4 săptămâni după intervenția chirurgicală, până când greutatea este mai mare de 30 kg.

3. Durata tratamentului

- Faza neo-adjuvantă: pentru 4 cicluri sau până la progresia bolii, care împiedică realizarea unei intervenții chirurgicale definitive sau toxicitate inacceptabilă
- Faza adjuvantă: până la apariția recidivei, toxicitate inacceptabilă sau pentru maxim 12 cicluri după intervenția chirurgicală

Modificarea dozei – ambele indicații

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate (efecte secundare importante, severe).
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse si de tipul acesteia (mediată sau non-mediată imun), administrarea Durvalumabum trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapia.
- După întrerupere, administrarea Durvalumabum poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤1 și doza de corticosteroid a fost redusă la ≤10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4.

V. Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de dDurvalumabum la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe (CrCl 15 – 29 ml/minut) asupra farmacocineticii Durvalumabum.

Insuficiență hepatică

Datele despre pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă sunt limitate. Datorită implicării minore a proceselor hepatice în clearance-ul Durvalumabum, nu se recomandă ajustarea dozei de

Durvalumabum la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece nu este de așteptat nicio diferență de expunere

VI. Monitorizare

Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice, în funcție de planul efectuat de către medicul curant:

- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă și se recomandă consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Tratamentul cu Durvalumabum poate determina reacții adverse mediate imun, care necesita o evaluare adecvata pentru confirmarea etiologiei imune sau excluderea cauzelor alternative, stabilirea severității precum și a atitudinii terapeutice.

Reacție adversă	**Severitate**[a]	**Modificarea tratamentului cu Durvalumabum**	**Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva**
Pneumonită mediată imun/ boală pulmonară interstițială	Grad 2	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	Prednison 1-4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
Hepatită mediată imun	Grad 2 cu ALT sau AST >3-5 x LSN și/sau bilirubină totală >1,5-3 x LSN	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 cu AST sau ALT >5-≤8 x LSN sau bilirubină totală >3-≤5x LSN		
	Grad 3 cu AST sau ALT >8 x LSN sau bilirubină totală >5 x LSN	Se întrerupe definitiv administrarea	
	ALT sau AST >3 x LSN și bilirubină totală >2 x LSN fără altă cauză		
Colită sau diaree mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Hipertiroidism mediat imun, tiroidită	Grad 2-4	Se amână administrarea până la obținerea stabilizării clinice	Tratament simptomatic, vezi pct. 4.8

Reacție adversă	**Severitate**[a]	**Modificarea tratamentului cu Durvalumabum**	**Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva**
Hipotiroidism mediat imun	Grad 2-4	Fără modificări	Inițiați terapia de substituție cu hormoni tiroidieni așa cum este indicat clinic
Insuficiență corticosuprarenaliană sau hipofizită / hipopituitarism mediat imun	Grad 2-4	Se amână administrarea până la obținerea stabilizării clinice	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei și terapie de substituție hormonală așa cum este indicat clinic
Diabet zaharat de tip 1 mediat imun	Grad 2-4	Fără modificări	Inițiați tratamentul cu insulină așa cum este indicat clinic
Nefrită mediată imun	Grad 2 cu creatinină serică >1,5-3x LSN sau valoarea inițială	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 cu creatinină serică >3x valoarea inițială sau >3-6xLSN; Grad 4 cu creatinină serică >6xLSN	Se întrerupe definitiv administrarea	
Dermatită sau eritem cutanat trazitoriu mediat imun (inclusiv pemfigoid)	Grad 2, pentru >1 săptămână	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3		
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Miocardită mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea[b]	Inițiați tratament cu prednison 2-4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4, sau orice grad cu biopsie pozitivă	Se întrerupe definitiv administrarea	
Miozită/polimiozită mediată imun	Grad 2 sau 3	Se amână administrarea[c]	Inițiați tratament cu prednison 1-4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Reacții asociate administrării în perfuzie	Grad 1 sau 2	Întrerupere sau reducerea ratei perfuziei	Se poate lua în considerare pre-medicație ca profilaxie a reacțiilor ulterioare asociate administrării în perfuzie
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Infecții	Grad 3 sau 4	Se amână administrarea până la stabilizare clinică.	
Alte reacții adverse mediate imun	Grad 3	Se amână administrarea[d]	Considerați o doză inițială de prednison 1 mg/kg/zi până la 4 mg/kg/zi, urmată de reducere treptată a dozei
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	

[a] Terminologia criteriilor pentru reacții adverse (CTCAE) versiunea 4.03. ALT: alanin aminotransferaza; AST: aspartat aminotransferaza; LSN: limita superioară normală.

[b] Dacă nu apare o îmbunătățire în decurs de 3 până la 5 zile, în ciuda administrării corticosteroizilor, începeți prompt terapie imunosupresoare suplimentară. La rezoluție (gradul 0), reducerea treptată a dozei de corticosteroid trebuie inițiată și continuată cel puțin o lună, după care Durvalumabum poate fi reluat pe baza unei evaluări clinice.

[c] Opriți definitiv administrarea Durvalumabum dacă reacția adversă nu se ameliorează la ≤ gradul 1 în decurs de 30 de zile sau dacă există semne de insuficiență respiratorie.

[d] Pentru miastenia gravis, dacă există semne de slăbiciune musculară sau insuficiență respiratorie, administrarea Durvalumabum trebuie întreruptă definitiv.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic
- Toxicitate inacceptabilă
- După un tratament de maximum 12 luni în cazul indicației I
- După un tratament de maximum 12 cicluri în cazul tratamentului adjuvant – indicația II
- Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a ***falsei progresii de boală***, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se recomandă continuarea tratamentului pentru pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii până când progresia bolii este confirmată.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

2. CANCER BRONHOPULMONAR CU CELULE MICI

I. Indicații terapeutice (fac obiectul unui contract cost volum):

1. Durvalumabum administrat in asociere cu etopozid și sare de platina (carboplatin sau cisplatin) este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienții adulți cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul avansat (extensiv) - ES-SCLC: „extensive-stage small cell lung cancer”.
2. Durvalumabum administrat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule mici în stadiul limitat (LS-SCLC), a căror boală nu a progresat după chimio-radioterapie cu compuși pe bază de platină.

*Aceste indicații se codifica la prescriere prin **codul 114** (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

II. Criterii de includere:

INDICAȚIA 1:

- Vârstă peste 18 ani
- Indice al statusului de performanta ECOG 0-2
- Pacienți adulți, diagnosticați cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul extensiv (ES-SCLC), netratați anterior (necesita confirmare histologica a bolii si imagistica a stadiului avansat); pot fi incluși in tratament pacienți care au fost diagnosticați cu metastaze cerebrale asimptomatice sau care au fost tratate.

- Pot beneficia de acest protocol pacienții tratați pentru stadiu incipient (limitat) de boala si care au încheiat tratamentul adjuvant cu cel puțin 6 luni anterior diagnosticului recurentei bolii.

INDICAȚIA 2:

1. Vârstă peste 18 ani
2. Indice al statusului de performanta ECOG 0-2
3. Pacienți adulți, diagnosticați cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul limitat (LS-SCLC), care nu a progresat după chimio-radioterapie cu compuși pe bază de platină.

Nota: pot beneficia de Durvalumabum pacienții cu aceasta indicație, care au primit anterior Durvalumabum, din surse de finanțare diferite de Programul National de Oncologie si nu au existat motive medicale întemeiate (lipsa beneficiului clinic sau progresia bolii reconfirmata imagistic) de întrerupere a acestui tratament.

III. Criterii de excludere:

1. Sarcina /alăptare
2. Hipersensibilitate la substanța(ele) active(e) sau la oricare dintre excipienți

Contraindicații relative*:

1. pacienții cu istoric de radioterapie a toracelui –(doar pentru indicația 1)
2. pacienți cu afecțiuni autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior, inclusiv sindrom paraneoplazic (SNP)
3. pacienții cu istoric de imunodeficiențe primare active
4. istoric de reacții adverse severe mediate imun
5. tratament imunosupresor într-un interval de 14 zile înaintea primei doze de tratament, cu excepția corticoterapiei in doza echivalenta 10 mg prednisone zilnic
6. tuberculoză activă sau hepatită B, C sau infecție HIV sau pacienți care au fost vaccinați cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile, înainte sau după inițierea tratamentului cu Durvalumabum

*Nota: pentru situațiile 1-6, in absența datelor, Durvalumabum trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc în fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Confirmarea histopatologica a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare
- Evaluare biologica: in funcție de decizia medicului curant

<u>Doza si mod de administrare</u>

INDICAȚIA 1:

Doza recomandată de Durvalumabum este 1500 mg în combinație cu chimioterapia, la fiecare 3 săptămâni pentru 4 cicluri, după care Durvalumabum 1500 mg la intervale de 4 săptămâni, în monoterapie.

Pacienții cu greutate corporală ≤30 kg trebuie să primească o doză în funcție de greutate, echivalentă cu Durvalumabum 20 mg/kg în combinație cu chimioterapia, pentru 4 cicluri, urmat de Durvalumabum 20 mg/kg la intervale de 4 săptămâni, în monoterapie, până când greutatea corporală crește >30 kg.

Durvalumabum se administrează în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră.

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, daca progresia imagistica nu este însoțită de deteriorare clinica si/sau pacientul continua sa aibă beneficiu clinic.

INDICAȚIA 2:
Doza recomandată de Durvalumabum este 1500 mg o dată la 4 săptămânia până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau o perioadă maximă de 24 luni.

Modificarea dozei

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse si de tipul acesteia (mediata/ ne-mediata imun), administrarea Durvalumabum trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi/ alt tratament in funcție de tipul efectului secundar.
- După întrerupere, administrarea Durvalumabum poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤1 și doza de corticosteroid a fost redusă la ≤10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 sau in cazul reacțiilor adverse ne-mediate imun de grad 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, in baza unui raport risc-beneficiu).

V. Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de Durvalumabum la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe (CrCl 15 – 29 ml/minut) asupra farmacocineticii Durvalumabum.

Insuficiență hepatică

Datele despre pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă sunt limitate. Datorită implicării minore a proceselor hepatice în clearance-ul Durvalumabum, nu se recomandă ajustarea dozei de Durvalumabum la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece nu este de așteptat nicio diferență de expunere

VI. Monitorizare

Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice.

- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.
- Evaluare biologica: in funcție de decizia medicului curant

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) in absenta beneficiului clinic; tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant si cu acceptul pacientului, daca progresia imagistica nu este însoțită de deteriorare clinica si/sau pacientul continua sa aibă beneficiu clinic

a. Toxicitate inacceptabilă
b. Tratamentul cu Durvalumabum trebuie oprit definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 sau al reacțiilor adverse ne-mediate imun, de gradul 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, in baza unui raport risc-beneficiu).
c. Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

3. <u>CARCINOM DE TRACT BILIAR</u>

I. Indicația terapeutica (includere necondiționată)

Durvalumabum administrat concomitent cu gemcitabină și cisplatină este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu carcinom de tract biliar (biliary tract cancer, BTC) nerezecabil sau în stadiu metastazat.

*Această indicație se codifica la prescriere prin **codul 102** (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boala).*

II. Criterii de includere:

1. Vârstă peste 18 ani.
2. Carcinom de tract biliar avansat sau metastatic, nerezecabil, confirmat histologic, inclusiv colangiocarcinom (intrahepatic sau extrahepatic) și carcinom al vezicii biliare.
3. Pacientii cu boală recurentă la peste 6 luni după finalizarea terapiei adjuvante (chimioterapie și/sau radioterapie) sunt eligibili.
4. Status de performanță ECOG 0 sau 1.

Nota: pot beneficia de continuarea tratamentului cu Durvalumabum pacienții cu aceasta indicație, care au primit anterior Durvalumabum, din surse de finanțare diferite de Programul National de Oncologie si nu au existat motive medicale întemeiate (lipsa beneficiului clinic sau progresia bolii reconfirmata imagistic) de întrerupere a acestui tratament.

III. Criterii de excludere:

1. Sarcina /alăptare
2. Hipersensibilitate la substanța(ele) active(e) sau la oricare dintre excipienți

Contraindicații relative*:

1. pacienți cu afecțiuni autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior, inclusiv sindrom paraneoplazic (SNP)
2. pacienții cu istoric de imunodeficiențe primare active
3. istoric de reacții adverse severe mediate imun

4. tratament imunosupresor într-un interval de 14 zile înaintea primei doze de tratament, cu excepția corticoterapiei in doza echivalenta 10 mg prednisone zilnic
5. tuberculoză activă sau hepatită B, C sau infecție HIV sau pacienți care au fost vaccinați cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile, înainte sau după inițierea tratamentului cu Durvalumabum

*Nota : pentru situațiile 1-5, in absența datelor, Durvalumabum trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc în fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Confirmarea histopatologica a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare (carcinom de tract biliar avansat sau metastatic, nerezecabil)
- Evaluare biologică: in funcție de decizia medicului curant

Doza si mod de administrare

Doza recomandată de Durvalumabum este 1500 mg în combinație cu chimioterapia, la fiecare 3 săptămâni până la 8 cicluri, urmat de Durvalumabum 1500 mg o dată la intervale de 4 săptămâni în monoterapie.

Pacienții cu greutate corporală ≤36 kg trebuie să primească o doză în funcție de greutate, echivalentă cu Durvalumabum 20 mg/kg în combinație cu chimioterapia, la intervale de 3 săptămâni până la 8 cicluri, urmat de Durvalumabum 20 mg/kg la intervale de 4 săptămâni, în monoterapie, până când greutatea corporală crește >36 kg.

Durvalumabum se administrează în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră.

Când Durvalumabum este administrat în asociere cu chimioterapie, se administrează Durvalumabum înainte de chimioterapie în aceeași zi.

Pentru medicamentele care se administrează concomitent (gemcitabină și cisplatină), consultați RCP pentru modul de administrare.

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, daca progresia imagistica nu este însoțită de deteriorare clinica si/sau pacientul continua sa aibă beneficiu clinic.

Modificarea dozei

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse si de tipul acesteia (mediata/ ne-mediata imun), administrarea Durvalumabum trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi/ alt tratament in funcție de tipul efectului secundar.

- După întrerupere, administrarea Durvalumabum poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤1 și doza de corticosteroid a fost redusă la ≤10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 sau in cazul reacțiilor adverse ne-mediate imun de grad 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, in baza unui raport risc-beneficiu).

V. Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de Durvalumabum la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe (CrCl 15 – 29 ml/minut) asupra farmacocineticii Durvalumabum.

Insuficiență hepatică

Datele despre pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă sunt limitate. Datorită implicării minore a proceselor hepatice în clearance-ul Durvalumabum, nu se recomandă ajustarea dozei de Durvalumabum la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece nu este de așteptat nicio diferență de expunere

VI. Monitorizare

Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice.

- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.
- Evaluare biologica: in funcție de decizia medicului curant

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) in absenta beneficiului clinic; tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant si cu acceptul pacientului, daca progresia imagistica nu este însoțită de deteriorare clinica si/sau pacientul continua sa aibă beneficiu clinic
- Toxicitate inacceptabilă
- Tratamentul cu Durvalumabum trebuie oprit definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 sau al reacțiilor adverse ne-mediate imun, de gradul 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, in baza unui raport risc-beneficiu)
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

4. <u>CANCER ENDOMETRIAL</u>

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

Durvalumabum în asociere cu carboplatină și paclitaxel este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacientele adulte cu cancer endometrial primar în stadiu avansat sau recidivat care sunt eligibile pentru tratament sistemic, urmat de tratament de întreținere cu:

- Durvalumabum în monoterapie pentru cancer endometrial cu deficiență de reparare a erorilor apărute în timpul replicării ADN-ului (mismatch repair deficient, dMMR).

*Această indicație se codifica la prescriere prin **codul 128** (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boala).*

II. Criterii de includere:

- Vârstă peste 18 ani.
- Carcinom endometrial (toate histologiile), inclusiv carcinosarcom, în stadiul avansat (stadiul III cu boala reziduală postoperator și stadiul IV) sau recidivat.
- Sunt eligibile și pacientele cu boală recurentă care au efectuat tratament adjuvant și care au încheiat adjuvanţa de cel puțin 12 luni.
- Status de performanță ECOG 0 sau 1.
- Pacientele cu cancer endometrial trebuie evaluate pentru tratament pe baza statusului tumoral MMR, confirmat printr-un test validat.

Nota: pot beneficia de continuarea tratamentului cu Durvalumabum pacienții cu aceasta indicație, care au primit anterior Durvalumabum, din surse de finanțare diferite de Programul National de Oncologie si nu au existat motive medicale întemeiate (lipsa beneficiului clinic sau progresia bolii reconfirmata imagistic) de întrerupere a acestui tratament.

III. Criterii de excludere:

- Sarcoame uterine
- Sarcina /alăptare
- Hipersensibilitate la substanța(ele) active(e) sau la oricare dintre excipienți
- Carcinom endometrial fără modificările ale statusului tumoral MMR/mismatch repair proficient (pMMR)

Contraindicații relative*:

- pacienți cu afecțiuni autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior, inclusiv sindrom paraneoplazic (SNP)
- pacienții cu istoric de imunodeficiențe primare active
- istoric de reacții adverse severe mediate imun
- tratament imunosupresor într-un interval de 14 zile înaintea primei doze de tratament, cu excepția corticoterapiei in doza echivalenta 10 mg prednisone zilnic
- tuberculoză activă sau hepatită B, C sau infecție HIV sau pacienți care au fost vaccinați cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile, înainte sau după inițierea tratamentului cu Durvalumabum

*Nota : pentru situațiile 1-5, in absența datelor, Durvalumabum trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc în fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Confirmarea histopatologica a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare
- Evaluare biologică: in funcție de decizia medicului curant

Doza si mod de administrare

Doza recomandată de Durvalumabum este de 1120 mg în asociere cu carboplatină și paclitaxel o dată la intervale de 3 săptămâni (21 de zile) timp de minim 4 până la 6 cicluri, urmat de Durvalumabum în monoterapie 1500 mg o dată la intervale de 4 săptămâni (pentru paciente cu dMMR).

Pacientelor cu cancer endometrial cu greutate corporală de 30 kg sau mai puțin trebuie să li se administreze în timpul fazei de menținere o doză stabilită în funcție de greutate, echivalentă cu Durvalumabum 20 mg/kg, până când greutatea crește peste 30 kg.

Durvalumabum se administrează în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră.

Când Durvalumabum este administrat în asociere cu chimioterapie, se administrează Durvalumabum înainte de chimioterapie în aceeași zi.

Pentru medicamentele care se administrează concomitent (carboplatină și paclitaxel), consultați RCP pentru modul de administrare.

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă sa aibă beneficiu clinic.

Modificarea dozei

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse și de tipul acesteia (mediată/ne-mediată imun), administrarea Durvalumabum trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi/alt tratament în funcție de tipul efectului secundar.
- După întrerupere, administrarea Durvalumabum poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤1 și doza de corticosteroid a fost redusă la ≤10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu hormoni de substituție) sau în cazul reacțiilor adverse ne-mediate imun de grad 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, în baza unui raport risc-beneficiu).

V. Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de Durvalumabum la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a formula concluzii pentru această populație de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei de Durvalumabum la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Datele despre pacienții cu insuficiență hepatică severă sunt destul de limitate pentru a stabili o concluzie la această populație de pacienți.

VI. Monitorizare

- Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice.
- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic; tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant și cu acceptul pacientului, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă sa aibă beneficiu clinic
- Toxicitate inacceptabilă
- Tratamentul cu Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu hormoni de substituție) sau in cazul reacțiilor adverse ne-mediate imun de grad 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, in baza unui raport risc-beneficiu).
- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”