”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 285, cod (L01XC33): DCI CEMIPLIMABUM

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

Indicația 1: Cemiplimabum este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 118 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

Indicația 2: Cemiplimabum este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom bazocelular metastazat sau local avansat (CBCla sau CBCm), care prezintă progresie a bolii sau care nu tolerează un inhibitor al căii de semnalizare Hedgehog (IHH)

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 149 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

Indicația 3: Cemiplimabum este indicat ca monoterapie în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (non-small cell lung cancer/NSCLC) cu expresie PD-L1 în ≥ 50% din celulele tumorale, fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, diagnosticați cu:

- NSCLC local avansat și care nu sunt candidați pentru chimio-radioterapie standard sau
- NSCLC metastazat

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

Indicația 4: Cemiplimabum este indicat în asociere cu chimioterapie pe bază de platină în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (non-small cell lung cancer/NSCLC) cu expresie PD-L1 în ≥ 1% din celulele tumorale, fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, diagnosticați cu:

- NSCLC local avansat și care nu sunt candidați pentru chimio-radioterapie standard sau
- NSCLC metastazat

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

II. Criterii de includere:

Indicația 1:

- Varsta peste 18 ani
- Diagnostic de carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

- Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimabum poate fi administrat în siguranță

Indicația 2:

- Varsta peste 18 ani
- Diagnostic de carcinom carcinom bazocelular metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla),
- Progresie a bolii sub tratatment cu inhbitori ai căi de semnalizare Hedgehog sau care prezintă intoleranță la inhibitori ai căii de semnalizare Hedgehog (IHH)
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimabum poate fi administrat în siguranță

Indicația 3:

- Pacienți cu NSCLC scuamos sau non-scuamos, documentat histologic sau citologic, cu boală:
  a) în stadiul IIIB sau stadiul IIIC, care nu sunt candidați pentru chimio-radioterapie standard
  b) în stadiul IV care nu au primit niciun tratament sistemic anterior pentru NSCLC recurent sau metastatic
- Expresie PD-L1 în ≥ 50% din celulele tumorale, fără mutații EGFR, ALK sau ROS1 (pentru pacienții diagnosticați cu carcinom scuamos care sunt / au fost fumători, NU este nevoie de efectuarea testărilor pentru identificarea modificărilor genetice ale EGFR, ALK sau ROS1)
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimabum poate fi administrat în siguranță

Indicația 4:

- Pacienți cu NSCLC scuamos sau non-scuamos, documentat histologic sau citologic, cu boală:
  a) în stadiul IIIB sau stadiul IIIC, care nu sunt candidați pentru chimio-radioterapie standard
  b) în stadiul IV care nu au primit niciun tratament sistemic anterior pentru NSCLC recurent sau metastatic
- Expresie PD-L1 în ≥ 1% din celulele tumorale, fără mutații EGFR, ALK sau ROS1 (pentru pacienții diagnosticați cu carcinom scuamos care sunt / au fost fumători, NU este nevoie de efectuarea testărilor pentru identificarea modificărilor genetice ale EGFR, ALK sau ROS1)
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimabum poate fi administrat în siguranță

III. Criterii de excludere

A. Generale (pentru toate indicațiile) absolute:

- Transplant de organ
- Terapie anterioară cu inhibitori PD1/PD-L1 sau alți inhibitori checkpoint pentru aceleași indicatii terapeutice (nu reprezintă contraindicații utilizarea anterioară în alte indicații terapeutice oncologice)
- Metastaze cerebrale netratate/necontrolate sub tratament
- Status de performanță ECOG ≥2
- Sarcina și alăptarea

Generale (pentru toate indicațiile) relative*:

- Boli autoimune care să necesite corticoterapie la doză mai mare de 10 mg/zi de prednison sau echivalent
- Corticoterapie cronică pentru alte patologii la doză de >10 mg/zi prednison în ultimele 4 săptămâni
- Hepatită cronică cu VHB sau VHC și infecția HIV prezinta contraindicații terapeutice doar în conditiile bolii active cu necesar terapeutic
- Diabet zaharat

** Contraindicații relative (la fel ca la celelalte imunoterapice)*

B. particulare pentru indicațiile 3 și 4:

- Mutații EGFR, translocații ALK, fuziuni ROS1 – pentru pentru indicațiile 3 și 4
- PD-L1 în <50% din celulele tumorale – pentru pentru indicația 3
- PD-L1 în <1% din celulele tumorale – pentru pentru indicația 4

Criterii de continuare pentru toate indicațiile:

- Raspuns tumoral obiectiv (parțial/complet sau boală stabilă) documentat imagistic sau clinic
- În condițiile progresiei imagistice se poate continua terapia cu condiția unui beneficiu clinic
- Menținerea consimțământului pacientului

Tratament si mod de administrare

Doza recomandată

Doza recomandata este 350 mg cemiplimabum, administrată la interval de 3 săptămâni (Q3W) în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute.

Modificări ale dozei

Nu se recomandă scăderi ale dozei. În funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale, este posibil să fie necesară temporizarea sau întreruperea administrării (Tabelul 1)

Tabelul 1: Modificări ale tratamentului recomandate

Reacție adversă	Severitate	Modificare a dozei	Intervenție suplimentară
Reacții adverse mediate imun			
Pneumonită	Gradul 2	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă pneumonita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 3 sau 4 sau Gradul 2, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 2 până la 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
	Gradul 2 sau 3	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea
		Se reia administrarea în cazul în care colita sau diareea se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau	

Colită	Gradul 4 sau Gradul 3, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Hepatită	Gradul 2 cu AST sau ALT >3 și ≤5×LSVN sau bilirubină totală >1,5 și ≤3×LSVN	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă hepatita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent ori dacă valorile AST sau ALT revin la valorile inițiale după încheierea etapei de scădere a dozei de corticosteroid	
	Gradul ≥3 cu AST sau ALT >5×LSVN sau Bilirubină totală >3×LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Hipotiroidism	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul de substituție hormonală tiroidiană, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea atunci când hipotiroidismul revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	
Hipertiroidism	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul simptomatic
		Se reia administrarea atunci când hipertiroidismul revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	
Tiroidită	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul simptomatic
		Se reia administrarea atunci când tiroidita revine la gradul 0 până la 1 sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Hipofizită	Gradul 2 până la 4	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei și tratament de substituție hormonală, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea dacă hipofizita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Insuficiență suprarenală	Gradul 2 până la 4	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei și terapie de substituție hormonală, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea dacă insuficiența suprarenală se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor	
		Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul cu anti-hiperglicemiante, după cum este indicat din punct de vedere clinic

Diabet zaharat de tip 1	Gradul 3 sau 4 (hiperglicemie)	Se reia administrarea atunci când diabetul zaharat revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor	
Reacții adverse cutanate	Gradul 2, care persistă mai mult de 1 săptămână, Gradul 3 sau se suspectează sindrom Stevens-Johnson (SJS) ori necroliză epidermică toxică (NET)	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă reacția cutanată se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi	
	Gradul 4 sau SSJ sau NET con	Se întrerupe definitiv	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi
Reacție adversă cutanată mediată imun sau alte reacții adverse mediate imun la pacienți cărora li s-a administrat anterior idelalisib	Gradul 2	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă reacția cutanată sau alte reacții adverse mediate imun se ameliorează și se mențin la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 3 sau 4 (excluzând endocrinopatii) sau Gradul 2, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Se inițiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Nefrită însoțită de disfuncție renală	Valori crescute ale creatininei de gradul 2	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă nefrita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Valori crescute ale creatininei de gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Alte reacții adverse mediate imun (incluzând, însă nefiind limitate la encefalomielită paraneoplazică, meningită, miozită, rejet al transplantului de organe solide, boală grefă-contra-gazdă, sindrom Guillain-Barre, inflamație la nivelul sistemului nervos	Gradul 2 sau 3, pe baza tipului de reacție	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul simptomatic incluzând doza inițială de 1 până la 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, așa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea progresivă a dozei
		Se reia administrarea dacă o altă reacție adversă mediată imun se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent	
poliradiculoneuropat	– Gradul 3, pe baza tipului de		

demielinizantă inflamatorie cronică, encefalită, *miastenia gravis*, neuropatie miocardită, pericardită, purpură trombocitopenică imună, vasculită, artralgie, artrită, astenie musculară, mialgie, polimialgie reumatică, sindrom tiroidită)	sau gradul 4 (excluzând endocrinopatii) – Toxicitate neurologică de gradul 3 sau 4 – Miocardită sau pericardită de gradul 3 sau 4 – Reacție adversă mediată imun de gradul 3, recurentă – Reacții adverse mediate imun de gradul 2 sau 3, persistente, a căror durată atinge sau depășește 12 săptămâni (excluzând endocrinopatii) – Incapacitate de a scădea doza de corticosteroid la 10 mg prednison sau mai puțin pe zi, sau echivalent, în decurs de 12 săptămâni	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, așa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea dozei
Reacții asociate cu administrarea perfuziei			
Reacție asociată cu administrarea perfuziei	Gradul 1 sau 2	Se întrerupe administrarea perfuziei sau se micșorează viteza de administrare a perfuziei	Se inițiază tratamentul simptomatic
	Gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul	

Durata tratamentului pentru indicaţiile 1 și 2 – până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinica și/sau pacientul continuă sa aibă beneficiu clinic.

Durata tratamentului pentru indicaţia 3 – până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Pacienții care prezintă boală progresivă pot continua tratamentul cu cemiplimabum cu o completare de 4 cicluri de chimioterapie specifică histologiei până la o nouă progresie. Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinica și/sau pacientul continuă sa aibă beneficiu clinic.

Durata tratamentului pentru indicaţia 4 – până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinica și/sau pacientul continuă sa aibă beneficiu clinic.

Monitorizarea tratamentului:

Evaluare clinica, biologica si imagistica periodica – oportunitatea continuarii tratamentului cu cemiplimabum va fi evaluata dupa fiecare ciclu de tratament de catre medicul curant, iar monitorizarea imagistica de inalta performanta (de obicei examen Computer Tomograf sau RMN sau PET-CT in functie de localizarea bolii oncologice) va fi efectuata la fiecare 2-4 luni (sau 6 luni pentru PET-CT).

IV. Criterii pentru intreruperea 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

- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Decizia pacientului** de a întrerupe tratamentul

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”