**ANEXA**

**MODIFICĂRI**

**la anexele nr. 1 și nr. 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021**

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 148, cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

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

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

1. **Indicaţii**
2. 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)**.
3. 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.
4. În asociere cu carboplatină şi paclitaxel sau nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic scuamos, la adulţi.
5. 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.
6. 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).

1. **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 Pembrolizumab în monoterapie, cât şi pentru Pembrolizumab 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 pembrolizumab 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 pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru aceasta indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab), pot beneficia de continuarea tratamentului.

**Nota:** pentru Pembrolizumab 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.

1. **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 pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumab 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 pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

1. **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 pembrolizumab 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 pembrolizumab 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 pembrolizumab ca parte a unei asocieri cu chimioterapie intravenoasă, pembrolizumab trebuie administrat primul.

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

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

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

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

***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 pembrolizumab.***

**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 pembrolizumab poate fi amânată şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.
* Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacţiei adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
* Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul 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 pembrolizumab 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.

1. **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.

1. **Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun**

* *Consideraţii generale*

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

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

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei 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 pembrolizumab 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 pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

* *Colită mediată imun*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de colită. 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 pembrolizumab 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 pembrolizumab 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 pembrolizumab.

* *Nefrită mediată imun*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab 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 pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau gradul 4.

* *Endocrinopatii mediate imun*

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv 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 pembrolizumab a fost raportată insuficienţă suprarenală (primară și secundară). La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab 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 pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Administrarea pembrolizumab trebuie amânată sau întreruptă în cazul insuficienței suprarenale de gradele 3 sau 4 sau în cazul hipofizitei simptomatice. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei . Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzător.

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică . Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne şi simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulină şi trebuie amânată administrarea pembrolizumab 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 pembrolizumab s-au raportat tulburări tiroidiene, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită, care pot surveni în orice moment pe durata tratamentului. Hipotiroidismul este raportat mai frecvent la pacienții cu HNSCC care au efectuat anterior radioterapie. Pacienții trebuie 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 pembrolizumab trebuie amânată până la ameliorarea la grad ≤ 1. Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

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

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

1. **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 Pembrolizumab 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.

1. **Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

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

**I. Indicații**

Pembrolizumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la 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 Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva in urma tratamentului cu pembrolizumab)

***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 pembrolizumab
* 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 pembrolizumab 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 Pembrolizumab ***până la progresia bolii*** sau ***până la apariția toxicității inacceptabile***.

S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea iniţială 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), pembrolizumab 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 pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. După inițierea administrării pembrolizumab, pot fi utilizați corticoizi sistemici (sau alte imunosupresoare) pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun.

**Modificarea dozei:**

* Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
* În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab ***poate fi amânată*** și administrați (sistemic) corticosteroizi.
* Administrarea pembrolizumab ***poate fi reluată*** în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
* Administrarea pembrolizumab trebuie ***întreruptă definitiv*** în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

**Grupe speciale de pacienți**

***Insuficienţă renală***

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

***Insuficienţă hepatică***

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic, în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab la pacienții cu insuficienţă hepatică ușoară și, respectiv, la cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab 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 Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul ***reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3)*** cât și în cazul ***primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4)*** – pot exista excepții de la aceasta regula, 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 şi oncologie pediatrică pentru pacientii adolescenti cu varsta de 12 ani si peste.

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

1. **lndicații**
2. Pembrolizumab 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.
3. Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulţi 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).

1. **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 pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab).

1. **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 pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.
* PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS – Combined Positive Score) < 10 pentru indicația prevăzută la pct. 2.

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

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

**Modificarea dozei:**

* Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
* În functie de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată si administrați (sistemic) corticosteroizi.
* Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
* Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

**Grupe speciale de pacienți:**

*Insuficiența renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab 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.

1. **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.

1. **Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun- a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar**
2. **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 Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
* Decizia medicului sau a pacientului.

1. **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 pembrolizumab trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

**Doza recomandată**

1. 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***.

1. 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

1. Manipularea medicamentului înainte de administrare, precum şi administrarea se vor face conform instrucţiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).
2. NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

**Durata tratamentului**

Pacienților trebuie să li se administreze pembrolizumab 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 pembrolizumab**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **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 pembrolizumab 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 |

Notă: 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 pembrolizumab, sau dacă doza zilnică de corticosteroid nu poate fi redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent în interval de 12 săptămâni, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv.

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

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

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

**V. Monitorizarea tratamentului**

* Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:
  + Examen clinic
  + Hemoleucograma
  + Examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
  + Examene imagistice
* În timpul şi după terminarea tratamentului:
  + Tratamentul cu pembrolizumab 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 pembrolizumab.
  + 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 pembrolizumab sunt reversibile și gestionabile prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, 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 pembrolizumab trebuie amânată şi trebuie administrați corticosteroizi.
* după ameliorarea până la gradul ≤ 1, trebuie iniţiată întreruperea treptată 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 pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
* administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei 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*

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 pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

* *Colită mediată imun*

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 pembrolizumab 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 pembrolizumab.

* *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 pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau gradul 4.

* *Endocrinopatii mediate imun*

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv 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 pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală.

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

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

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

* *diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică*

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

Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulina.

Trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 sau cu cetoacidoză, până la 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 pembrolizumab trebuie amânată până la ameliorarea la grad ≤ 1.

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

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

În caz contrar, tratamentul trebuie 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 pembrolizumab trebuie amânată în cazul reacțiilor cutanate de gradul 3 până la ameliorarea la gradul ≤ 1 sau întreruptă definitiv în cazul reacțiilor cutanate de gradul 4 şi trebuie administrați corticosteroizi.

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

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

Se recomandă precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea pembrolizumab 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 șiencefalită.

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

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

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

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

**Reacții adverse legate de transplant**

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

1. TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab

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 pembrolizumab.

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

1. TCSH alogen înaintea tratamentului cu pembrolizumab

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

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

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

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

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

**Reacţii legate de administrarea perfuziei.**

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab 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 pembrolizumab.

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

**VII. Atenţionări şi precauţii**

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

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

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

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

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

* + - ***Capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.***

Pembrolizumab are o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

La unii pacienţi, s-a raportat apariţia amețelii și fatigabilității după administrarea Pembrolizumab.

**VIII. Prescriptori**

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

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

**I. Indicaţie**

Pembrolizumab este indicat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule scuamoase al capului 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 şi 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 Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva in urma tratamentului cu pembrolizumab)

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

***Protocoalele de chimioterapie asociate*** - chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) ***sunt cele standard*** (ca doze şi ritm de administrare).

Pembrolizumab va fi administrat până la ***progresia bolii*** sau până la ***apariţia toxicităţii inacceptabile***. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea 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, 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 pembrolizumab ***poate fi amânată*** și administrați (sistemic) corticosteroizi.
* Administrarea pembrolizumab ***poate fi reluată*** în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
* Administrarea pembrolizumab trebuie ***întreruptă definitiv*** în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

**Grupe speciale de pacienţi:**

***Insuficienţă renală***

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

***Insuficienţă hepatică***

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă hepatică ușoară și cei cu funcţie hepatică normală. Pembrolizumab 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 Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul ***reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3)*** cât și în cazul ***primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4)*** – pot exista excepții de la aceasta regula, 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)**

1. **lndicații**

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

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

1. **Criterii de includere**

* Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
* Pacienți cu cancer colorectal, confirmat histopatologic, în stadiul metastatic (stabilit imagistic și clinic), care prezintă instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H, *microsatellite instability-high*), sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, *mismatch repair deficient*).
* Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
* Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea 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 pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru aceasta indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab), pot beneficia de continuarea tratamentului.

1. **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 pembrolizumab, trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.
* Absența MSI-h sau dMMR.

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

1. **Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică:**

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

**Doza:**

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 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 Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat raspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

**Modificarea dozei:**

* Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
* În functie de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată si administrați (sistemic) corticosteroizi.
* Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
* Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

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

**Grupe speciale de pacienți**

*Insuficiența renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab 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.

1. **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.

1. **Efecte secundare**

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

1. **Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
* Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
* Decizia medicului sau a pacientului.

1. **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 adulţi ale căror tumori exprimă PDL1 cu un CPS ≥ 1.

Pembrolizumab reprezintă o terapie de linia 1, în asociere cu cisplatin/carboplatin și paclitaxel, cu saufără 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).

1. **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 Pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru această indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boala progresiva în urma tratamentului cu pembrolizumab) pot beneficia de continuarea tratamentului.

1. **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 pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumab 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 pembrolizumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi, daca medicul curant considera ca beneficiile depăşesc riscurile potenţiale iar pacientul a fost informat în detaliu.

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

**Modificarea dozei:**

* Nu se recomandă 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 pembrolizumab poate fi amânată şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.
* Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacţiei adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
* Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul 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 pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

**Grupe speciale de pacienţi**

*Insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab 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.

1. **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.

1. **Efecte secundare**

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

1. **Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
* Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
* Decizia medicului sau a pacientului.

1. **Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

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

1. **Indicaţii**
2. 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.
3. 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).

1. **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 Pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru indicațiile de la pct. 1 sau 2, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab), pot beneficia de continuarea tratamentului.

1. **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 pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

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

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

Pacienţilor trebuie să li se administreze Pembrolizumab 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 pembrolizumab neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, pentru o perioadă de 8 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 4 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni, sau până la progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă, sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile, urmat de tratament adjuvant cu pembrolizumab în monoterapie pentru o perioadă de 9 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 5 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la recurența bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile..

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

**Modificarea dozei:**

* Nu se recomandă 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 pembrolizumab poate fi amânată şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.
* Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacţiei adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
* Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul 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 pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

**Grupe speciale de pacienţi:**

*Insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab 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.

1. **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.

1. **Efecte secundare**

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

1. **Criterii de întrerupere a tratamentului:**

* Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
* Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
* Decizia medicului sau a pacientului.

1. **Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

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

1. **lndicații**

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

Aceasta indicatie se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

1. **Criterii de includere**

* Adulți cu vârsta de 18 ani si 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 pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru această indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab) pot beneficia de continuarea tratamentului.

1. **Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
* Sarcină.
* Pacienții care nu se încadrează în categoriile de recurență crescut după nefrectomie, sau la care nu s-a efectuat rezecția completă a leziunilor primare și metastatice.
* Alaptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

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

1. **Tratament**

**Evaluare pre-terapeutica:**

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

**Doza:**

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 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, pembrolizumab trebuie administrat până la recurența bolii, apariţia toxicităţii inacceptabile sau pentru o durată de până la un (1) an.

**Modificarea dozei:**

* Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
* În functie de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată si administrați (sistemic) corticosteroizi.
* Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
* Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

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

**Grupe speciale de pacienți**

*Insuficiența renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab 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.

1. **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.

1. **Efecte secundare**

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

1. **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 Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
* Decizia medicului sau a pacientului.

1. **Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

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

1. **lndicații**
   1. Pembrolizumab este indicat în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină pentru tratamentul de primă linie al carcinomului esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS (Combined Positive Score) ≥ 10.
   2. Pembrolizumab 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).

1. **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 pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru oricare din aceste indicatii, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab), pot beneficia de continuarea tratamentului.

1. **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 pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

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

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

**Modificarea dozei:**

* Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
* În functie de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată si administrați (sistemic) corticosteroizi.
* Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
* Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

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

**Grupe speciale de pacienți**

*Insuficiența renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab 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.

1. **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.

1. **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 Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
* Decizia medicului sau a pacientului.

1. **Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 265, cod (S01LA05): DCI AFLIBERCEPTUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 265, cod (S01LA05): DCI AFLIBERCEPTUM**

**Afliberceptum 40 mg/ml soluție injectabilă**

**I. Indicaţii**

Afliberceptum 40 mg/ml soluție injectabilă este indicat la adulţi pentru tratamentul:

a. degenerescenţei maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

b. afectării acuităţii vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 426 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

c. afectării acuităţii vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 417 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

d. afectării acuităţii vizuale determinată de neovascularizația coroidiană miopică (NVC miopică) exclusive în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 416 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

**II. Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanţa activă aflibercept sau la oricare dintre excipienţi
* Infecţie oculară sau perioculară activă sau suspectată
* Inflamaţie intraoculară activă, severă

**III. Doze şi Mod de administrare**

Afliberceptum 40 mg/ml soluție injectabilă se administrează numai sub formă de injecţii intravitreene.

Afliberceptum 40 mg/ml soluție injectabilă trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experienţă în administrarea injecţiilor intravitreene.

*a. Degenerescenţa maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă)*

Doza recomandată de Afliberceptum 40 mg/ml este de 2 mg, echivalent cu 50 microlitri.

Tratamentul cu afliberceptum 40 mg/ml este iniţiat cu o injecţie o dată pe lună pentru trei administrări consecutive.

Intervalul de tratament este apoi prelungit la două luni.

Pe baza interpretării de către medic a rezultatelor funcţiei vizuale şi/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menţinut la două luni sau extins suplimentar, cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând intervalele de injectare în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile. În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

În funcţie de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvenţă mai mare decât cel al vizitelor pentru injectare.

Nu au fost studiate intervale de tratament între injectări mai lungi de patru luni sau mai mici de 4 săptămâni, conform RCP.

*b. Afectarea acuităţii vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală)*

Doza recomandată de Afliberceptum 40 mg/ml este de 2 mg, echivalent cu 50 microlitri.

După injectarea iniţială, tratamentul este administrat lunar. Intervalul dintre 2 doze nu trebuie să fie mai mic de o lună. Tratamentul lunar continuă până când se obţine acuitatea vizuală maximă şi/sau nu există semne de activitate a bolii.

Poate fi necesară administrarea o dată la interval de patru săptămâni, timp de trei luni consecutiv sau mai mult. Tratamentul poate fi continuat cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile, însă nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval.

În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător. Schema de monitorizare şi tratament trebuie stabilită de către medicul curant în funcţie de răspunsul individual al pacientului.

*c. Afectarea acuităţii vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)*

Doza recomandată de Afliberceptum 40 mg/ml este de 2 mg, echivalent cu 50 microlitri.

Tratamentul cu Afliberceptum este iniţiat cu o injecţie o dată pe lună, pentru 5 administrări consecutive, urmat de o injecţie la interval de 2 luni.

După primele 12 luni de tratament cu Afliberceptum, şi pe baza rezultatelor funcţiei vizuale şi/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi extins, cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului de regulă cu ajustari de 2 săptămâni, astfel încât rezultatele funcţiei vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile; nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval, datele fiind limitate pentru intervale de tratament mai mari de 4 luni.

În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

Prin urmare, programul de monitorizare trebuie să fie stabilit de către medicul curant şi poate fi realizat cu o frecvenţă mai mare decât programul de injecţii recomandat.

*d. Afectarea acuităţii vizuale determinată de neovascularizația coroidiană miopică (NVC miopică)*

Doza recomandată de Afliberceptum 40 mg/ml este de 2 mg, echivalent cu 50 microlitri.

Pot fi administrate doze suplimentare dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice indică faptul că boala persistă.

Recurențele trebuie tratate drept o nouă manifestare a bolii.

Programul de monitorizare trebuie stabilit de către medicul curant.

Intervalul dintre două doze nu trebuie să fie mai scurt de o lună.

**IV. Monitorizare**

Imediat după injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru creşterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie instruiţi să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive

de endoftalmită (ex. durere oculară, înroşirea ochiului, fotofobie, vedere înceţoşată).

Nu este necesară monitorizarea între administrări.

Monitorizarea activităţii bolii poate include examen clinic, teste funcţionale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerenţă optică sau angiofluorografie).

**V. Prescriptori**

Tratamentul se iniţiază şi se continuă de către medicul în specialitatea de oftalmologie.”

**Afliberceptum 114,3 mg/ml soluție injectabilă**

**I. Indicaţii**

Afliberceptum 114,3 mg/ml soluție injectabilă este indicat la adulţi pentru tratamentul:

a. degenerescenţei maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

b. afectării acuităţii vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 417 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

**II. Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanţa activă aflibercept sau la oricare dintre excipienţi
* Infecţie oculară sau perioculară activă sau suspectată
* Inflamaţie intraoculară activă, severă

**III. Doze şi Mod de administrare**

Afliberceptum 114,3 mg/ml soluție injectabilă se administrează numai sub formă de injecţii intravitreene.

Afliberceptum 114,3 mg/ml soluție injectabilă trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experienţă în administrarea injecţiilor intravitreene.

Doza recomandată de Afliberceptum114.3 mg/ml este de 8 mg aflibercept, echivalent cu 0,07 ml de soluție.

Doza este aceeași pentru indicațiile DMLVn și EMD.

Tratamentul cu afliberceptum este iniţiat cu o injecţie o dată pe lună pentru trei administrări consecutive.

Intervalele de administrare a injecției pot fi apoi extinse până la o dată la 4 luni, în funcție de raționamentul medicului cu privire la rezultatele vizuale și/sau anatomice. Ulterior, intervalele de tratament pot fi extinse și mai mult, până la 5 luni, cum ar fi cu o schemă de tratament și extindere, menținând în același timp rezultatele vizuale și/sau anatomice stabile.

Dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de tratament trebuie scurtat corespunzător, la aprecierea medicului. Cel mai scurt interval dintre 2 injecții este de 2 luni în faza de întreținere.

În funcţie de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvenţă mai mare decât cel al vizitelor pentru injectare.

Eylea la doze lunare de 8 mg nu a fost studiat pentru mai mult de 3 doze consecutive.

Frecvența vizitelor de monitorizare trebuie să se bazeze pe starea pacientului și este la aprecierea medicului.

**IV. Monitorizare**

Imediat după injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru creşterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie instruiţi să raporteze fără întârziere orice simptome suggestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroşirea ochiului, fotofobie, vedere înceţoşată).

Nu este necesară monitorizarea între administrări.

Monitorizarea activităţii bolii poate include examen clinic, teste funcţionale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerenţă optică sau angiofluorografie).

**V. Prescriptori**

Tratamentul se iniţiază şi se continuă de către medicul în specialitatea de oftalmologie.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 316, cod (S01LA06): DCI BROLUCIZUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 316, cod (S01LA06): DCI BROLUCIZUMABUM**

1. **Indicaţii terapeutice**

Brolucizumab este indicat la adulţi pentru tratamentul:

1. degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV), forma neovasculară (umedă), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.
2. afectării acuităţii vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 417 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)
3. **Criterii de excludere şi contraindicaţii**

* Hipersensibilitate la substanţa activă brolucizumab sau la oricare dintre excipienţi
* Infecţie oculară sau perioculară activă sau suspectată
* Inflamaţie intraoculară activă, severă

1. **Doze şi Mod de administrare**

Brolucizumabum se administrează numai sub formă de injecții intravitreene.

Brolucizumabum trebuie administrat de către un medic oftalmolog cu experienţă în injectarea intravitreană.

1. *Degenerescenţa maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă)*

a.1 Initierea terapiei- încarcare

Doza recomandată este de brolucizumab 6 mg (echivalent cu 0,05 ml soluție), administrată ca injecţie intravitreană, la interval de 4 săptămâni (lunar) pentru primele 3 doze.

Alternativ, 6 mg brolucizumab (0,05 ml soluție) pot fi administrate la intervale de 6 săptămâni pentru primele 2 doze. Se recomandă efectuarea unei evaluări a activității bolii la 12 săptămâni (3 luni) de la inițierea tratamentului. Poate fi administrată o a treia doză în funcție de activitatea bolii evaluată pe baza acuităţii vizuale și/sau parametrii anatomici la săptămâna 12.

Se recomandă să se efectueze o evaluare a activității bolii la 16 săptămâni (4 luni) de la începerea tratamentului

a.2 terapia de întreținere

După ultima doză de încărcare, medicul poate personaliza intervalele de tratament în funcție de activitatea bolii, evaluată după acuitatea vizuală și/sau parametrii anatomici.

La pacienții fără semne de boală activă, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 12 săptămâni (3 luni). La pacienții cu semne de activitate a bolii, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 8 săptămâni (2 luni).

Dacă pacienţii sunt trataţi cu un regim de tip „tratament si extindere” şi nu există semne de activitate a bolii, intervalele de tratament pot fi prelungite progresiv până cand semnele de activitate a bolii reapar.

Intervalul de tratament ar trebui să fie prelungit sau scurtat cu nu mai mult de 4 săptămâni (1 lună) odată.

Există date limitate privind intervalele de tratament mai lungi de 20 săptămâni(5 luni).

Intervalul dintre administrarea a două doze de Brolucizumabum în timpul tratamentului de întreținere nu trebuie să fie mai scurt de 8 săptămâni ( 2 luni)

Dacă parametrii vizuali şi anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea Brolucizumabum trebuie întreruptă.

*b. Afectarea acuităţii vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)*

Doza recomandată de Brolucizumab este de 6 mg Brolucizumab, echivalent cu 0,05 ml soluție.

Tratamentul cu Brolucizumab se administrează la interval de 6 săptămâni pentru primele 5 administrări consecutive.

Ulterior, medicul va personaliza intervalele de tratament în funcție de activitatea bolii, evaluată după acuitatea vizuală și/sau parametrii anatomici. La pacienții fără semne de boală activă, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 12 săptămâni (3 luni). La pacienții cu semne de activitate a bolii, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 8 săptămâni (2 luni).

După 12 luni de tratament, la pacienții care nu prezintă activitate a bolii, pot fi avute în vedere intervale de tratament de până la 16 săptămâni (4 luni)

Dacă parametrii vizuali şi anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea Brolucizumabum trebuie întreruptă.

În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

**IV. Monitorizare**

Imediat după injectarea intravitreană, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru creşterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreană, pacienţii trebuie instruiţi să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroşirea ochiului, fotofobie, vedere înceţoşată).

Nu este necesară monitorizarea între administrări.

Monitorizarea activităţii bolii poate include examen clinic, teste funcţionale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerenţă optică sau angiofluorografie).

**V. Prescriptori:**

Tratamentul se iniţiază şi se continuă de către medicul din specialitatea de oftalmologie.”

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 9 cod (J05AP): HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC-MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE)** **se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 9 cod (J05AP): HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHC - MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE)**

**DCI: SOFOSBUVIR + VELPATASVIR (Epclusa)**

**DCI: GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (Maviret)**

1. **PACIENŢII ADULŢI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU FIBROZĂ ABSENTĂ PÂNĂ LA SEVERĂ (FO – F3)**
2. **Criterii de includere**
3. Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon în asociere cu Ribavirina) cu hepatită cronică cu fibroză F0, F1, F2, F3
4. Pacienți care au fost în tratament antiviral anterior (experimentaţi) cu peg-interferon + Ribavirină – cu fibroză F0, F1 și F2, F3
5. Pacienți cu coinfectie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecţioase).
6. Pacienți cu coinfecţie VHB-VHC - Pacienții cu coinfecţie VHB confirmată la iniţierea tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplineşte criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu intruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC
7. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC fără ciroză hepatică eligibili pentru tratament potenţial curativ (rezecţie sau ablaţie) vor fi trataţi cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC listaţi pentru transplant hepatic pot fi trataţi antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice
8. Pacienți cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi trataţi, după evaluare imagistică şi acordul specialistului oncolog/hematolog.
9. **Evaluarea pre-terapeutică**
10. Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin

* Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)\*sau
* Testul FIB-4
* Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau
* Fibromax sau
* PBH

\* În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode

\* În cazul în care FIB-4 este peste 1,30 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode

Gradul de fibroză hepatică se determină doar dacă medicul curant apreciază că este necesar pentru includerea corectă a pacientului în tratament şi alegerea schemei terapeutice şi a duratei optime a acesteia.

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată absenţa fibrozei (F0) sau existența fibrozei F1 sau F2 sau F3 ( PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.

1. Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecție≥15UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC . (se ia in considerare si o determinare anterioara (maxim 12 luni)
2. anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare şi o determinare anterioară.
3. Transaminazele serice (ALT, AST)
4. Hemograma
5. Creatinina serică (la pacienţii cu insuficienţă renală cronică este necesară şi rata de filtrare glomerulară);
6. Evaluarea şi înregistrarea corectă şi completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicaţiilor sau interacţiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor)
7. ecografie abdominală
8. **Criterii de excludere/contraindicaţii**
9. Comorbidităţile extra-hepatice severe care implică o durată de viaţă limitată
10. Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru optiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Epclusa, Maviret
11. **Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:**

1. **Epclusa:** 1 cp/pe zi cu sau fără alimente

**sau**

    2. **Maviret:** 3cp/odată pe zi cu alimente

1. **Durata tratamentului (săptămâni)**:

Pacienții naivi si experimentati

* **EPCLUSA** – 12 saptamani
* **MAVIRET** – 8 saptamani

\* La pacientii experimentati cu genotip 3 identificat tratamentul cu MAVIRET se efectueaza 16 saptamani

1. **Monitorizarea tratamentului**

**În timpul tratamentului**

Pacienţii cu infecţie ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizaţi lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă: ALT, AST (lunar).

Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor, (sau lipsa de normalizare daca anterior erau crescute) se va repeta Ag HBs si DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

**La terminarea tratamentului**: Transaminazele serice, Hemograma

**La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului**

Viremia cantitativă (RVS-12) : ARN VHC

1. **Criterii de evaluare a rezultatului terapiei**
2. **Răspuns virusologic susţinut (RVS-12):**

* ARN-VHC nedetectabil sau sub limita de cuantificare a laboratorului la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

1. **Eșec terapeutic:**

ARN-VHC detectabil, peste limita de cuantificare a laboratoruluI la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

**8. Prescriptori**

Medicii în specialitatea gastroenterologie şi medicii în specialitatea boli infecţioase, aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeş, Bucureşti, Bacău, Bihor, Bistrita Nasaud, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Giurgiu, Hunedoara, Iaşi, Mureş, Prahova, Satu-Mare, Sibiu, Timiş, Suceava, Vaslui, Vâlcea, şi CAS AOPSNAJ

1. **PACIENŢII ADULŢI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU CIROZĂ COMPENSATĂ –scor Child – Pugh A**
   * + 1. **Criterii de includere**
2. Pacienţi naivi (fără tratamente antivirale anterioare pe bază de peg-interferon ) cu fibroză F4 ( ciroză compensată Child – Pugh A).
3. Pacienţi experimentaţi (tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon +Ribavirină ) cu F4 (ciroză compensată Child – Pugh A).

Pacienții cu coinfecţie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialişti boli infecţioase, cei care monitorizeaza și terapia antiretrovirală a pacientilor cu infecție HIV).

1. Pacienții cu coinfecţie VHC-VHB

Pacienții cu coinfecţie VHB confirmată la iniţierea tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplineşte criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC.

1. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC cu ciroză hepatică compensată eligibili pentru tratament potenţial curativ (rezecţie sau ablaţie) vor fi trataţi cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC listaţi pentru transplant hepatic pot fi trataţi antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice, conform RCP produs.
2. Pacienții cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi trataţi, după evaluare imagistică şi acordul specialistului oncolog/hematolog.
   * + 1. **Evaluarea pre-terapeutică**
3. Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin:

* Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)\* sau
* Testul FIB-4
* Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau
* Fibromax sau
* PBH

\* În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode

\* În cazul în care FIB-4 este in intervalul 1,30-3,25 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode

Gradul de fibroză hepatică se determină doar dacă medicul curant apreciază că este necesar pentru includerea corectă a pacientului în tratament şi alegerea schemei terapeutice şi a duratei optime a acesteia.

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată existența fibrozei F4 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.

Atunci când ciroza este evidentă (clinic,imagistic) sau sunt prezente semnele hipertensiunii portale (varice esofagiene) - evaluarea gradului fibrozei nu mai este necesară.

1. ARN-VHC (peste limita de detecţie ≥15UI/ml) - indiferent de valoare. (se ia in considerare si o determinare anterioara (maxim 12 luni)
2. anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare şi o determinare anterioară.
3. Transaminazele serice (ALT, AST) - indiferent de valoare
4. Hemograma
5. Albumina serică
6. Bilirubina
7. TP (INR)
8. Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depăşeşte 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanţă de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului
9. Creatinina serică (la pacienţii cu insuficienţă renală cronică este necesară şi rata de filtrare glomerulară);
10. Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT şi/sau RMN cu substanţă de contrast)
11. Endoscopia digestivă superioară (varice esofagiene, risc de sângerare, gastropatie portal-hipertensivă)
12. Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc) impun consultarea și evaluarea contraindicațiilor din punct de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.
13. Evaluarea şi înregistrarea corectă şi completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau http//www.hepdruginteractions.org).
14. Genotiparea (optionala) – poate fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcţie de încadrarea pacientului într-o grupa de risc de a prezenta alt genotip decât 1 B **şi în funcţie de schema terapeutica ce urmează a fi recomandată.**
    * + 1. **Criterii de excludere/contraindicaţii**
15. Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh> 6 puncte
16. Comorbidităţile extra-hepatice care implică o durată de viaţă limitată
17. Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Epclusa, Maviret
    * + 1. **Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:**

1. **Epclusa:** 1cp/zi cu sau fără alimente

**sau**

2. **Maviret:** 3cp/odată pe zi cu alimente

* + - 1. **Durata tratamentului (săptămâni)**:

1. Pacienţii naivi

* **EPCLUSA** – 12 saptamani
* **MAVIRET** – 8 saptamani

\* Pentru EPCLUSA trebuie luata in considerare adaugarea Ribavirinei la pacientii cu genotip 3 identificat. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris.

1. Pacienţii experimentaţi:

* **EPCLUSA** – 12 saptamani
* **MAVIRET** – 12 saptamani

**\*** Pacientii experimentati cu genotip 3 identificat trebuie tratati cu MAVIRET 16 saptamani

\* Pentru EPCLUSA trebuie luata in considerare adaugarea Ribavirinei la pacientii cu genotip 3 identificat. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris

* + - 1. **Monitorizarea tratamentului**

**În timpul tratamentului**

Pacienţii cu infecţie ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizaţi lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor (sau lipsa de normalizare daca anterior erau crescute), se va repeta Ag HBs si DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

**La sfârşitul tratamentului (săptămâna 12)**  evaluare biochimică: ALT, AST şi analizele pe baza căruia se calculează scorul Child (F4).

**La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului**:

Viremia cantitativă **(RVS-12) :** ARN VHC

**Notă**: Pacienţii cu ciroză compensată (F4) vor fi evaluați ulterior la fiecare 6 luni biochimic şi ecografic, conform recomandărilor ghidurilor de specialitate (riscul de decompensare, de HDS și HCC deși mai redus, se menține)

* + - 1. **Criterii de evaluare a rezultatului tratamentului**

1. **Răspuns viral susţinut (RVS-12):**

* ARN-VHC nedetectabil sau sub limita de cuantificare a laboratorului la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

1. **Eșec terapeutic:**

ARN-VHC detectabil, peste limita de cuantificare a laboratorului, la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

* + - 1. **Prescriptori**

Medicii în specialitatea gastroenterologie şi medicii în specialitatea boli infecţioase, aflaţi în relatii contractuale cu casele de asigurari de sănătate: Arad, Argeş, Bucureşti, Bacău, Bihor, Bistrita Nasaud, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Giurgiu, Hunedoara, Iaşi, Mureş, Prahova, Satu-Mare, Sibiu, Timiş, Suceava, Vaslui, Vâlcea, şi CAS AOPSNAJ

1. **CATEGORII SPECIALE DE PACIENŢI ADULŢI INFECTAŢI CU VIRUSUL HEPATITIC C**

***A.Pacienţi cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child B sau C) şi pacienţi cu ciroză hepatică compensată cu episoade de decompensare în antecedente***

* **Epclusa** 1cp/zi,+RIBAVIRINA\* 1000 mg/zi pentru greutate <75 kg, respectiv 1200 mg/zi pentru greutate ≥ 75 kg, **12 săptămâni**

\* La pacientii cu **scor Child C** se administrează initial RIBAVIRINĂ 600 mg/zi şi se creşte progresiv în acord cu toleranţa pacientului, conform RCP produs.

\*\* la pacientii cu contraindicatie sau intoleranta la ribavirina tratamentul cu EPCLUSA 1 cp/zi se efectueaza **24 saptamani**

\*\* la pacientii cu contraindicatie sau intoleranta la ribavirina tratamentul cu EPCLUSA 1 cp/zi se efectueaza **24 saptamani**

**Notă**. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 si 8 de la cap II.

***B.Pacienţi cu infecţie cronică VHC şi afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m2) şi cei hemodializaţi***

**B.1. Pacienţi cu hepatită cronică VHC fibroză F0-F3 sau ciroză compensată şi afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m2) şi cei hemodializaţi**

* **Maviret** fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5
* **Epclusa** fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5, doar în situaţia în care nu sunt disponibile alte opţiuni de tratament relevante

**B.2. Pacienţi cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child Pugh B sau C) şi afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m2) şi cei hemodializaţi**

* **Epclusa** fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5,

Nota. La pacientii cu afectare renala severa (inclusiv hemodializa) care necesita administrare de Ribavirina, se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informatiile privind ajustarea dozei.

Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap I sau cap II, după caz, cu precizarea faptului că, **iniţierea şi monitorizarea tratamentului include efectuarea lunară a clearance-ului la creatinină, indiferent de regimul terapeutic**, şi după caz, medicul prescriptor poate recurge la consultul nefrologic dacă situaţia o impune, având în vedere contraindicaţiile şi interacţiunile medicamentoase potenţiale.

***C. Pacienti cu transplant hepatic***

* **Epclusa**:
* 1cp/zi, **12 saptamani** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Se poate lua in considerare adaugarea Ribavirinei la pacientii cu genotip 3.
* 1cp/zi,+RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informatiile privind doza), **12 săptămâni** (ciroză hepatică decompensată - clasa Child B sau C).
* **Mavire**t – 3 cp/zi, **12 saptamani** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Trebuie luata in considerare o durata a tratamentului de 16 saptamani la pacientii experimentati, cu genotip 3

**Notă**. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap I sau cap II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

***D. Pacienti cu transplant renal***

* **Maviret 3 cp/zi,** **12 saptamani** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Trebuie luata in considerare o durata a tratamentului de **16 saptamani** la pacientii experimentati cu genotip 3.

**Notă**. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap I sau cap II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

***E. Pacienti reinfectați cu VHC***

Reinfecția cu VHC se definește ca reapariția ARN VHC la peste 24 de săptămâni de la obținerea RVS (ARN VHC nedetectabil la 12 săptămâni dupa terminarea oricărui tip de tratament antiviral cu antivirale directe sau bazat pe Peg-IFN).

Reinfecția este întâlnită la următoarele categorii de persoane cu risc crescut:

* utilizatorii de droguri intravenoase,
* pacienții HIV pozitivi,
* persoanele care au contacte sexulale cu parteneri multipli, necunoscuți sau contacte sexuale neprotejate (în special barbații care au contacte sexuale cu alți bărbați)
* persoane cu expuneri nosocomiale (după transfuzii, intervenții chirurgicale, intervenții dentare sângerânde, hemodializă, proceduri medicale ce implică utilizarea acelor),
* utilizarea aceluiași instrumentar pt diverse proceduri nonmedicale – (ex. piercing, tatuaje, manichiură),
* persoane cu risc profesional (personalul medical, pompieri, polițiști etc.),
* persoane instituționalizate (ex. deținuți)

Avand în vedere importanța profilaxiei reinfecției, medicii prescriptori vor informa pacienții de la momentul primei terapii antivirale asupra riscului de reinfecție, ca și asupra mijloacelor de prevenire a reinfectării în funcție de categoria de risc la care aceștia se încadrează, pacientul luând la cunoștință prin semnarea consimțământului informat.

Persoanele încadrate în aceste categorii cu reinfecție VHC documentată de medicul curant (ARN VHC detectabil la peste 24 de săptămâni de la obținerea RVS) au indicație de retratament. Retratamentul se va efectua cu medicație pangenotipică conform recomandărilor din protocol (evaluare pre-terapeutică, posologie, durata tratament, monitorizare și criterii de evaluare a rezultatului medical).

**CATEGORII DE PACIENȚI PEDIATRICI - COPII ȘI ADOLESCENȚI CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 3 ȘI < 18 ANI CU INFECȚIE CU VHC ELIGIBILI**

1. Pentru pacienții pediatrici criteriile de includere, evaluarea pre-terapeutică, criteriile de excludere, contraindicațiile, monitorizarea tratamentului și criteriile de evaluare a rezultatului medical sunt conform pct. 1, 2, 3, 6 si 7 de la cap I

2. Contraindicațiile specifice pentru pacienții pediatrici sunt legate de aprobarea tipul de medicație antivirală cu acțiune directă pentru vârsta pediatrică

3. Genotiparea rămâne o decizie a medicului prescriptor și ține cont de factorii de risc asociați infecției VHC.

***Tratament, durata de administrare***

**1. Pacienți cu fibroză F0-F3 naivi și experimentați la tratamentul cu interferon și pacienți cu ciroză hepatică compensată scor Child A naivi la tratamentul cu interferon**

* COMBINAŢII SOFOSBUVIR+ VELPATASVIR (**Epclusa)**, **12 săptămâni** - pentru categoria de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 18 ani – doze conform tabelului

**Epclusa** (Combinația Sofosbuvir+ Velpatasvir ) – doze conform tabelului

|  |  |
| --- | --- |
| Greutate (kg) | SOFOSBUVIR+ VELPATASVIR |
| ≥ 30 | 1 tb/zi (400mg + 100 mg) 12 săptămâni |
| 17-30 | 200mg/50mg\*- 12 săptămâni |

\*modalitatea de administrare a dozei va fi decisa de medicul prescriptor

* COMBINAŢII GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR **(Maviret),** 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei - pentru categoria de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, **8 săptămâni** pentru oricare genotip cu excepția genotipului 3; pentru pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani fără ciroză compensată experimentați la tratamentul cu interferon și genotip 3, 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei, **16 săptămâni**

**2. Pacienți cu ciroză hepatică compensată scor Child A experimentați la tratamentul cu interferon**

* COMBINAŢII SOFOSBUVIR + VELPATASVIR **(Epclusa)** 1cp/zi, **12 săptămâni** - pentru categoria de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 18 ani – doze conform tabelului de la pct. 1
* COMBINAŢII GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR **(Maviret),** 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei - pentru categoria de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, **12 săptămâni** pentru oricare genotip cu excepția genotipului 3; pentru pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani cu ciroză compensată experimentați la tratamentul cu interferon și genotip 3, 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei, **16 săptămâni**

**3. Pacienți infectați VHC posttransplant hepatic**,

* COMBINAŢII SOFOSBUVIR + VELPATASVIR **(Epclusa)**1cp/zi, **12 săptămâni** - pentru categoria de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 18 ani – doze conform tabelului de la pct. 1
* COMBINAŢII GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR **(Maviret),** 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei - pentru categoria de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, **12 săptămâni** la orice genotip cu excepția genotipului 3 și **16 săptămâni** pentru genotip 3

Pentru pacienții infectați VHC posttransplant hepatic, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

**PRESCRIPTORI**

Medicii pediatri cu supraspecializare/competență/atestat în gastroenterologie pediatrică, medicii din specialitatea gastroenterologie pediatrică și medicii din specialitatea boli infecțioase aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Bistrița Năsăud, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Giurgiu, Hunedoara, Iaşi, Mureş, Prahova, Satu Mare, Sibiu, Timiș, Suceava, Vaslui, Vâlcea și CASAOPSNAJ.”