

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI NIVOLUMAB+DCI IPILIMUMAB
- carcinom renal avansat -**

SECȚIUNEA I - DATE GENERALE

1. Unitatea medicală:

2. CAS / nr. contract:/.....

3. Cod parafă medic:

4. Nume și prenume pacient:

CNP / CID: 5. FO / RC: în data:

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul:

7. Tip evaluare: inițiere continuare întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

 boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G: PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS: , cod de diagnostic¹ (varianta 999 coduri de boală), după caz: ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (varianta 999 coduri de boală):

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz)

2)..... DC (după caz)

10. *Perioada de administrare a tratamentului: 3 luni 6 luni 12 luni,de la: până la: 11. Data întreruperii tratamentului:

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

 DA NU

*Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"

¹ Se notează obligatoriu codul 141

INDICAȚIE: *Combinăția nivolumab plus ipilimumab este indicată ca tratament de primă linie pentru carcinomul renal non-urotelial, avansat, cu prognostic intermediar sau nefavorabil la pacienți adulți.*

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

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

Notă: *Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison - ca doză de întreținere* (*vezi observația de mai jos).*

***) Observație:**

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

Evaluare pre-terapeutică:

- a) Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice** - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului, evaluare care va fi utilizată ca investigație imagistică de referință pentru evaluarea obiectivă a răspunsului la tratament. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. *Sunt permise excepții justificate.*
- b) Confirmarea histologică a diagnosticului
- c) Evaluare biologică, în funcție de decizia medicului curant (acesta – *medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*):

- hemoleucogramă
- GOT
- GPT
- lipază
- amilaza
- TSH
- T3
- T4
- glicemie
- creatinina
- uree
- ionograma serică și / sau alți parametri, (în funcție de decizia medicului curant)

II. CONTRAINDICAȚII RELATIVE

Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se recomandă a fi utilizată la pacienții care prezintă condițiile enumerate mai sus și anume:

- determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic
- boală inflamatorie pulmonară preexistentă
- afecțiuni autoimune preexistente
- tratamente imunosupresoare anterioare
- necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent
- hepatită cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific
- insuficiență hepatică severă

Dar, **mai ales, la pacienții cu:**

- boală interstițială pulmonară simptomatică
- insuficiență hepatică severă
- hepatită virală C sau B în antecedente (boală prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie) sau
- pacienți care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă, inclusiv corticoterapie, în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison.

NOTĂ: cele enumerate mai sus reprezintă **contraindicații relative** pentru acest protocol terapeutic – fiecare caz în parte va fi analizat din punct de vedere al raportului riscuri versus beneficii.

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

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT CU IPILIMUMAB

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
2. Pacientă însărcinată sau care alăptează
3. Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc)
– boală evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual

IV. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului: DA NU
2. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță: DA NU
3. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță: DA NU

NOTĂ: Acest regim asociat, nivolumab plus ipilimumab este administrat astfel:

- În prima etapă a protocolului terapeutic sunt administrate ambele medicamente (**etapa de inducție** - primele 4 secvențe, administrate la interval de 3 săptămâni)
- În etapa a doua a regimului terapeutic, va fi administrat **doar nivolumab** în monoterapie (**etapa de întreținere**).

Monitorizarea tratamentului:

- a. Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducție.
- b. Testele funcției hepatice și testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial și înaintea fiecărei doze de combinație.
- c. Orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusiv diaree și colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu nivolumab plus ipilimumab.
- d. Examen imagistic, în funcție de decizia medicului curant:
 - CT sau
 - RMN
 - scintigrafie osoasă
 - PET-CT

NOTĂ: Prima evaluare a răspunsului la nivolumab plus ipilimumab se va efectua după finalizarea celor 4 cicluri de tratament de inducție. Ulterior, monitorizarea imagistica va fi efectuată la un interval apreciat ca fiind optim și posibil de realizat de către medicul curant.

- e. Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă și se recomandă **consulturi interdisciplinare**, în funcție de tipul toxicității.
- f. Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze), deoarece **o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment**, în timpul sau după oprirea terapiei.

V. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

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

Subsemnatul, dr....., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.