

## DCI IPILIMUMAB

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 140, cod (L01XC11): DCI IPILIMUMAB

#### **Indicație: Melanomul malign avansat (metastatic sau nerezecabil)**

##### **I. Indicații:**

Ipilimumab este indicat pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat).

##### **II. Criterii de includere**

- pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală, cu leziuni prezente, documentate clinic (fotografie) sau imagistic
- Este permis tratamentul imunoterapic anterior cu alte medicamente decât modulatori ai CTLA4 (de ex inhibitori PD1 sau PDL1)
- Status de performanță ECOG 0-2\*) (\*vezi observația de mai jos)
- 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)

##### **III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumab**

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Tratament anterior cu un alt medicament cu mecanism similar (modulator al CTLA4). Este permisă administrarea anterioară a altor modulatori ai imunității, de exemplu inhibitori PD1 sau PDL1.
- Prezența unei afecțiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicație pentru ipilimumab\*) (\*vezi observația de mai jos)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică\*) (\*vezi observația de mai jos)
- Insuficiență hepatică severă\*) (\*vezi observația de mai jos)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boală prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\* (\*vezi observația de mai jos)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\* (\*vezi observația de mai jos)

\*) **Observație:** pentru pacienții cu status de performanță ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologice, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente, tratamente

imunopresoare 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.

Ipilimumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

#### IV. Tratament

##### Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansate de boală
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

##### Doze, monitorizarea tratamentului, întreruperea tratamentului:

- doza recomandată este de **3 mg/kg** administrat intravenos pe durata a 90 de minute la fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri.

Regimul de inducție recomandat pentru ipilimumab este de 3 mg/kg administrate intravenos pe durata a 90 de minute la fiecare 3 săptămâni, în total 4 doze. Pacienților trebuie să li se administreze regimul complet de inducție (4 doze) în funcție de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează. Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducție.

Testele funcției hepatice (TFH) și testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial și înaintea fiecărei doze de ipilimumab. În plus, orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusiv diaree și colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu ipilimumab.

Conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun poate necesita reținerea unei doze sau întreruperea definitivă a terapiei cu ipilimumab și inițierea corticoterapiei sistemice în doze mari. În unele cazuri, poate fi luată în considerare asocierea altei terapii imunopresoare.

Nu se recomandă reducerea dozelor.

Recomandările pentru întreruperea definitivă sau reținerea dozelor sunt prezentate în R.C.P-ul produsului.

Doza necesară de **metilprednisolon**, administrat intravenos, este de **1 - 4 mg/kgc**, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.

Se va adăuga **terapie specifică fiecărui tip de efect secundar**: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatitică, etc.

Se va adăuga **terapie cu rol imunopresiv** diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

##### V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic - examen CT sau RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT, în funcție de decizia medicului curant. Prima evaluare a răspunsului la ipilimumab se va efectua după finalizarea celor 4 cicluri de tratament de inducție. Ulterior, monitorizarea imagistică va fi efectuată la intervale de 8 - 16 săptămâni, în funcție de decizia medicului curant.
- Pentru a confirma etiologia, reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.

- 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.

## **VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- **Evoluția bolii** pe parcursul celor 4 cicluri de tratament 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 leziunile de boală existente)
- Tratamentul cu ipilimumab trebuie **oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun** cât și în cazul **unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol** - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului

## **VII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.