

# **Pautes per a l'harmonització del tractament farmacoterapèutic del càncer de pulmó no microcític metastàtic**

## **Servei Català de la Salut**

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

Versió 1.0

16/03/2021

## Grup de treball:

### Autors

**Anna Aldea.** Metgessa farmacòloga clínica. Unitat d'investigació clínica. Parc de Salut Mar

**Eduarne Arriola.** Metgessa oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia. Parc de Salut Mar

**Josep Maria Borràs.** Metge especialista en medicina preventiva. Pla director d'oncologia de Catalunya. Departament de Salut

**Joaquim Bosch.** Metge oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia. Institut Català d'Oncologia Girona

**María Josep Carreras.** Farmacèutica. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron

**David Conde.** Farmacèutic. Servei de Farmàcia. Parc de Salut Mar

**Juan Felipe Córdoba.** Metge oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova

**Enriqueta Felip.** Metgessa oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron

**Sandra Fontanals.** Farmacèutica. Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia de l'Hospitalet de Llobregat

**Laura Guarga.** Farmacèutica. Divisió Econòmica del Medicament de la Gerència de Sistemes de Finançament del CatSalut

**Margarita Majem.** Metgessa oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona

**Irene Mangues.** Farmacèutica. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova

**Javier Martínez.** Farmacèutic. Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia de l'Hospitalet de Llobregat

**Estela Moreno.** Farmacèutica. Servei de Farmàcia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Ernest Nadal.** Metge oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia Mèdica. Institut Català d'Oncologia de l'Hospitalet de Llobregat

**Sergio Peralta.** Metge oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia. Hospital Sant Joan de Reus

**M. Carmen Rodríguez.** Infermera. Servei d'Oncologia. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

**Gala Serrano.** Metgessa oncòloga radioteràpica. Servei de Cures Pal·liatives. Institut Català d'Oncologia de l'Hospitalet de Llobregat

**Laia Vilà.** Metgessa oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia. Parc Taulí Hospital Universitari

**Núria Viñolas.** Metgessa oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

### Coordinació i equip redactor

**Montserrat Gasol.** Farmacèutica. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Gerència del Medicament. CatSalut

**Daniel Gay.** Economista. Divisió Econòmica del Medicament de la Gerència de Sistemes de Finançament del CatSalut

**Laura Guarga.** Farmacèutica. Divisió Econòmica del Medicament de la Gerència de Sistemes de Finançament del CatSalut

**Javier Martínez.** Farmacèutic. Servei de Farmàcia de l'Institut Català d'Oncologia de l'Hospitalet de Llobregat. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. CatSalut

**Gemma Puig.** Farmacèutica. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Gerència del Medicament. CatSalut

**Azahar Sancho.** Farmacèutica. Servei de Farmàcia de l'Institut Català d'Oncologia de l'Hospitalet de Llobregat

**Gerard Solís.** Farmacèutic. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Gerència del Medicament. CatSalut

### Direcció

**Caridad Pontes.** Metgessa farmacòloga clínica. Gerència del Medicament. CatSalut

**Antoni Vallano.** Metge farmacòleg clínic. Gerència del Medicament. CatSalut.

Tots els autors i col·laboradors han realitzat una declaració de conflicte d'interessos.

La Societat Catalano-Balear de Cures Pal·liatives, la Societat Catalana de Neurologia, la Societat Catalana de Farmàcia Clínica, la Societat Catalana de Farmacologia, la Societat Catalano-Balear d'Infermeria i la Societat Catalano-Balear d'Oncologia han tingut l'oportunitat d'enviar comentaris al document, si bé el text final és l'adoptat pel Grup de treball de les pautes i el PHF.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic del càncer de pulmó no microcític metastàtic. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.**

**Paraules clau:** càncer de pulmó no microcític metastàtic, immunoteràpia, teràpia dirigida, quimioteràpia, algorisme, pauta harmonització

#### Alguns drets reservats

© 2021, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional. La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

#### Edita:

Servei Català de la Salut

**URL:** <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/pautes-harmonitzacio-farmacoterapeutica/>

## Índex

Llista d'abreviacions .....	6
<b>Punts clau del tractament del CPNM metastàtic .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Introducció .....</b>	<b>10</b>
<b>2. Metodologia.....</b>	<b>10</b>
<b>3. Càncer de pulmó no microcític .....</b>	<b>11</b>
3.1. Biomarcadors en el CPNM.....	13
3.1.1. Mutació EGFR.....	14
3.1.2. Translocacions d'ALK .....	14
3.1.3. Reordenament de ROS-1 .....	15
3.1.4. Expressió de PD-L1 (27–32).....	15
<b>4. Objectius generals del tractament del CPNM metastàtic .....</b>	<b>15</b>
<b>5. Opcions terapèutiques del CPNM metastàtic .....</b>	<b>16</b>
5.1. Consideracions generals del tractament farmacològic .....	17
5.2. Tractament farmacològic del CPNM sense diana accionable .....	17
5.2.1. Tractament de pacients amb CPNM no escatós .....	20
5.2.2. Tractament de pacients amb CPNM escatós .....	23
5.3. Tractament farmacològic del CPNM amb diana accionable .....	25
5.3.1. Tractament de pacients amb CPNM metastàtic amb mutació EGFR .....	25
5.3.2. Tractament de pacients amb CPNM metastàtic ALK positiu .....	28
5.3.3. Tractament de pacients amb CPNM mestastàtic ROS-1 positiu .....	31
5.4. Poblacions vulnerables .....	32
<b>6. Algorisme de tractament farmacològic del CPNM sense diana accionable.....</b>	<b>35</b>
<b>7. Algorisme de tractament farmacològic del CPNM amb diana accionable .....</b>	<b>37</b>
<b>8. Àrea econòmica .....</b>	<b>40</b>
8.1. Metodologia .....	40
8.2. Resultats.....	41
8.3. Limitacions de l'impacte econòmic.....	52
<b>9. Informació per als pacients .....</b>	<b>53</b>

<b>Annexos .....</b>	<b>57</b>
Annex 1. Indicacions autoritzades i condicions de finançament.....	57
Annex 2. Classificació TNM del càncer de pulmó no microcític 8a edició .....	61
Annex 3. Escales de valoració de l'estat funcional del pacient.....	62
Annex 4. Característiques de la immunoteràpia .....	63
Annex 5. Característiques dels inhibidors de la tirosina-cinasa d'EGFR.....	64
Annex 6. Característiques dels inhibidors de la tirosina-cinasa d'ALK.....	65
Annex 7. Interaccions farmacològiques .....	66
Annex 8. Consideracions dels tractaments farmacològics .....	72
<b>Bibliografia.....</b>	<b>84</b>

## Llista d'abreviacions

ALK	cinasa del limfoma anaplàstic
CAMH	Consell Assessor de la Medicació Hospitalària
CFT-SISCAT	Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT
CP	càncer de pulmó
CPNM	càncer de pulmó no microcític
ECG	electrocardiograma
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	receptor del factor de creixement epidèrmic humà
FEVE	fracció d'ejecció ventricular esquerra
IH	insuficiència hepàtica
IR	insuficiència renal
ITK	inhibidor de la tirosina-cinasa
PD-L1	l·ligand de la proteïna de mort cel·lular programada
PHF	Programa d'harmonització farmacoterapèutica
PS	<i>performance status</i>
SG	supervivència global
SLP	supervivència lliure de progressió
TFG	taxa de filtració glomerular
TPS	proporció d'expressió de tumor (de l'anglès, <i>tumor proportion score</i> )
TRO	taxa de resposta objectiva

## Punts clau del tractament del CPNM metastàtic

### Consideracions generals

- L'abordatge terapèutic dels pacients amb CPNM metastàtic ha de ser realitzat en el context dels comitès de tumors multidisciplinaris.
- Tot i que el CPNM metastàtic és una malaltia incurable, actualment amb el tractament adequat la supervivència d'alguns pacients pot ser prolongada. L'objectiu del tractament farmacològic en aquest context és assolir un augment significatiu de la supervivència i de la qualitat de vida del pacient resultat d'un millor control simptomàtic i de la malaltia oncològica.
- L'elecció de l'estratègia de tractament ha de tenir en compte diversos factors relacionats amb les característiques de la malaltia (histologia, extensió, estudi molecular), del tractament (efectes adversos i tractaments previs rebuts) i del pacient (estat funcional, edat, comorbiditats).
- La comunicació amb el pacient es considera rellevant durant tot el procés assistencial, per conèixer la seva disposició en relació amb el tractament, així com les seves preferències; proporcionar la informació necessària sobre la patologia, el tractament i com es desenvoluparà el seu abordatge al llarg del seguiment de la malaltia; resoldre els possibles dubtes, proporcionar suport emocional i consells sobre l'estil de vida.
- En tots els casos s'ha de valorar un tractament de suport individualitzat per al control i maneig dels símptomes associats a la malaltia i al tractament.
- Es recomana realitzar un estudi molecular amb tècniques validades als pacients amb diagnòstic de CPNM metastàtic d'histologia no escatosa i en pacients d'histologia escatosa no fumadors o amb poca exposició al tabac per tal d'individualitzar el tractament.
- Els biomarcadors per als quals es disposa actualment de tractament dirigit finançat són els EGFR, ALK i ROS1; aquests són més freqüents en els pacients amb CPNM amb histologia d'adenocarcinoma, no fumadors o amb poca exposició al tabac, i normalment no se solen trobar de forma concomitant.
- Els punts de control immunològic que han esdevingut dianes terapèutiques i per a les quals es disposa de tractament finançat actualment són el receptor de mort programada (PD-1) i els seus lligands PD-L1.
- Es recomana la teràpia sistèmica a tots els pacients en estadi IV amb ECOG PS 0-2, que pot ser l'administració de teràpia dirigida, d'immunoteràpia i de quimioteràpia.

### Tractament del CPNM metastàtic sense dianes accionables

- El tractament del CPNM sense alteracions moleculars d'EGFR, ALK o ROS1 es basa en l'administració d'immunoteràpia, d'immunoteràpia combinada amb quimioteràpia i de quimioteràpia basada en doblats de platí.
- L'elecció del tractament dependrà del percentatge d'expressió de PD-L1, així com de la histologia del tumor i l'estat funcional dels pacients.
- En pacients amb elevada expressió de PD-L1 (> 50%) i independentment de la histologia, el tractament d'elecció és pembrolizumab en monoteràpia si no hi ha contraindicació per rebre'l. En pacients amb PD-L1 < 50% o desconegut, les opcions de tractament depenen de la histologia. Per a histologia no escatosa, els tractaments preferents són els règims de quimioteràpia basada en platí combinada amb immunoteràpia (pembrolizumab), o immunoteràpia i antiangiogènica (atezolizumab i bevacizumab). Mentre que per a histologia escatosa, el tractament consisteix en els esquemes de quimioteràpia basats en platí.
- Per als pacients no candidats a immunoteràpia, el tractament d'elecció segueix sent la quimioteràpia basada en doblats de platí. El cisplatí és d'elecció i el carboplatí es reserva per a pacients amb un ECOG PS 2, d'edat avançada, amb insuficiència renal, deshidratació, neuropatia o deteriorament auditiu.
- Els esquemes de quimioteràpia que contenen pemetrexed són els d'elecció en el CPNM metastàtic d'histologia no escatosa.

### Tractament del CPNM metastàtic amb dianes accionables

- El tractament dirigit amb fàrmacs inhibidors de tirosina-cinasa (ITK) és d'elecció per als pacients amb alteracions moleculars d'EGFR, ALK o ROS-1 degut a la seva bona tolerància i eficàcia superior a la quimioteràpia basada en platí.
- En els pacients amb mutacions d'EGFR el fàrmac d'elecció és un ITK de 3a generació, osimertinib. La resta d'ITK d'EGFR de 1a i 2a generació es consideren pautes alternatives. En aquells pacients que presentin la mutació T790M de resistència als ITK de 1a i 2a generació es recomana el tractament amb osimertinib.
- En els pacients amb reordenaments d'ALK el fàrmac d'elecció és alectinib. Crizotinib i ceritinib es recomanen en cas d'intolerància o contraindicacions a alectinib.
- En els pacients amb reordenaments de ROS-1 el tractament d'elecció és crizotinib.
- En cas d'oligoprogressió amb manteniment de benefici clínic, es valorarà la possibilitat de realitzar tractament local i mantenir el tractament amb ITK.



- En pacients amb CPNM d'histologia no escatosa no s'han d'iniciar esquemes que continguin immunoteràpia sense conèixer prèviament la presència de biomarcadors del tumor (ALK, ROS-1, EGFR).

### **Poblacions vulnerables**

- Les poblacions vulnerables inclouen els pacients d'edat avançada, amb estat funcional ECOG PS > 2 i els pacients que més es poden beneficiar de l'atenció pal·liativa.
- L'edat avançada no s'ha de considerar una contraindicació per al tractament oncològic. L'avaluació oncogeriàtrica integral ajuda a detectar els problemes en l'esfera clínica, funcional, cognitiva i social del pacient, i així poder adequar els objectius terapèutics a la realitat del pacient.
- El tractament amb immunoteràpia i amb tractaments dirigits en pacients d'edat avançada s'ha de considerar d'acord amb les recomanacions estàndard. Pel que fa a la quimioteràpia, cal considerar l'administració de dobles basats en carboplatí i els règims de quimioteràpia amb un sol citostàtic en pacients d'edat avançada.
- En pacients amb ECOG PS 3-4 amb CPNM metastàtic es recomana el millor tractament de suport i valorar la derivació a l'equip de cures pal·liatives. En pacients amb ECOG PS 3 i alteracions moleculars d'EGFR, ALK o ROS-1, es pot valorar de forma individualitzada la teràpia dirigida amb ITK.
- S'ha de prioritzar l'atenció precoç de l'especialista de cures pal·liatives en el context del CPNM metastàtic, especialment en aquells pacients més complexos i/o molt simptomàtics.

## 1. Introducció

Un dels objectius estratègics del Pla de salut 2016-2020 és l'abordatge de la política farmacèutica i del medicament d'una forma integral i integrada a la resta del sistema sanitari i dels sectors productius per millorar els resultats en salut i fomentar l'ús racional, segur i eficient dels medicaments. Així mateix, entre les prioritats d'aquest Pla de salut també hi ha la consolidació del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF) del Servei Català de la Salut (CatSalut).

Les pautes d'harmonització farmacoterapèutica, elaborades en el marc del PHF, són una eina adreçada a tots els professionals assistencials per establir unes bones pràctiques en el maneig farmacològic de diferents patologies prioritzades. Són objectius de les pautes oferir una visió integral en l'aproximació farmacoterapèutica d'una determinada patologia, establir criteris de selecció de medicaments, proporcionar eines de suport consultables en la pràctica diària, unificar la informació en un document de referència i, en definitiva, reduir la variabilitat en la pràctica clínica per tal de millorar els resultats en salut en tot el territori.

Les pautes donen suport als professionals sanitaris en la presa de decisions farmacoterapèutiques, però no substitueixen les actuacions individuals que es puguin fer per a pacients concrets.

Aquesta pauta té l'objectiu d'harmonitzar el tractament farmacològic del càncer de pulmó no microcític (CPNM) metastàtic i es dirigeix, principalment, als professionals sanitaris relacionats amb l'oncologia mèdica i directament amb aquesta patologia. Les seves recomanacions consideren en termes poblacionals, els criteris d'eficàcia, seguretat, eficiència i sostenibilitat de la prestació sanitària per garantir l'accessibilitat universal i l'equitat.

La pauta estableix criteris de selecció, recomanacions i algorismes de tractament farmacològic per als diferents escenaris de la patologia metastàtica. Així mateix, és una eina per fomentar l'ús racional, tant de la quimioteràpia com dels tractaments dirigits enfront d'una diana específica i de la immunoteràpia. El document descriu les principals reaccions adverses i consideracions a tenir en compte a l'inici i durant el tractament, atès l'alt impacte que té la toxicitat en la qualitat de vida dels pacients.

## 2. Metodologia

Per a l'elaboració de les pautes s'ha constituït un grup de treball multidisciplinari, coordinat des del CatSalut, amb l'objectiu de realitzar una revisió crítica de l'evidència científica, incorporar els coneixements i l'experiència clínica dels experts i aconseguir consens sobre la millor pauta terapèutica entre els diferents professionals implicats en el procés assistencial dels pacients. D'acord amb el grup de treball, s'han prioritzat les guies de pràctica clínica de referència vigents i s'han identificat les revisions sistemàtiques i els assaigs de rellevància que adrecen preguntes clíniques concretes. Per la seva rellevància, s'han prioritzat les guies de pràctica clínica següents:

1. Guia de la Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica (1)
2. Guia de la Societat Europea d'Oncologia Mèdica (2)
3. Guia americana de la Xarxa Nacional Integral del Càncer (National Comprehensive Cancer Network NCCN) (3)
4. ICOpaxi de l'Institut Català d'Oncologia (4)

El document de la pauta també incorpora la revisió de l'evidència científica generada després de la publicació de les esmentades guies, té en consideració els acords emesos pel PHF del CatSalut que estableixen els criteris d'ús i accés dels medicaments indicats en el CPNM metastàtic en l'àmbit del SISCAT, i utilitza criteris d'eficiència per a la realització de recomanacions de selecció i prioritització de medicaments i/o grups terapèutics d'acord amb la política farmacèutica del CatSalut. La pauta només incorpora recomanacions d'ús de fàrmacs, indicació amb una resolució positiva de preu i finançament a l'Estat espanyol. Els medicaments i/o indicacions amb una resolució expressa de no finançament i aquells que es troben pendents de preu en el moment de la publicació de la pauta, no s'inclouen en aquest document (vegeu annex 1).

L'equip coordinador del CatSalut recull el conjunt de la informació, l'analitza, la sintetitza i elabora les recomanacions de les pautes, que són discutides, valorades i aprovades pel grup de treball. El procés d'elaboració d'aquestes recomanacions inclou la identificació dels punts d'acord i discrepància entre les guies, i el consens d'experts quan les recomanacions de les fonts consultades no són coincidents o quan hi ha aspectes sobre els quals no existeix evidència científica suficient.

Les pautes són revisades pel Consell Assessor de la Medicació Hospitalària (CAMH) i per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT (CFT-SISCAT), les quals inclouen professionals de diferents àmbits, representants de pacients i dels diferents proveïdors de salut de Catalunya. Així mateix, les pautes disposen d'un període d'informació pública per a les societats científiques interessades.

L'elaboració d'aquest document s'acompanya d'un document argumentari dels aspectes clau de les pautes, l'objectiu del qual és clarificar les fonts bibliogràfiques i els arguments considerats per a l'elaboració de les recomanacions més rellevants.

Atesa l'elevada innovació terapèutica en el context del CPNM metastàtic i les decisions de finançament de nous medicaments i indicacions, la pauta serà actualitzada d'acord amb aquestes decisions dins els procediments del Programa d'harmonització farmacoterapèutica.

### 3. Càncer de pulmó no microcític

El càncer de pulmó (CP) és un dels càncers més freqüentment diagnosticats a escala mundial. A Espanya, la incidència estimada de nous casos de CP per a l'any 2019 va ser de 29.503 casos, dels quals un 25% era en dones (5).

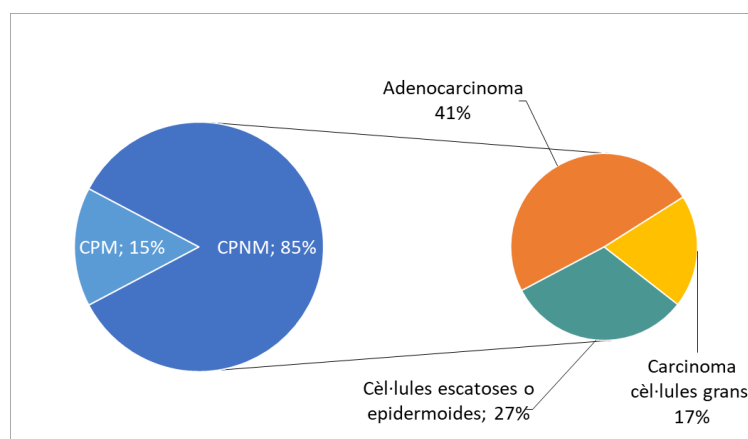
Hi ha un increment progressiu d'aquest càncer entre les dones. Aquest fet es pot explicar per la incorporació més tardana al consum de tabac per part de les dones en comparació amb els homes (5), i al temps de latència d'aproximadament 30 (6) anys que hi ha entre l'exposició als carcinògens del tabac i el desenvolupament de la malaltia.

El CP continua sent la primera causa de mort per càncer a Espanya en els dos sexes amb una supervivència a 5 anys global del 13% que disminueix fins a l'1% en l'estadi metastàtic. (4) Entre les dones, la mortalitat per càncer de pulmó l'any 2017 es va incrementar un 6,4% respecte a anys previs. (5)

Els factors de risc més importants relacionats amb el desenvolupament de la malaltia són: l'exposició tabàquica (prèvia i actual), l'exposició a l'asbest, l'arsènic, el radó i els hidrocarburs aromàtics policíclics. També s'ha descrit un risc major de patir CP en les zones urbanes comparat amb les zones rurals. (7) (8) Alguns estudis han avaluat la possible influència de l'herència en el CP, que s'ha relacionat en un 18% dels casos, especialment amb l'adenocarcinoma; tanmateix, no s'han identificat clarament els components genètics que hi influeixen. (6)

El CPNM representa aproximadament el 80%-90% de tots els CP, mentre que la proporció de CP microcític, majoritàriament relacionat amb l'exposició al tabac, ha disminuït en els últims anys fins un 13%, aproximadament. El CPNM es classifica segons la histologia en adenocarcinoma ( $\approx$  40%), carcinoma de cèl·lules grans (15%) i carcinoma de cèl·lules escatoses o epidermoides ( $\approx$  25-30%). (11) En general, es diferencia entre la histologia no escatosa (que engloba adenocarcinoma i carcinoma de cèl·lules grans) i la histologia escatosa. A la figura 1 es mostra la proporció de les diferents histologies.

**Figura 1. Càncer de pulmó no microcític**



CPM: càncer de pulmó microcític; CPNM: càncer de pulmó no microcític.

L'estadificació del CPNM utilitza el sistema TNM, que descriu la mida i l'extensió del tumor primari, el nombre i la ubicació dels ganglis limfàtics regionals involucrats i la presència i ubicació de qualsevol malaltia metastàtica (vegeu annex 2). La majoria dels pacients amb CP es diagnostiquen després que la malaltia ha progressat a una etapa avançada. Al moment del diagnòstic, el 10%-15% dels pacients tenen un CP localment avançat (estadi IIIB), i el 40% dels pacients CP metastàtic (estadi IV). (4) Les zones més comuns on el CP desenvolupa metastasis són altres zones del pulmó,

els ossos, les glàndules suprarenals, el fetge i el sistema nerviós central (SNC). La supervivència relativa als 5 anys per a tots els estadis combinats és del 13%, (4) en estadi IIIB la supervivència és del 5% i disminueix fins a l'1% en l'estadi IV. (11)

El CP no sol presentar simptomatologia durant el curs de la malaltia. No obstant, en el moment del diagnòstic, el 90% dels pacients presenten símptomes causats pel creixement tumoral, l'obstrucció de vies respiratòries, l'afectació de zones ganglionars i possibles síndromes paraneoplàstics. El símptoma més característic és la tos amb expectoració, encara que també destaquen l'hemoptisi i la dispnea, relacionades directament amb el tumor primari. El CP també pot provocar dolor intens a la paret toràcica i episodis de disfàgia per la compressió d'estructures digestives. (12)

El CPNM és una malaltia molecularment heterogènia i comprendre la seva biologia ha estat i és fonamental per al desenvolupament de teràpies efectives. Actualment, el diagnòstic molecular es considera crucial, ja que ajuda a detectar biomarcadors que presenten capacitat predictiva pel que fa a supervivència i a l'elecció del tractament més idoni al context de la malaltia. (13–15)

L'estratègia de tractament dels pacients amb CPNM metastàtic ha de ser realitzada en el context dels comitès de tumors multidisciplinaris. (16)

### 3.1. Biomarcadors en el CPNM

Els biomarcadors poden tenir efecte predictiu i pronòstic de la malaltia. En el primer cas implica que la instauració del tractament específic pot tenir un impacte en els resultats clínics. El valor pronòstic implica que el biomarcador per si sol té un impacte en la supervivència del pacient independentment del tractament rebut. Entre els biomarcadors predictius, s'hi troben les mutacions de l'EGFR, BRAF V600E i METex14, els reordenaments o fusions d'ALK, ROS-1 i RET i l'expressió del lligand de la proteïna de mort cel·lular programada (PD-L1). Per una altra banda, l'oncogèn KRAS és un biomarcador pronòstic de baixa supervivència i també és predictiu de manca de benefici del tractament amb inhibidors de la tirosina-cinasa (ITK) d'EGFR (3).

Els biomarcadors EGFR, ALK, ROS-1, KRAS, BRAF, NTRK, METex14 i RET són més freqüents en els pacients amb CPNM amb histologia d'adenocarcinoma (17) i normalment no se solen trobar de forma concomitant (3,18). (vegeu taula 1)

Taula 1. Característiques dels biomarcadors del CPNM

Biomarcador	Incidència	Histologia principal	Hàbit tabàquic
<b>ALK</b>	2-5%	Adenocarcinoma	No fumadors o poc fumadors
<b>BRAF</b>	2-5%	Adenocarcinoma	Fumadors o exfumadors
<b>EGFR</b>	35-50 % asiàtics 10-14 % caucàsics	Adenocarcinoma	No fumadors
<b>KRAS</b>	16- 40%	Adenocarcinoma	Fumadors
<b>MET</b>	5%	Adenocarcinoma	Independent de l'hàbit tabàquic
<b>NTRK</b>	0,1-3%	Adenocarcinoma	No fumador
<b>PD-L1</b>	20-60%	CPNM no escatós i escatós	Independent de l'hàbit tabàquic
<b>RET</b>	1-2%	Adenocarcinoma	No fumadors
<b>ROS-1</b>	1-4%	Adenocarcinoma	No fumadors o poc fumadors

ALK: anaplastic kinase; BRAF: oncogene BRAF; KRAS: Kirsten rat sarcoma oncogene; EGFR: epidermal growth factor; MET: mesenchymal-epithelial transition; NTKR: tropomyosin receptor kinase; PD-L1: Programmed cell Death Ligand-1; RET: rearranged during transfection oncogene; ROS1: oncogen ROS-1.

### 3.1.1. Mutació EGFR

La freqüència de mutacions en el receptor del factor de creixement epidèrmic humà (EGFR) és d'aproximadament el 10-14% en la població caucàsica i del voltant del 50% per a la població asiàtica (17). Les mutacions activadores d'EGFR se solen trobar entre els exons 18 i 21 del gen d'EGFR. Aquestes són més freqüents en dones, d'origen asiàtic, en persones no fumadores i en histologia d'adenocarcinoma. Al voltant del 90% són delecions de l'exó 19 o mutacions puntuals de l'exó 21 L858R (mutacions comuns o clàssiques). (19–21). La resta de mutacions d'EGFR (mutacions no comunes) comprenen un grup heterogeni i han estat identificades en un 7-23% dels pacients amb CPNM amb mutacions d'EGFR. (19) Les mutacions no comunes més habituals són la G719X, S768I i L861Q que es troben als exons 18, 20 i 21, respectivament (22). Actualment, el tractament dirigit amb ITK d'EGFR és el tractament d'elecció per als pacients amb mutacions activadores. (19) La resposta al tractament de primera línia amb ITK d'EGFR és bona, amb taxes de resposta aproximadament entre el 60 i 80%. Si més no, els tumors quasi sempre desenvolupen resistència a aquests tractaments i la malaltia progressa. Tot i que els mecanismes de resistència són diversos, el més freqüent és la presència de la mutació T790M. Aquesta mutació es troba en el 50-60% dels pacients que reben un ITK de 1a o 2a generació. En pacients sense tractament previ té una baixa prevalença (2-5%) (23).

### 3.1.2. Translocacions d'ALK

S'estima que el reordenament d'ALK (de l'anglès, *anaplastic lymphoma kinase*; d'ara endavant ALK+) s'expressa entre el 2% i el 5% dels pacients amb CPNM i histologia d'adenocarcinoma. (18) El reordenament d'ALK s'observa amb més freqüència en pacients més joves, amb histologia d'adenocarcinoma i no fumadors. Es considera poc probable la seva coexistència amb mutacions en EGFR. (24)

Segons les últimes dades disponibles si s'empren tractaments dirigits, s'estima que la taxa de supervivència als 5 anys per a les persones amb CPNM ALK+ és de fins al 62,5% en estadis III/IV. (25)

### 3.1.3. Reordenament de ROS-1

Els gens de fusió ROS-1 són *drivers* oncogènics que es presenten entre 1-4% de la població amb CPNM i histologia d'adenocarcinoma. (18) El gen ROS-1 codifica per un receptor transmembrana amb activitat tirosina-cinasa. Les proteïnes de fusió ROS-1 són impulsores que contribueixen a la progressió tumoral en múltiples sistemes de models experimentals. (26)

Es tracta d'un protooncogen molt similar a ALK, i també es presenta en pacients que no presenten mutacions en EGFR.

### 3.1.4. Expressió de PD-L1 (27–32)

Els punts de control immunològic (*immune checkpoint*) que han esdevingut dianes terapèutiques inclouen el receptor de mort programada (PD-1) (de l'anglès, *Programmed cell Death 1*) i els seus lligands PD-L1 i PD-L2 (de l'anglès, *Programmed cell Death Ligand-1*) i els limfòcits T citotòxics associats a la proteïna 4 (CTLA-4) (de l'anglès, *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*). (33)

Actualment, s'han desenvolupat anticossos monoclonals dirigits contra els punts de control immunològic (immunoteràpia), tot i que només es disposa per al tractament del CPNM fàrmacs dirigits contra la interacció entre el receptor PD-1 amb els seus lligands PD-L1 i PD-L2.

La unió de PD1 amb PD-L1 suprimeix la resposta immunitària, redueix l'activació i proliferació de les cèl·lules T per tal d'evitar el dany derivat de la inflamació tissular i mantenir la tolerància. (30,33)

Diferents estudis han avaluat la prevalença de l'expressió de PD-L1 en pacients amb CPNM i els valors varien des d'un 20% a un 60%, aproximadament. Aquesta variabilitat pot estar influenciada per la tècnica utilitzada en la detecció de PD-L1, així com pels diferents llindars de detecció dels nivells de PD-L1.

## 4. Objectius generals del tractament del CPNM metastàtic

L'elecció de l'estratègia de tractament ha de tenir en compte factors com l'estadi de la malaltia, la histologia, la patologia molecular, els tractaments previs rebuts, l'edat, l'estat funcional, les comorbiditats, les preferències del pacient, les toxicitats esperades, així com l'objectiu del tractament.

El tractament farmacològic del CPNM té per objectiu millorar de forma significativa la supervivència, la qualitat de vida i el control simptomàtic. Tot i que no es tracta d'una estratègia terapèutica curativa, els avenços en els últims anys han permès que alguns pacients siguin llargs supervivents (vius més enllà del 5 anys del diagnòstic). (34) (4)

En la valoració inicial i durant el tractament, es requereix una valoració de l'estat funcional del pacient mitjançant una escala validada com l'ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) o l'escala Karnofsky (*Karnofsky Performance Status*) (vegeu annex 3).



## 5. Opcions terapèutiques del CPNM metastàtic

Fins a l'aparició de nous tractaments, com la immunoteràpia o les teràpies dirigides, el tractament sistèmic d'elecció en els pacients amb CPNM metastàtic, es basava en la combinació d'un platí (cisplatí o carboplatí), amb un segon agent quimioteràpic anomenats doblats de platí. (35,36) La quimioteràpia basada en doblats de platí en pacients amb CPNM localment avançat o metastàtic s'associa amb unes taxes de resposta d'entre el 15 i 35% i una mediana de supervivència lliure de progressió (SLP) i supervivència global (SG) de 4 a 7 mesos i de 10 a 16 mesos, respectivament. (37)

La major comprensió de la biologia del CP ha permès desenvolupar diverses estratègies terapèutiques potencials dirigides a les vies de transducció de senyals oncogèniques o a punts de regulació immunitària que han aconseguit supervivències més llargues. Aquests tractaments generalment presenten menys freqüència d'efectes adversos que els tractaments citostàtics estàndards. Tanmateix, no són innocus per al pacient, presenten un perfil de toxicitat diferent a curt i llarg termini que cal conèixer i alguns es poden associar al desenvolupament de mutacions de resistència.

Les opcions terapèutiques disponibles actualment i incloses en aquest document són les següents:

- **Quimioteràpia:**
  - Esquemes basats en doblats de platí: un platí (cisplatí o carboplatí) combinat amb un citostàtic de tercera generació: taxans (docetaxel o paclitaxel), anàleg de pirimidina (gemcitabina), alcaloide de la vinca (vinorelbina) o antifolat (pemetrexed).
  - Citostàtics de tercera generació en monoteràpia: docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina, pemetrexed.
- **Antiangiogènics:** bevacizumab (en combinació amb un doblet de platí) i nintedanib (en combinació amb docetaxel).
- **Immunoteràpia:** anti-PD1: pembrolizumab (en monoteràpia o combinat amb doblet de platí) i nivolumab (en monoteràpia); anti-PD-L1: atezolizumab (en monoteràpia o combinat amb antiangiogènec i doblet de platí).
- **Teràpia dirigida:** inhibidors de tirosina-cinasa (ITK) d'EGFR: afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, osimertinib; ITK d'ALK: alectinib, ceritinib, crizotinib, lorlatinib; ITK de ROS-1: crizotinib.

Actualment, es realitzen **proves moleculars** als pacients amb diagnòstic de CPNM metastàtic per tal d'individualitzar i guiar el tractament. Els mètodes de detecció inclouen FISH (hibridació *in situ* fluorescent), RT-PCR (reacció en cadena de la polimerasa amb transcriptasa inversa), la IHQ (immunohistoquímica) i tècniques de seqüenciació massiva. Es recomana realitzar, amb tècniques validades, les determinacions de biomarcadors en els casos següents:

- En pacients amb CPNM d'histologia no escatosa i aquells amb histologia escatosa que no són fumadors o amb poca exposició al tabac: mutació EGFR, reordenaments d' ALK i ROS1, i expressió de PD-L1.



## 5.1. Consideracions generals del tractament farmacològic

- L'atenció a les persones amb CPNM metastàtic ha de ser multidisciplinària.
- El tractament sistèmic es recomana a tots els pacients amb ECOG PS 0-2. El tractament ha d'individualitzar-se tenint en compte les característiques del pacient i de la malaltia (histologia, càrrega tumoral, símptomes, expressió de biomarcadors, etc).
- En tots els casos s'ha de valorar un tractament de suport individualitzat per al control i maneig dels símptomes associats a la malaltia i al tractament.
- El tractament dirigit, els esquemes de quimioteràpia o d'immunoteràpia es discontinuaran en cas de: toxicitat inacceptable, empitjorament de l'ECOG PS, progressió de la malaltia i/o pèrdua de benefici clínic (empitjorament de la simptomatologia).
- Per a aquells pacients que no tenen una alternativa satisfactòria de tractament, cal considerar la possible inclusió en un assaig clínic.

## 5.2. Tractament farmacològic del CPNM sense diana accionable

Actualment, el tractament farmacològic del CPNM sense diana accionable es basa en l'administració d'immunoteràpia, esquemes d'immunoteràpia i quimioteràpia i doblats de quimioteràpia basats en platí. En línies posteriors, el tractament es basa en l'ús d'un fàrmac citostàtic de tercera generació sol o, en el cas d'histologia no escatosa, combinat amb un agent antiangiogènec.

### Quimioteràpia

- Els resultats d'una metanàlisi va mostrar que el tractament amb quimioteràpia millora la supervivència en els pacients amb CPNM avançat respecte a la millor teràpia de suport. (38) Una revisió posterior confirma aquests resultats, amb un augment relatiu de la supervivència del 23% i un augment absolut del 9%. (39) Una altra metanàlisi també va mostrar un major benefici quant a taxa de resposta objectiva (TRO) i supervivència al cap d'un any dels règims de quimioteràpia amb dos agents citotòxics respecte a un sol agent. L'addició de tres fàrmacs millorava la TRO però no la supervivència. (40)
- La durada del tractament amb quimioteràpia de 6 cicles no ha mostrat millores en la SG respecte a durades inferiors (mínim de 4 cicles), segons els resultats d'una revisió sistemàtica de 2014. (41)
- Una altra metanàlisi mostra que el tractament basat en doblats amb platí redueix de forma significativa el risc de mort a 1 any sense associar-se a un augment de toxicitat inacceptable respecte a altres doblats de quimioteràpia. (36) Les metanàlisis han mostrat taxes de resposta i SG lleugerament superiors per a les combinacions amb cisplatí en comparació amb esquemes de carboplatí. (42) Tanmateix, una revisió recent no mostra diferències quant a supervivència, supervivència a l'any o resposta al tractament entre les combinacions, tot i que el perfil de toxicitat entre els fàrmacs és diferent. (43)

- El perfil de toxicitat de cisplatí i carboplatí com a base dels esquemes de quimioteràpia es caracteritza per la mielosupressió, la nefrotoxicitat, l'ototoxicitat i la neurotoxicitat, tot i que la freqüència d'aquestes reaccions adverses varia entre els dos fàrmacs (vegeu annex 8).
- Diferents estudis aleatoritzats, revisions i estudis observacionals comparen els règims de quimioteràpia amb agents de tercera generació combinats amb carboplatí i cisplatí, sense mostrar diferències significatives entre ells. (44–47)
- Pemetrexed combinat amb platí s'ha comparat amb gemcitabina combinat amb platí en un assaig clínic de fase III, i ha demostrat la no inferioritat per a la població global. Va mostrar superioritat per als pacients amb histologia d'adenocarcinoma i carcinoma de cèl·lules grans, però no per a histologia escatosa. (48) Una metanàlisi de 4 estudis també ha avaluat el tractament de pemetrexed combinat amb platí respecte a gemcitabina i docetaxel, i ha mostrat una reducció del risc de mort global del 9%. La majoria de la població estudiada presentava CPNM d'histologia no escatosa. (49)

### Antiangiogènics

- Bevacizumab va mostrar un increment del risc d'hemorràgia pulmonar amb desenllaç fatal en un estudi de fase II, especialment en pacients amb histologia escatosa, fet que ha fet excloure aquests pacients dels assajos de fase III. L'addició de bevacizumab als doblets de platí s'ha avaluat en dos assajos clínics de fase III en CPNM avançat d'histologia no escatosa com a primera línia de tractament. La millora de la SG i la SLP derivada de l'addició de bevacizumab era modesta mentre que el perfil de seguretat era pitjor. (50,51)
- Nintedanib en combinació amb docetaxel s'ha comparat amb docetaxel en un assaig clínic de fase III, aleatoritzat, de cegament doble en pacients amb CPNM avançat i/o metastàtic, en recaiguda a primera línia de quimioteràpia. Nintedanib i docetaxel han mostrat un benefici quant a SLP en la població global de l'estudi, si més no els millors resultats es van observar en el subgrup de pacients amb adenocarcinoma i un temps transcorregut < 9 mesos des de l'inici de la primera línia. (52) L'evidència sobre l'ús de nintedanib després d'esquemes que incloguin immunoteràpia és limitada i es basa en estudis d'utilització en dades de pràctica clínica, tanmateix les guies prioritzades en recomanen l'ús amb un baix nivell d'evidència. (2,53)

### Immunoteràpia

- Per als tumors d'histologia no escatosa, les opcions de règims amb immunoteràpia disponibles **en primera línia** actualment són: pembrolizumab en monoteràpia, pembrolizumab combinat amb platí i pemetrexed, i la combinació d'atezolizumab amb bevacizumab, carboplatí i paclitaxel. Mentre que per als tumors d'histologia escatosa, l'opció disponible en aquest moment en primera línia és pembrolizumab en monoteràpia.
- Pembrolizumab en monoteràpia s'ha avaluat en un estudi de fase III, obert i aleatoritzat, comparat amb doblets de platí, en pacients amb CPNM avançat (en histologia no escatosa

i escatosa), sense tractament previ per a la malaltia avançada, sense expressió d'alteracions moleculars d'EGFR o ALK, i que presentessin una expressió de PD-L1  $\geq 50\%$  en cèl·lules tumorals. Pembrolizumab ha mostrat benefici estadísticament significatiu en relació amb la SLP i la SG comparat amb la quimioteràpia. La durada de tractament màxima amb pembrolizumab va ser de 24 mesos o 35 cicles. (54–56)

- Pembrolizumab en combinació amb platí i pemetrexed ha estat avaluat en un estudi de fase III, cegament doble i aleatoritzat, comparat amb platí pemetrexed en pacients amb CPNM no escatós metastàtic, sense tractament previ per a l'estadi avançat i sense alteracions moleculars d'EGFR o ALK. Pembrolizumab en combinació amb quimioteràpia ha mostrat resultats de SLP i SG superiors a la quimioteràpia. Respecte a l'expressió de PD-L1, la SG i SLP de la combinació amb pembrolizumab va ser favorable i estadísticament significativa independentment del grau d'expressió de PDL-1, amb millor TRO associada a l'expressió de PD-L1. (60)
- La combinació d'atezolizumab amb bevacizumab, carboplatí i paclitaxel (ABCP) va ser avaluada en un estudi de fase III obert i aleatoritzat, comparat amb la combinació d'atezolizumab amb carboplatí i paclitaxel (ACP) i amb la combinació de bevacizumab amb carboplatí i paclitaxel (BCP), en pacients amb CPNM estadi IV, sense tractament previ per a la malaltia avançada. A diferència d'altres estudis, els pacients amb alteracions moleculars d'EGFR o d'ALK podien participar si havien rebut tractament prèviament amb ITK. Els resultats de SLP i SG per a la combinació d'ABCP van ser superiors de forma estadísticament significativa respecte a BCP. L'anàlisi de subgrups va mostrar una SLP superior per a la branca ABCP independentment de l'expressió de PD-L1. En canvi, en termes de SG no tots els subgrups assoleixen significació estadística segons l'expressió de PD-L1. En relació amb els pacients amb alteracions moleculars d'EGFR o ALK es va observar una tendència no significativa a favor de la branca del quadruplet (ABCP). (59)
- No es disposa d'una comparació directa entre pembrolizumab en monoteràpia i els diferents esquemes d'immunoteràpia i quimioteràpia. S'han finançat només les pautes d'immunoteràpia combinada amb quimioteràpia a pacients amb CPNM d'histologia no escatosa amb expressió de PD-L1  $< 50\%$  o desconeguda, atès que ja hi ha una alternativa en PD-L1  $> 50\%$ .
- En **segona línia**, després de quimioteràpia, actualment, nivolumab (60), pembrolizumab (61) i atezolizumab (62) en monoteràpia disposen d'estudis de fase III, aleatoritzats i comparats amb docetaxel (estàndard de tractament). En tots els casos, la immunoteràpia ha demostrat una millora significativa de la SG, però no de la SLP. La comparació de nivolumab enfront de docetaxel va mostrar resultats de SLP modestament superiors. No es disposa d'estudis de comparació directa entre els tres fàrmacs. (63–65)
- L'expressió de PD-L1 només es va tenir en compte en els estudis amb pembrolizumab, on els pacients inclosos havien de presentar una expressió de PD-L1 positiva. Per aquest

motiu, la indicació de pembrolizumab en segona línia està restringida a pacients amb expressió de PD-L1 amb una TPS  $\geq 1\%$  (TPS, de l'anglès, *Tumor Proportion Score*). (63)

- Quant a la seguretat, la immunoteràpia en monoteràpia mostra una millor tolerància respecte a la quimioteràpia basada en platí. La combinació d'immunoteràpia i quimioteràpia presenta una toxicitat major respecte dels dobles de platí o la immunoteràpia en monoteràpia. La toxicitat característica de la immunoteràpia són les reaccions immunomediades, com la colitis i la tiroïditis, entre d'altres.

Vegeu l'annex 1 per consultar les indicacions i condicions de finançament dels fàrmacs; vegeu l'annex 4 per consultar les presentacions disponibles i les característiques de la immunoteràpia, i vegeu els annexos 7 i 8 per revisar les interaccions i allò que cal recordar.

### 5.2.1. Tractament de pacients amb CPNM no escatós

#### Recomanacions de tractament en primera línia

- En pacients amb CPNM metastàtic d'histologia no escatosa, ECOG PS 0-1, sense dianes accionables i sense contraindicacions a la immunoteràpia, es recomana:
  - Pembrolizumab en monoteràpia en tumors amb expressió de PD-L1 superior o igual a 50% (TPS  $\geq 50\%$ ). La durada del tractament amb pembrolizumab en els assajos clínics es va limitar a un màxim de 24 mesos (35 dosis). En conseqüència, es recomana realitzar una adequada valoració del balanç benefici-risc sobre la continuïtat del tractament més enllà de 24 mesos.
  - Un règim d'immunoteràpia en combinació amb quimioteràpia basada en platí en tumors que expressen una baixa proporció de PD-L1 (TPS  $< 50\%$ ) o aquesta és desconeguda. L'elecció entre l'esquema de pembrolizumab en combinació amb quimioteràpia (cisplatí o carboplatí i pemetrexed) i l'esquema quàdruple d'atezolizumab en combinació amb bevacizumab i quimioteràpia (carboplatí i paclitaxel) ha de ser individualitzat tenint en compte les característiques dels pacients, el perfil de toxicitat de cada fàrmac (vegeu annex 8) i valorant els beneficis i els riscos esperats en cada pacient.
- En pacients amb CPNM metastàtic d'histologia no escatosa, ECOG PS 0-1, sense dianes accionables, que no se'ls considera candidats a rebre immunoteràpia en primera línia per alguna contraindicació o comorbiditat, es recomana el tractament amb un doblet de platí amb un fàrmac de tercera generació (gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexed, vinorelbina).
  - Es recomana l'administració de 4 cicles de quimioteràpia. Per a aquells pacients que presenten bona resposta radiològica i tolerància al tractament, es podrà administrar un màxim de 6 cicles.

- Els esquemes amb carboplatí es recomanen quan hi ha contraindicació a cisplatí (pacients deshidratats, amb una taxa de filtració glomerular [TFG]  $\leq 60$  ml/min, amb deteriorament auditiu o neuropatia) i en pacients d'edat avançada (vegeu apartat 5.4. Poblacions vulnerables).
- El règim de platí amb pemetrexed és la primera opció en el CPNM no escatós en pacients amb TFG  $\geq 45$  ml/min.
- En pacients amb contraindicació al règim de pemetrexed, cal considerar com a alternativa els altres doblats de platí tenint en compte les característiques del pacient, el perfil de toxicitat i el maneig de complicacions associades a cada esquema. L'esquema triple de carboplatí, paclitaxel i bevacizumab és una altra alternativa, malgrat que aporta un benefici modest i augmenta la toxicitat del doblet degut a l'addició d'un tercer fàrmac com bevacizumab (vegeu annex 8).
- En els pacients amb ECOG PS 0-1 que no han progressat després d'un mínim de 4 cicles de quimioteràpia amb doblet basat en platí, es recomana un tractament de manteniment amb pemetrexed (com a continuació o iniciat després d'un doblet sense pemetrexed) fins a progressió o toxicitat, individualitzant el tractament segons els beneficis i els riscos esperats en cada pacient.
- En pacients amb CPNM metastàtic d'histologia no escatosa i ECOG PS 2, sense dianes accionables, es recomana els doblats basats en carboplatí o la monoteràpia amb un agent antineoplàstic de tercera generació.

### Recomanacions de tractament en segona línia i posteriors

- Cal plantejar una segona línia de tractament per als pacients en progressió clínica o radiològica després de la primera línia i que presentin un ECOG PS 0-1 (2 si és degut a la malaltia).
- En aquells pacients que han rebut immunoteràpia en monoteràpia en primera línia (PD-L1  $\geq 50\%$ ), es recomanen els doblats de platí en segona línia i preferentment els que contenen pemetrexed.
- En aquells pacients que han rebut immunoteràpia i quimioteràpia en primera línia (PD-L1  $< 50\%$ ), es recomana pemetrexed en monoteràpia o docetaxel en monoteràpia o combinat amb nintedanib (si no els han rebut abans). Donada la limitada evidència disponible i "segons un acord de consens" del grup de treball, la combinació de docetaxel amb nintedanib en aquest context es considera una alternativa que s'ha de valorar de forma individualitzada i tenint en compte el perfil de toxicitat (vegeu annex 8).
- En pacients amb ECOG PS 0-1, que no han rebut immunoteràpia en primera línia, i que no presenten contraindicacions per rebre-la en segona línia, es recomana el tractament en monoteràpia amb atezolizumab, nivolumab o pembrolizumab, aquest últim només si el tumor expressa PD-L1  $> 1\%$ . L'elecció entre ells ha de tenir en compte criteris d'eficiència.

- Si hi ha contraindicació a immunoteràpia, es pot emprar pemetrexed en monoteràpia o docetaxel en monoteràpia o en combinació amb nintedanib si no ho han rebut prèviament. La combinació de docetaxel amb nintedanib es recomana en pacients amb adenocarcinoma i ECOG PS 0-1 que han progressat durant o en els 9 mesos després d'iniciar la primera línia de quimioteràpia basada en un doblet de platí (vegeu annex 8). (66)
- El tractament amb docetaxel en monoteràpia o combinat amb nintedanib o el tractament amb pemetrexed en monoteràpia (si no s'ha administrat prèviament) es poden valorar, d'acord amb l'estat general del pacient i els tractaments previs, quan hi ha progressió a les segones línies de tractament. Donada la limitada evidència disponible i "segons un acord de consens" del grup de treball, la combinació de docetaxel amb nintedanib en aquest context es considera una alternativa que s'ha de valorar de forma individualitzada i tenint en compte el perfil de toxicitat (vegeu annex 8).

Vegeu l'algorisme de tractament a l'apartat [6](#).

### Altres consideracions

- Cal realitzar una valoració radiològica a les 8-12 setmanes. Concretament, en el cas de la immunoteràpia, aquesta es pot realitzar al voltant de les 9 setmanes, i en absència de deteriorament clínic, es recomana fer les següents avaluacions cada 9 setmanes.
- Els pacients en tractament amb immunoteràpia poden presentar pseudoprogressió que es defineix com un increment de la mida del tumor primari o l'aparició de noves lesions seguit d'una regressió o resposta, sense deteriorament de l'estat clínic o *performance status*. En cas de sospita de pseudoprogressió, i sempre que el pacient mantingui benefici clínic i un bon estat funcional, es pot realitzar una nova valoració de resposta després de dos cicles addicionals (4-6 setmanes).
- Com a recomanacions generals abans d'iniciar qualsevol tractament, cal valorar l'estat funcional del pacient, revisar els seus antecedents i comorbiditats, realitzar un control analític basal, revisar la medicació concomitant i realitzar consell sobre fertilitat i anticoncepció en cas que sigui necessari. Previ a l'inici del tractament amb immunoteràpia, es recomana realitzar serologies per VIH i hepatitis i determinar nivells d'hormones tiroïdals. Vegeu les fitxes de medicaments de l'annex 8 sobre recomanacions concretes en cada fàrmac que cal tenir en compte abans d'iniciar un tractament amb immunoteràpia, citostàtic o antiangiogènic.
- Durant el tractament cal monitorar els pacients mitjançant els paràmetres següents: ECOG PS, analítica incloent-hi hemograma, ionograma, funció renal i funció hepàtica i detecció d'efectes adversos. Vegeu les fitxes de l'annex 8 sobre el que cal recordar durant el tractament i quan suspendre'l.
  - Durant el tractament amb immunoteràpia cal fer un seguiment estret dels pacients per detectar si hi ha signes o símptomes que puguin correspondre a toxicitat

immunomediada relacionada amb el fàrmac, com a mínim fins a 5 mesos després de l'última dosi. Així mateix es recomana determinar els nivells d'hormones tiroïdals cada 6-9 setmanes (vegeu annex 8).

- Durant el tractament amb platins cal realitzar controls analítics abans de cada cicle i realitzar proves d'audiometria si s'observen canvis clínics i exàmens neurològics regulars.
- Quan s'utilitza com a tractament algun agent antiangiogènec (bevacizumab o nintedanib), cal monitorar la pressió arterial, i revisar el tractament concomitant, ja que l'ús de fàrmacs anticoagulants amb aquest tipus de fàrmacs pot augmentar els processos de sagnat.

### 5.2.2. Tractament de pacients amb CPNM escatós

#### Recomanacions de tractament en primera línia

- En pacients amb CPNM metastàtic d'histologia escatosa, ECOG PS 0-1, sense dianes accionables i sense contraindicació a la immunoteràpia, es recomana:
  - Pembrolizumab en monoteràpia en tumors amb expressió de PD-L1 superior o igual a 50%. La durada del tractament amb pembrolizumab en els assajos clínics es va limitar a un màxim de 24 mesos (35 dosis). En conseqüència, es recomana realitzar una adequada valoració del balanç benefici-risc sobre la continuïtat del tractament més enllà de 24 mesos.
- En pacients amb CPNM metastàtic d'histologia escatosa, ECOG PS 0-1, sense dianes accionables, que no se'ls considera candidats a rebre immunoteràpia en primera línia per alguna contraindicació o comorbiditat o aquells amb expressió de PDL-1 < 50% o desconegut, es recomana el tractament amb un doblet de platí amb un fàrmac de tercera generació (gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, vinorelbina).
  - Es recomana l'administració de 4 cicles de quimioteràpia. En casos seleccionats, es podrà administrar un màxim de 6 cicles.
  - Es recomana utilitzar carboplatí si hi ha contraindicació a cisplatí (pacients deshidratats, amb una TFG  $\leq$  60 ml/min, amb deteriorament auditiu, o neuropatia) i en pacients d'edat avançada (vegeu apartat 5.4. Poblacions especials).
- En pacients amb CPNM metastàtic d'histologia escatosa i ECOG PS 2, sense diana terapèutica, es recomanen preferentment els doblets de quimioteràpia basats en carboplatí o la monoteràpia amb un agent citostàtic de tercera generació.



### Recomanacions de tractament en segona línia i posteriors

- Es considera adequat una segona línia de tractament en aquells pacients en progressió clínica o radiològica després de la primera línia i que presentin un ECOG PS 0-1 (2 si és degut a la malaltia).
- En aquells pacients que han rebut immunoteràpia en monoteràpia en primera línia (PD-L1  $\geq$  50%), es recomanen com a segona línia els doblets de platí i com a tercera línia la monoteràpia amb docetaxel, si no l'han rebuda prèviament.
- En pacients amb ECOG PS 0-1, que no han rebut immunoteràpia en primera línia, i que no presenten contraindicacions per rebre-la en el moment actual, es recomana la monoteràpia amb atezolizumab, nivolumab o pembrolizumab, aquest últim només si el tumor expressa PD-L1  $>$  1%. L'elecció entre ells ha de tenir en compte criteris d'eficiència.
- Si hi ha contraindicació a immunoteràpia, es pot considerar una segona línia amb docetaxel en monoteràpia si no l'han rebut prèviament.

Vegeu l'algorisme de tractament a l'apartat [6](#).

### Altres consideracions

- Cal realitzar una valoració radiològica de seguiment a les 8-12 setmanes. En el cas de la immunoteràpia aquesta es pot realitzar a les 9 setmanes aproximadament, i en absència de deteriorament clínic, es recomana fer les avaluacions següents cada 9 setmanes.
- Els pacients en tractament amb immunoteràpia poden presentar pseudoprogressió, que es defineix com un increment de la mida del tumor primari o l'aparició de noves lesions precedit d'una regressió o resposta, sense deteriorament de l'estat clínic o del *performance status*. En cas de sospita de pseudoprogressió, i sempre que el pacient mantingui benefici clínic i un bon estat funcional, es pot realitzar una nova valoració de resposta després de dos cicles addicionals (4-6 setmanes).
- Com a recomanacions generals abans d'iniciar qualsevol tractament, cal valorar l'estat funcional del pacient, revisar els seus antecedents i comorbiditats, realitzar un control analític basal, revisar la medicació concomitant i realitzar consell sobre fertilitat i anticoncepció, en cas que sigui necessari. Previ a l'inici del tractament amb immunoteràpia, es recomana realitzar serologies per VIH i hepatitis i determinar nivells d'hormones tiroïdals. Vegeu les fitxes de medicaments de l'annex 8 sobre recomanacions concretes en cada fàrmac que cal tenir en compte abans d'iniciar un tractament amb immunoteràpia o citostàtic.
- Durant el tractament cal monitorar els pacients mitjançant els paràmetres següents: ECOG PS, analítica incloent-hi hemograma, ionograma, funció renal i funció hepàtica i detecció d'efectes adversos. Vegeu les fitxes de l'annex 8 sobre el que cal recordar durant el tractament i quan suspendre'l.



### 5.3. Tractament farmacològic del CPNM amb diana accionable

Actualment, el tractament farmacològic en primera línia del CPNM amb dianes accionables es basa en el tractament dirigit amb inhibidors de la tirosina-cinasa (ITK) d'EGFR per als tumors amb mutacions activadores d'EGFR, ITK d'ALK, per als tumors amb translocació d'ALK i ITK de ROS1 i per als tumors amb reordenament de ROS-1. En línies posteriors, el tractament es basa en els doblats de quimioteràpia basats en platí, i la immunoteràpia es valoraria en tercera línia.

#### 5.3.1. Tractament de pacients amb CPNM metastàtic amb mutació EGFR

##### Inhibidors de tirosina-cinasa d'EGFR

- Els ITK d'EGFR poden ser inhibidors reversibles (1a generació), irreversibles i universals (2a generació) o poden ser inhibidors irreversibles i tenir efecte sobre la mutació T790M (3a generació). Actualment, hi ha 5 ITK d'EGFR finançats: erlotinib i gefitinib (1a generació), afatinib i dacomitinib (2a generació) i osimertinib (3a generació).
- Tots 5 ITK d'EGFR estan autoritzats com a tractament de primera línia per als pacients amb CPNM metastàtic o localment avançat amb expressió de mutacions activadores d'EGFR. Osimertinib, a més, en pacients amb mutacions T790M a la progressió d'un ITK d'EGFR de 1a o 2a generació. Erlotinib està indicat també com a teràpia de manteniment després d'un règim de quimioteràpia en pacients amb mutacions activadores d'EGFR. Erlotinib i gefitinib també estan autoritzats després del fracàs a almenys un tractament quimioteràpic previ. No obstant, aquestes dues últimes indicacions es basen en estudis que es consideren obsolets, ja que es van realitzar principalment en població *wild type* i la utilització en aquestes situacions ja no es considera i no s'inclouen en la pauta (vegeu annex 1).
- Com a tractaments de primera línia, en assaigs clínics de fase III, erlotinib, gefitinib i afatinib han demostrat millors respostes en SLP i taxa de resposta objectiva (TRO) de forma estadísticament significativa respecte a la quimioteràpia basada en platí. Dacomitinib ha mostrat superioritat en SLP i una tendència favorable en SG, però no en la TRO respecte de gefitinib. Finalment, osimertinib ha demostrat superioritat en SLP i SG de forma estadísticament significativa respecte a erlotinib i gefitinib. Osimertinib ha mostrat activitat a nivell del SNC en pacients amb metàstasis cerebrals i sense a l'inici de l'estudi i en la població global, amb resultats estadísticament significatius, en comparació amb els ITK de primera generació en SLP. (67)
- Es disposa d'estudis comparatius del tractament en primera línia d'afatinib vs. gefitinib, i de dacomitinib vs. gefitinib i d'osimertinib vs. gefitinib i erlotinib. Dacomitinib i osimertinib no s'han comparat amb ITK de segona generació (afatinib). (68–72)
- En cas de mutacions no comuns d'EGFR (G719X, L861Q, S768I), afatinib ha mostrat millors resultats en SLP i SG comparat amb quimioteràpia, en una anàlisi *post hoc*. D'altra banda, osimertinib també va demostrar activitat favorable per a aquests pacients en termes de

supervivència i durada de resposta en un assaig clínic de fase II (73). Els ITK de primera generació no semblen mostrar benefici en aquest context. (22)

- L'osimertinib ha demostrat una millor eficàcia respecte a la quimioteràpia basada en platí en un estudi de fase III en pacients amb CPNM localment avançat o metastàtic amb la mutació de resistència T790M després del tractament amb un ITK d'EGFR. No hi ha evidència sobre eficàcia del tractament amb erlotinib, gefitinib, afatinib o dacomitinib després de fallada al tractament amb qualsevol altre ITK d'EGFR disponible actualment. (21)
- En relació amb la seguretat, els 5 ITK d'EGFR presenten com a efectes adversos principals els trastorns gastrointestinal (diarrea, estomatitis) i dermatològics (erupció cutània, descamació) amb una freqüència similar. Si més no, dacomitinib sembla presentar una pitjor tolerabilitat que gefitinib i osimertinib va presentar menor freqüència d'EA que els ITK de 1a generació.

Vegeu l'annex 1 per consultar les indicacions i condicions de finançament dels fàrmacs, i vegeu els annexos 5, 7 i 8 per consultar les presentacions disponibles i les característiques de cada ITK d'EGFR, les interaccions i allò que cal recordar a l'inici i durant el tractament amb ITK.

### Recomanacions de tractament en primera línia

- Els ITK d'EGFR són el tractament d'elecció en primera línia en pacients amb CPNM metastàtic ECOG PS 0-2 i mutacions activadores d'EGFR determinades mitjançant un test validat.
  - En pacients amb ECOG PS 3 només es pot valorar la indicació d'un ITK d'EGFR si l'ECOG està relacionat amb complicacions secundàries atribuïbles a la malaltia i es considera que aquestes poden millorar amb el tractament. Cal valorar la retirada de l'ITK si al cap d'un cicle de tractament no s'observa una disminució d'un punt en l'ECOG PS.
- El tractament en monoteràpia amb osimertinib és l'opció preferent com a teràpia de primera línia davant la monoteràpia amb altres ITK d'EGFR, inclosos els pacients que presenten metàstasis cerebrals des del diagnòstic de la malaltia.
- Els tractaments amb erlotinib, gefitinib, afatinib o dacomitinib es consideren alternatives com a tractament de primera línia. L'elecció entre els diferents ITK ha de ser individualitzada tenint en compte les característiques dels pacients.
- L'afatinib i l'osimertinib són preferibles en cas que hi hagi presència de mutacions no comunes d'EGFR.
- Per a aquells pacients per als quals no es disposi encara del resultat del test molecular, i si el retard de l'administració del tractament pot comprometre la salut del pacient, es valorarà individualment l'administració de quimioteràpia basada en platí, considerant el canvi a ITK

d'EGFR en cas de confirmació de la presència de mutacions activadores d'EGFR durant el tractament amb quimioteràpia, sense necessitat de completar el tractament establert.

- No es recomana iniciar el tractament amb ITK d'EGFR si hi ha deteriorament de la funció gastrointestinal, o malaltia pulmonar intersticial (amb repercussió en la simptomatologia, grau  $\geq 2$ ). No es recomana iniciar el tractament amb osimertinib o afatinib en pacients que presentin patologia cardíaca significativa (vegeu annex 8).

### Recomanacions de tractament en cas de progressió

- En el cas de presència d'oligoprogressió (progressió d'un nombre limitat de lesions metastàtiques amb estabilitat de la resta de lesions), però amb manteniment del benefici clínic durant el tractament de primera línia, es valorarà la possibilitat de realitzar tractament local i mantenir el tractament amb ITK d'EGFR.
- Si hi ha progressió sistèmica o pèrdua del benefici clínic durant el tractament amb erlotinib, gefitinib, afatinib o dacomitinib i presència de mutació T790M determinada mitjançant una tècnica validada, es recomana emprar osimertinib com a tractament de 2a línia en pacients ECOG PS 0-2.
- En cas de progressió a osimertinib en primera o segona línia, o progressió a erlotinib, gefitinib, afatinib o dacomitinib sense mutació T790M, es recomana emprar la quimioteràpia basada en platí.
- No hi ha evidència per recomanar l'ús d'afatinib, dacomitinib, erlotinib o gefitinib en segona línia després de progressió al tractament amb osimertinib.
- En aquells pacients, amb ECOG PS 0-1 i que hagin progressat a la quimioteràpia basada en un doblet de platí administrada després d'haver rebut el tractament dirigit, es pot considerar docetaxel en monoteràpia (si no l'han rebut prèviament) o pembrolizumab (expressió PD-L1  $\geq 1\%$ ) o atezolizumab en monoteràpia sempre que no hi hagi contraindicacions per a la immunoteràpia.

Vegeu l'algorisme de tractament a l'apartat 7.

### Altres consideracions

- Es recomana fer una valoració radiològica de la resposta al tractament cada 8-12 setmanes.
- Com a recomanacions generals abans d'iniciar un ITK d'EGFR, cal valorar l'estat funcional del pacient, revisar els seus antecedents i les comorbilitats, realitzar un control analític basal, revisar la medicació concomitant i realitzar consell sobre anticoncepció, en cas que sigui necessari. Vegeu les fitxes de medicaments de l'annex 8 sobre allò que cal tenir en compte abans d'iniciar un ITK d'EGFR.

- Durant el tractament cal monitorar els pacients mitjançant els paràmetres següents: ECOG PS, analítica incloent-hi hemograma, ionograma, funció renal i funció hepàtica i glucèmia i detecció d'efectes adversos. Vegeu les fitxes de l'annex 8 sobre el que cal recordar durant el tractament i quan suspendre'l.
- En el cas de tractament amb osimertinib o afatinib i en pacients amb factors de risc cardíac i en aquells amb condicions que puguin afectar la fracció d'ejecció ventricular esquerra (FEVE), s'ha de considerar el monitoratge cardíac, incloent-hi una avaluació basal de la FEVE i seguiment periòdic durant el tractament. Si es considera clínicament indicat, també es recomana fer un electrocardiograma (ECG).
- En cas de presentar símptomes compatibles amb pneumonitis, està indicat realitzar un TC tòrax i completar l'estudi per descartar altres possibles causes (vegeu annex 8).

### 5.3.2. Tractament de pacients amb CPNM metastàtic ALK positiu

#### Inhibidors de tirosina-cinasa d'ALK

- Actualment, hi ha 4 ITK d'ALK finançats: crizotinib (1a generació), ceritinib i alectinib (2a generació) i lorlatinib (3a generació).
- Crizotinib, ceritinib i alectinib estan autoritzats en primera línia de tractament de pacients amb CPNM avançat ALK+. Crizotinib també està autoritzat en pacients que han rebut un tractament previ amb quimioteràpia. Ceritinib i alectinib estan autoritzats com a tractament després de crizotinib. Lorlatinib està autoritzat en segona línia de tractament després de ceritinib o alectinib, i en tercera línia després de crizotinib i almenys un altre ITK d'ALK. (74–80)
- Els ITK d'ALK inhibeixen de manera selectiva i potent el receptor tirosina-cinasa ALK. Addicionalment, els ITK d'ALK, tenen activitat en altres vies:
  - Alectinib és un inhibidor molt selectiu i potent de la tirosina-cinasa RET.
  - Ceritinib és un inhibidor altament selectiu i potent del receptor 1 del factor insulínic de creixement (IGF-1) i de l'oncògen ROS-1, però no de MET.
  - Crizotinib inhibeix l'activitat tirosina-cinasa del receptor del factor de creixement dels hepatòcits (HGFR, c-MET), ROS-1 i del receptor de Nantes (RON).
  - Lorlatinib: inhibidor de l'oncògen ROS-1.
- En pacients amb CPNM metastàtic no tractats prèviament, crizotinib i ceritinib han mostrat una millora de la SLP enfront de la quimioteràpia basada en platí en assajos clínics de fase III. (81,82) Alectinib va mostrar superioritat en la SLP enfront de crizotinib en pacients no tractats prèviament pel CPNM metastàtic, també en assajos clínics de fase III.

- Després del tractament amb crizotinib, el tractament en segona línia amb ceritinib i alectinib ha mostrat un increment en la SLP enfront de la quimioteràpia basada en platí, en assaigs clínics de fase III.
- Lorlatinib ha mostrat activitat en pacients que havien progressat a tractament previ incloent-hi ITK d'ALK de segona generació, tant en segona línia com en tercera, en un estudi fase II no controlat. (80,83)
- Crizotinib també ha mostrat una millor SLP en pacients prèviament tractats amb quimioteràpia basada en platí en un estudi de fase III.
- Ceritinib presenta major penetrabilitat en el SNC enfront de crizotinib.
- Els esdeveniments adversos més freqüents associats al tractament amb ITK d'ALK són nàusees, vòmits, diarrea i elevació d'enzims hepàtics, de qualsevol grau. En el cas de lorlatinib, en canvi, els principals efectes adversos van ser hipercolesterolèmia, hipertrigliceridèmia, edema, neuropatia perifèrica i efectes adversos cognitius. (84)
- No es disposa de dades comparatives directes respecte a la seguretat dels diferents ITK d'ALK a excepció de dos estudis comparatius entre alectinib i crizotinib, els quals mostren una millor tolerabilitat amb alectinib.
- Pel que fa a les resistències, en el dia d'avui, no s'ha detectat cap factor predictiu de la resistència a l'alectinib o a qualsevol altre ITK d'ALK en el context de primera línia de tractament.

Vegeu l'annex 1 per consultar les indicacions i condicions de finançament dels fàrmacs i vegeu els annexos 6, 7 i 8 per consultar les presentacions disponibles i les característiques de cada ITK d'ALK, les interaccions i allò que cal recordar a l'inici i durant el tractament amb ITK.

### Recomanacions de tractament en primera línia

- Els ITK d'ALK són el tractament d'elecció en primera línia en pacients amb CPNM metastàtic ECOG PS 0-2 i reordenament d'ALK determinat mitjançant un test validat.
  - En pacients amb ECOG PS 3, només es pot valorar la indicació d'un ITK d'ALK si l'ECOG està relacionat amb complicacions secundàries atribuïbles a la malaltia i es considera que poden millorar amb el tractament. Cal valorar la retirada de l'ITK si al cap de dues setmanes a un mes no s'observa una disminució d'un punt en l'ECOG PS.
- La monoteràpia amb alectinib és d'elecció davant la monoteràpia amb altres ITK d'ALK.
- En pacients que presentin toxicitat greu o intolerància que requereixi la retirada del tractament amb alectinib i, en absència de progressió tumoral, es podrà utilitzar ceritinib o crizotinib. Si el pacient presenta metàstasi al SNC, és preferible l'ús de ceritinib enfront de crizotinib.

- Per a aquells pacients per als quals no es disposi encara del resultat del test molecular, i si el retard de l'administració del tractament pot comprometre la salut del pacient, es valorarà individualment l'administració de quimioteràpia basada en platí, considerant el canvi a ITK d'ALK en cas de confirmació de la presència de reordenaments d'ALK durant el tractament amb quimioteràpia, sense necessitat de completar el tractament establert.
- No es recomana l'ús d'ITK d'ALK en pacients que presentin malaltia pulmonar intersticial evident (que impliqui una repercussió clínica  $\geq$  grau 2).

### Recomanacions de tractament després de progressió

- En el cas de presència d'oligoprogressió (progressió d'un nombre limitat de lesions metastàtiques amb estabilitat de la resta de lesions), però amb manteniment del benefici clínic durant el tractament de primera línia, es valorarà la possibilitat de realitzar tractament local i mantenir el tractament amb ITK d'ALK.
- Es recomana tractar amb lorlatinib aquells pacients que han progressat després del tractament de primera línia amb alectinib o ceritinib.
- Després de tractament amb crizotinib (quan s'ha hagut de retirar alectinib per toxicitat), es recomana l'ús de ceritinib i posteriorment lorlatinib.
- En aquells casos excepcionals que encara es mantinguin en tractament amb crizotinib de primera línia sense haver rebut alectinib prèviament, a la progressió es recomana alectinib i posteriorment lorlatinib.
- Si hi ha progressió a lorlatinib, es pot valorar el tractament amb un esquema de quimioteràpia basada en platí.
- En aquells pacients amb ECOG PS 0-1 i que hagin progressat a la quimioteràpia basada en un doblet de platí administrada després d'haver rebut almenys un tractament dirigit, es pot considerar de forma individualitzada el docetaxel en monoteràpia si no l'han rebut prèviament, o bé pembrolizumab (expressió PD-L1  $\geq$  1%) o atezolizumab en monoteràpia sempre que no hi hagi contraindicacions per a la immunoteràpia (vegeu annex 8).

Vegeu l'algorisme de tractament a l'apartat 7.

### Altres consideracions

- Es recomana fer una valoració radiològica de la resposta al tractament cada 8-12 setmanes.
- Com a recomanacions generals abans d'iniciar un ITK d'ALK, cal valorar l'estat funcional del pacient, realitzar un control analític basal que inclogui hemograma, ionograma, funció hepàtica i renal i glucèmia, enregistrar la freqüència cardíaca i pressió arterial basal, revisar la medicació concomitant i realitzar consell sobre anticoncepció, en cas que sigui necessari.

- Vegeu les fitxes de medicaments de l'annex 8 sobre allò que cal tenir en compte abans d'iniciar un ITK d'EGFR.
- Cal monitorar els pacients mitjançant els paràmetres següents: ECOG PS, analítica incloent-hi hemograma, funció renal i funció hepàtica i detecció d'efectes adversos. Si hi ha símptomes compatibles amb pneumonitis, està indicat realitzar un TC toràcic.
- Es recomana un control quinzenal de les proves de funció hepàtica durant els dos primers mesos d'iniciar un tractament amb qualsevol ITK ALK (vegeu annex 8).
- Actualment, no hi ha evidència suficient per realitzar recomanacions pel que fa al tractament en funció de mutacions de resistència.

### 5.3.3. Tractament de pacients amb CPNM metastàtic ROS-1 positiu

- El crizotinib és l'únic fàrmac finançat per als pacients amb CPNM ROS-1 positius.
- L'ús del crizotinib s'ha avaluat en un estudi de fase II d'un sol braç, amb una cohort d'expansió de dosis que incloïa pacients amb CPNM ROS-1 positius, dels quals la majoria havia rebut prèviament tractament amb quimioteràpia per a la malaltia avançada. (85)

Vegeu l'annex 1 per consultar les indicacions i condicions de finançament dels fàrmacs, i vegeu els annexos 6, 7 i 8 per consultar les presentacions disponibles i les característiques de crizotinib, les interaccions i allò que cal recordar.

#### Recomanacions de tractament

- En pacients amb CPNM metastàtic ECOG PS 0-2 i reordenament de ROS-1 determinat mitjançant un test validat, es recomana crizotinib en monoteràpia com a tractament d'elecció en primera línia.
  - En pacients amb ECOG PS 3 només es pot valorar la indicació d'un ITK de ROS-1 si l'ECOG està relacionat amb complicacions secundàries atribuïbles a la malaltia i es considera que poden millorar amb el tractament. Cal valorar la retirada de l'ITK si al cap de 10 dies no s'observa una disminució d'un punt en l'ECOG PS.
- Per a aquells pacients per als quals no es disposi encara del resultat del test molecular, i si el retard de l'administració del tractament pot comprometre la salut del pacient, es valorarà individualment l'administració de quimioteràpia basada en platí, considerant el canvi a crizotinib en cas de confirmació de la presència de reordenaments de ROS-1 durant el tractament amb quimioteràpia sense necessitat de completar el tractament establert.
- Es recomana el tractament amb quimioteràpia basada en platí per als pacients en progressió durant el tractament amb crizotinib en primera línia.
- No es recomana l'inici de tractament amb crizotinib en pacients que presentin alteració hepàtica greu i en pacients amb malaltia pulmonar intersticial evident que impliqui una repercussió clínica ( $\geq$  grau 2).



Vegeu l'algorisme de tractament a l'apartat 7.

### Altres consideracions

- Es recomana fer una valoració radiològica de la resposta al tractament cada 8-12 setmanes.
- Cal monitorar els pacients mitjançant els paràmetres següents: ECOG PS, analítica incloent-hi hemograma, funció renal i funció hepàtica i detecció d'efectes adversos. Si hi ha símptomes compatibles amb pneumonitis, està indicat realitzar un TC toràcic.
- Es recomana un control quinzenal de les proves de funció hepàtica durant els dos primers mesos d'iniciar un tractament amb qualsevol ITK ROS-1 (vegeu annex 8).

### 5.4. Poblacions vulnerables

Els pacients diagnosticats amb CPNM en estadi metastàtic poden presentar diferents factors com l'edat avançada, comorbiditats o patologies associades, deteriorament de l'estat funcional (conseqüència tant de la pròpia malaltia com dels tractaments administrats) i un entorn social desfavorable, que cal tenir en compte per al seu abordatge terapèutic.

En aquest context, tant els pacients com els familiars, presenten nivells de patiment i d'estrès molt intensos, que en la majoria de casos fan necessària la valoració multidisciplinària, incloent-hi les figures de l'especialista en cures pal·liatives, psicooncologia, infermeria o treball social.

D'altra banda, en pacients d'edat avançada ( $\geq 75$  anys) la valoració geriàtrica integral, així com l'ús de les diferents escales de l'estat funcional ECOG o PS, poden ajudar a la presa de decisions i evitar l'infractament en aquells pacients amb bona reserva funcional o el sobretractament dels pacients més vulnerables. En aquesta població és especialment rellevant la correcta selecció i individualització del tractament, ja que condicionarà la seva qualitat de vida. (2,53,86)

#### Atenció pal·liativa

Es recomana la intervenció precoç de cures pal·liatives (idealment en les 8 setmanes posteriors al diagnòstic), en paral·lel amb l'atenció oncològica estàndard, amb evidència que demostra que la intervenció dels equips de cures pal·liatives milloren significativament la qualitat de vida. (87)

A l'hora de plantejar-se la valoració per part de l'equip de cures pal·liatives, es poden prioritzar els pacients de major complexitat o major càrrega simptomàtica. Per exemple, aquells pacients que presentin dolor mal controlat amb opioides, dispnea de petits esforços, pacients joves ( $< 50$  anys), malestar emocional greu, fragilitat familiar, limitació funcional (Barthel  $< 60$ ), història o consum de drogues i conflictes bioètics. (88–94)

#### Atenció oncogeriàtrica



En els pacients d'edat avançada el CPNM representa el 85% de tots els CP, i la histologia escatosa és la més freqüent en pacients  $\geq 70$  anys. Els pacients d'edat avançada presenten amb més freqüència comorbiditats (cardiopatia isquèmica, artropatia obliterant i malaltia pulmonar obstructiva crònica, hipertensió arterial, diabetis, malaltia renal crònica, etc.) i una menor reserva funcional que poden condicionar la tolerabilitat d'alguns tractaments, especialment la quimioteràpia.

Diversos estudis han avaluat el tractament quimioteràpic del CPNM metastàtic en pacients d'edat avançada. En aquest context, la monoteràpia amb agents quimioteràpics de tercera generació ha estat avaluada en assajos clínics de fase III enfront del millor tractament de suport, i ha demostrat superioritat en SG per a la monoquimioteràpia. (95) Posteriorment, el docetaxel ha demostrat un temps fins a la progressió significativament major al tractament amb vinorelbina en monoteràpia i una SG també superior però no significativa. (96) Pemetrexed ha demostrat una SG comparable a docetaxel en un assaig aleatoritzat de fase III, amb menys toxicitat. (97) En una revisió recent, la teràpia combinada amb platí ha mostrat millors resultats en SG, SLP i TRO que el tractament sense platí. Entre els esquemes de quimioteràpia basats en platí, la combinació amb carboplatí ha mostrat benefici en la SG, a diferència dels esquemes amb cisplatí. Addicionalment, la toxicitat va ser més rellevant amb les combinacions amb platí. (98)

Respecte a la immunoteràpia, no hi ha estudis específics en població d'edat avançada. En els estudis de primera línia, les combinacions d'immunoteràpia i quimioteràpia mostren una pitjor tolerabilitat en els pacients d'edat avançada (57)(59), mentre que en els estudis en segona línia, els resultats de subgrups suggereixen una resposta similar en aquesta població respecte a la població global. (42)

Pel que fa a l'ús de tractaments dirigits a una diana terapèutica en població amb edat avançada, actualment no es disposa d'evidència robusta per extreure conclusions sobre l'eficàcia i seguretat d'aquests fàrmacs en aquest subgrup de població. No obstant això, en anàlisi de subgrups d'assaigs clínics centrats en població d'edat avançada, suggereixen una eficàcia i una seguretat comparable a les observades en la població més jove. (99,100)

L'abordatge inicial dels pacients d'edat avançada hauria d'incloure una valoració geriàtrica que informi sobre el pronòstic, la tolerabilitat del potencial tractament oncològic i ajudi a seleccionar el tractament i la seva intensitat.

### **Estat funcional**

El tractament amb quimioteràpia en pacients amb ECOG PS 2 s'ha d'individualitzar en cada cas, tenint en compte les comorbiditats del pacient. Hi ha diversos estudis que comparen esquemes combinats de quimioteràpia davant esquemes de monoteràpia. Els resultats són variables depenent de l'agent quimioteràpic utilitzat, cosa que fa necessària una correcta individualització del tractament en funció del seu perfil de seguretat i les comorbiditats del pacient, que garanteixi una qualitat de vida òptima mentre s'administri la quimioteràpia. (101–103)

Diversos estudis han demostrat que els doblats de QT basada en platí obtenen millors resultats d'eficàcia en comparació a la monoteràpia com a tractament de primera línia en pacients amb ECOG PS 2, tot i que també s'ha observat un augment de la toxicitat hematològica. (104) Les combinacions basades en carboplatí són preferents en aquest grup de població, segons conclouen diversos assajos, amb menys toxicitat. L'elecció de quimioteràpia com a monoteràpia seria una opció alternativa per a aquest grup de pacients. (94,101,102)

Els estudis de fase III amb immunoteràpia van excloure els pacients amb ECOG PS  $\geq$  2. Per tant, a causa de la infrarepresentació d'aquesta població en els principals assaigs clínics amb immunoteràpia, no es pot emetre cap recomanació. (105)

Respecte al tractament dirigit contra les dianes accionables, els pacients inclosos als assaigs clínics havien de presentar ECOG PS 0, 1 i 2, per la qual cosa no es disposa d'evidència per als pacients amb un valor d'ECOG PS superior a 2. Si més no, les guies prioritzades preveuen oferir tractament amb un ITK d'EGFR en pacients amb ECOG PS  $>$  2. (18)

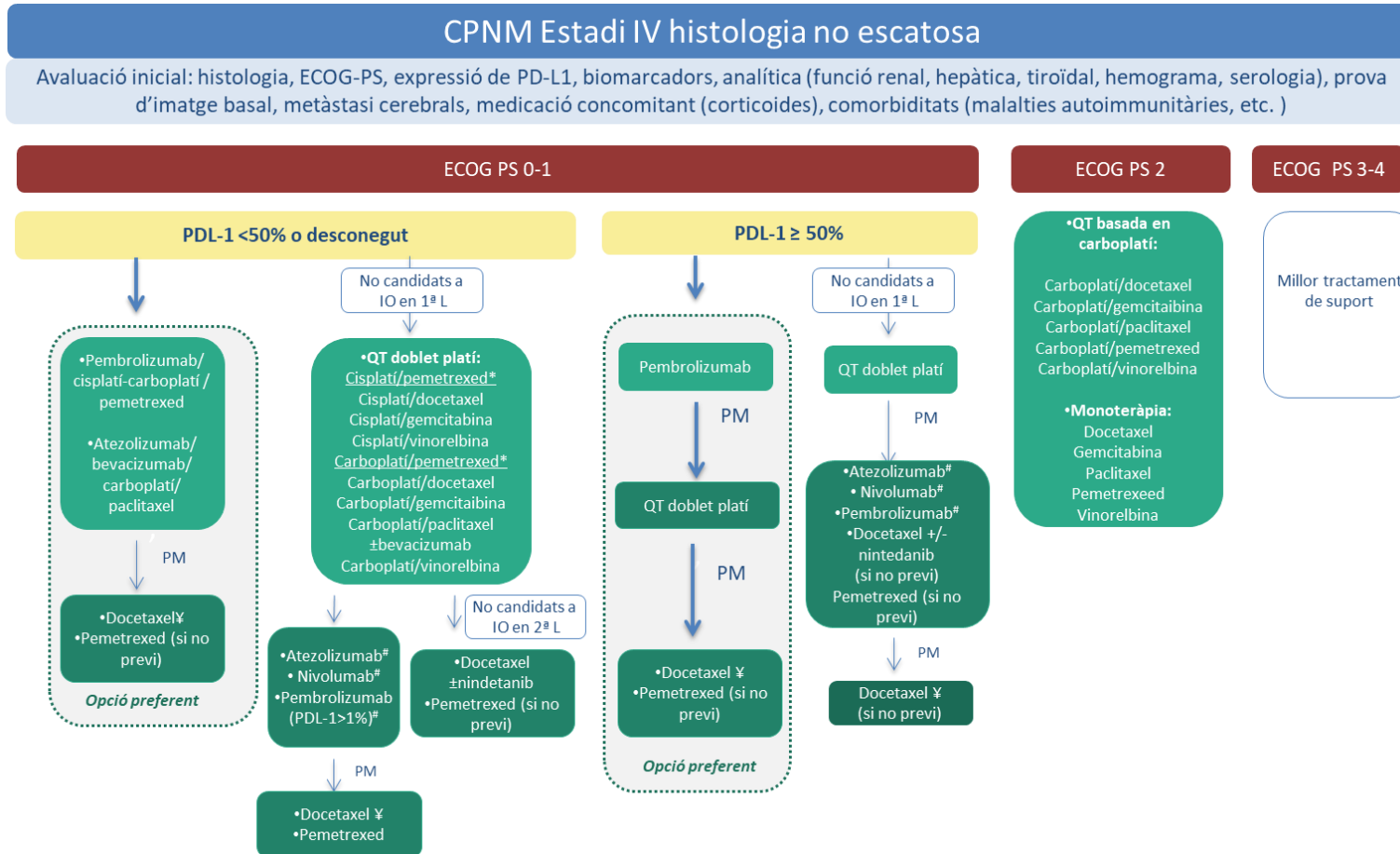
Tenint en compte l'edat avançada i l'estat funcional, realitzar una avaluació oncogeriàtrica integral ajuda a detectar els problemes en l'esfera clínica, funcional, cognitiva i social del pacient, i així poder adequar els objectius terapèutics a la realitat del pacient.

### Recomanacions

- L'edat avançada no ha de considerar-se una contraindicació per al tractament oncològic. L'avaluació oncogeriàtrica completa pot ajudar a determinar quins pacients es beneficiaran del tractament estàndard, per a quins pacients caldrà adaptar-lo i quins no es consideren candidats segons el seu grau de dependència o fragilitat.
- El tractament amb immunoteràpia en pacients d'edat avançada i bona funció orgànica s'ha de considerar d'acord amb les recomanacions estàndard.
- Pel que fa a la quimioteràpia, els doblats basats en carboplatí s'han de considerar preferentment en pacients d'edat avançada i PS 0-2 amb funció orgànica adequada. Per a aquells pacients que no són candidats per als doblats de QT amb platí, la monoteràpia seria d'elecció.
- El tractament amb teràpies dirigides en pacients d'edat avançada i bona funció orgànica ha de considerar-se d'acord amb les recomanacions generals. Els pacients amb ECOG PS 3-4 amb CPNM metastàtic i sense diana accionable no han de rebre tractament actiu independentment de la seva edat, perquè no s'ha demostrat cap benefici. Es recomana el millor tractament de suport.
- S'ha de prioritzar l'atenció precoç de l'especialista de cures pal·liatives en el context del CPNM metastàtic, especialment en aquells pacients més complexos i/o molt simptomàtics.

## 6. Algorisme de tractament farmacològic del CPNM sense diana accionable

Figura 2. Algorisme del tractament farmacològic del CPNM d'histologia no escatosa



\*Els esquemes que contenen pemetrexed es consideren d'elecció en pacients amb un FG > 45 ml/min.

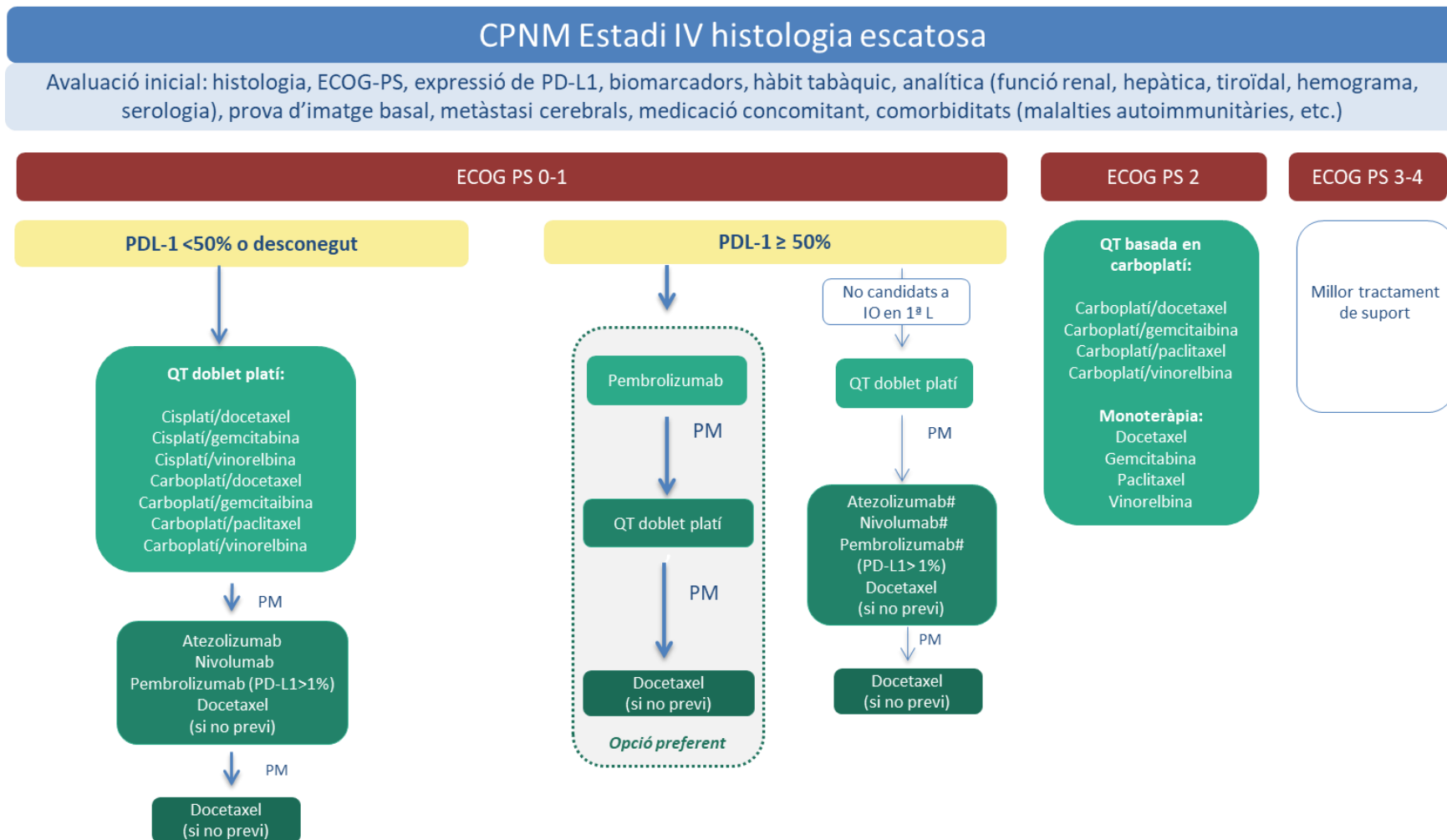
‡Valorar de forma individualitzada la combinació amb nintedanib en pacients amb histologia d'adenocarcinoma (consens d'experts).

#Per indicar IO en segona línia, cal revisar la resolució dels motius que la contraindicaven a l'inici.

L'ordre dels fàrmacs dins un requadre no indica preferència jeràrquica. Els esquemes basats en cisplati són d'elecció enfront dels esquemes de carboplatí en pacients sense contraindicacions.

IO: immunooncologia; PD-L1: lligand de mort programada 1; PM: progressió de la malaltia i/o pèrdua de benefici clínic; QT: quimioteràpia.

Figura 3. Algorisme de tractament farmacològic del CPNM d'histologia escatosa



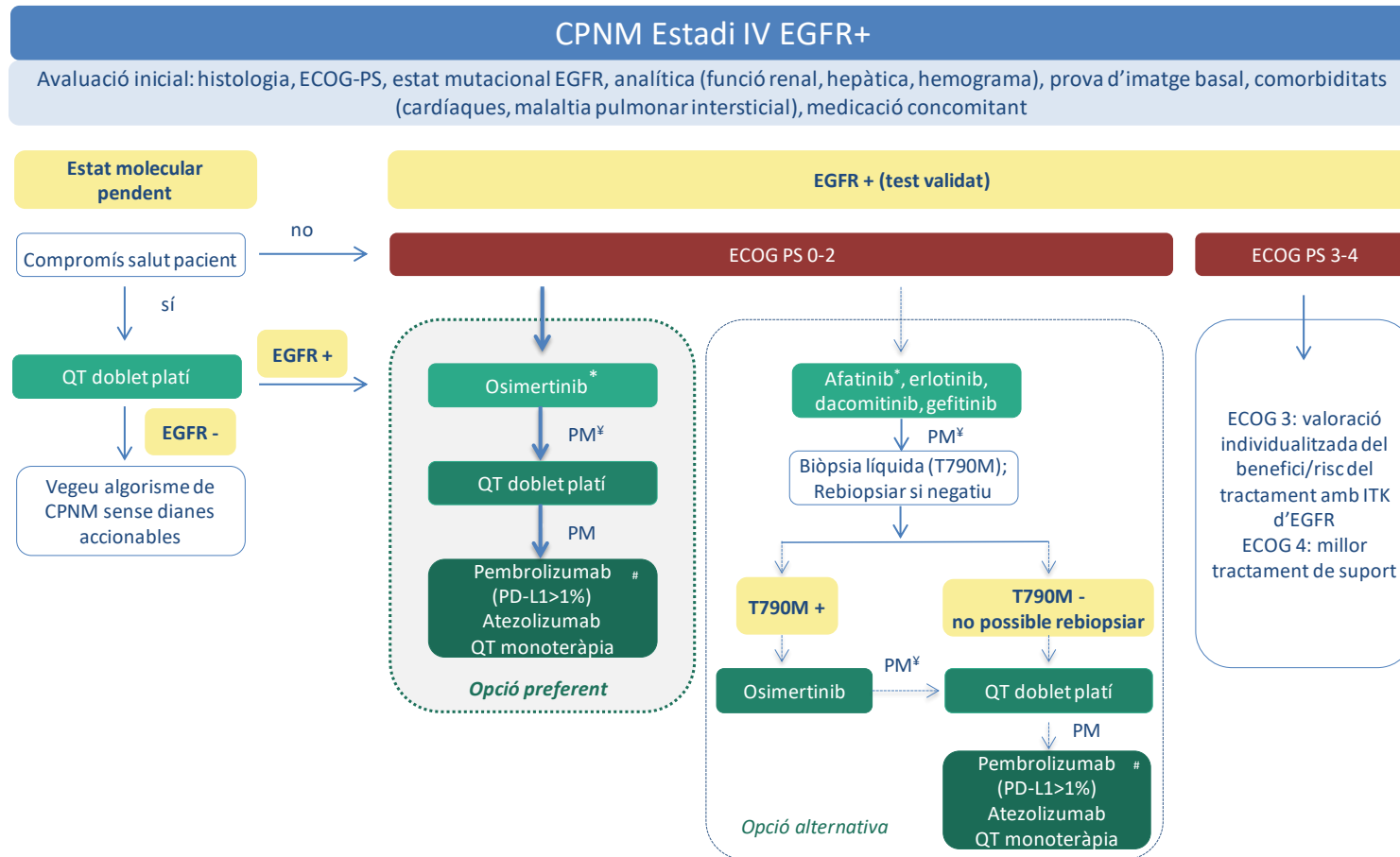
#Per indicar IO en segona línia, cal revisar la resolució dels motius que la contraindicaven a l'inici.

L'ordre dels fàrmacs dins un requadre no indica preferència jeràrquica. Els esquemes basats en cisplatí són d'elecció enfront dels esquemes de carboplatí en pacients sense contraindicacions

IO: immunooncologia; PD-L1: lligand de mort programada 1; PM: progressió de la malaltia i/o pèrdua de benefici clínic; QT: quimioteràpia.

## 7. Algorisme de tractament farmacològic del CPNM amb diana accionable

Figura 4. Algorisme de tractament farmacològic dels pacients amb mutacions EGFR



¥En cas d'oligoprogressió es valorarà la possibilitat de realitzar tractament local i la continuació amb el tractament dirigit de forma individualitzada.

#L'ús de la immunoteràpia es considerarà en pacients amb ECOG PS 0-1, sempre que no hi hagi contraindicacions.

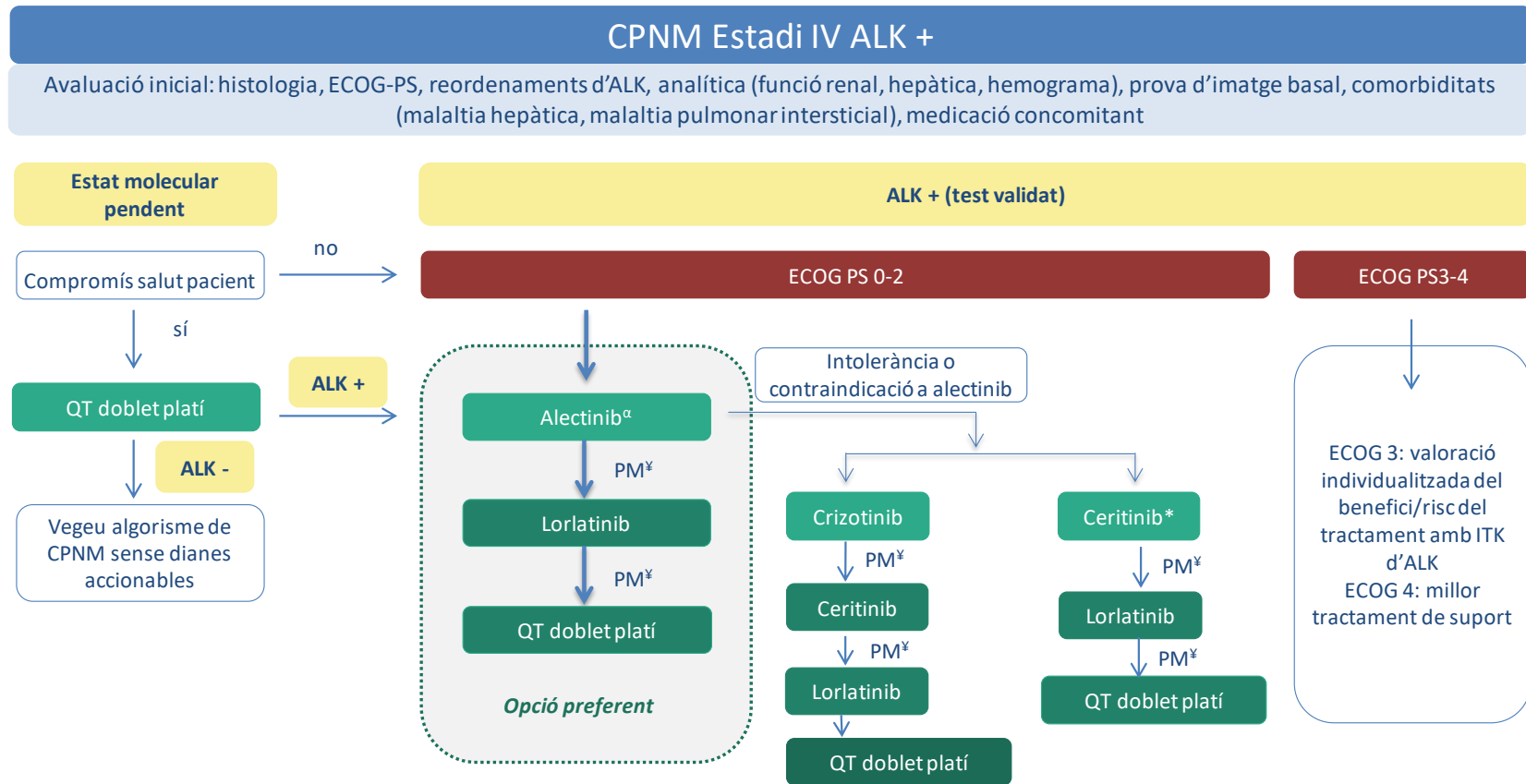
\*Ús preferible en mutacions no comunes d'EGFR.

Vegeu els esquemes de quimioteràpia basada en platí en l'algorisme del tractament del CPNM d'histologia no escatosa (figura 2).

EGFR: receptor de creixement epidèrmic; ITK: inhibidor de tirosina-cinasa; PD-L1: lligand de mort programada 1; PM: progressió de la malaltia i/o pèrdua de benefici clínic;

QT: quimioteràpia.

Figura 5. Algorisme de tractament farmacològic dels pacients amb reordenaments d'ALK



‡En cas d'oligoprogressió es valorarà la possibilitat de realitzar tractament local i la continuació amb el tractament dirigit de forma individualitzada.

αEn aquells casos excepcionals que encara es mantinguin en tractament amb crizotinib de 1a L, a la progressió s'oferirà alectinib i posteriorment lorlatinib.

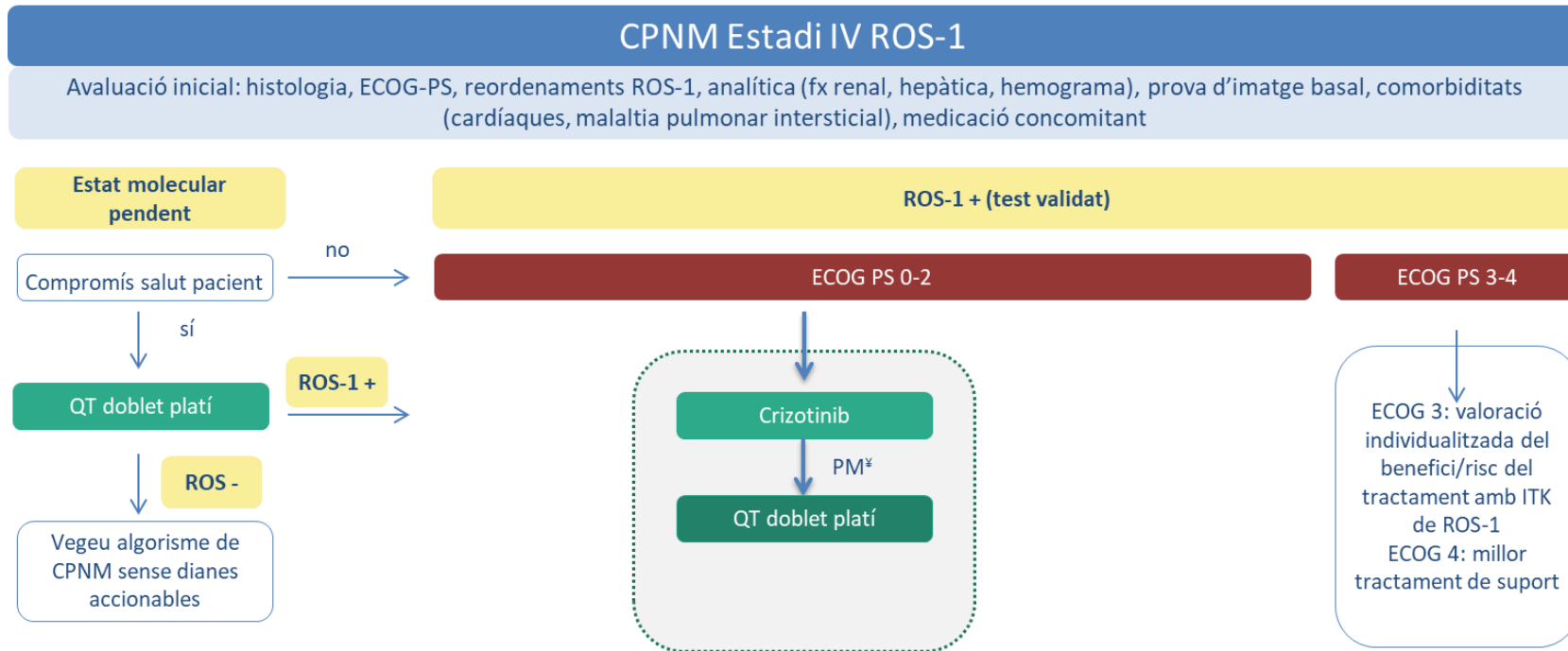
#L'ús de la immunoteràpia es considerarà en pacients amb ECOG PS 0-1, sempre que no hi hagi contraindicacions.

\*L'ús de ceritinib és preferible davant de crizotinib en pacients amb metàstasi al SNC.

Vegeu els esquemes de quimioteràpia basada en platí en l'algorisme del tractament del CPNM d'histologia no escatosa (figura 2).

ALK: cinasa de limfoma anaplàstic; ITK: inhibidor de tirosina-cinasa; PM: progressió de la malaltia i/o pèrdua de benefici clínic; QT: quimioteràpia.

Figura 6. Algorisme de tractament farmacològic dels pacients amb reordenaments de ROS-1



¥ En cas d'oligoprogressió es valorarà la possibilitat de realitzar tractament local i la continuació amb el tractament dirigit de forma individualitzada.

Vegeu els esquemes de quimioteràpia basada en platí en l'algorisme del tractament del CPNM d'histologia no escatosa (figura 2).

ROS-1 +: reordenament de ROS-1; ITK: inhibidor de tirosina-cinasa; PM: progressió de la malaltia i/o pèrdua de benefici clínic; QT: quimioteràpia.

## 8. Àrea econòmica

### 8.1. Metodologia

Per determinar l'impacte econòmic dels tractaments farmacològics dels pacients diagnosticats de CPNM metastàtic, en primer lloc, s'inclou la tendència retrospectiva del nombre de tractaments i despesa farmacològica en funció del tipus de tractament per als anys 2012-2019, a partir de la combinació de dades dels registres assistencials del CatSalut (106). A partir d'aquesta informació, es determina l'escenari base (any 2019). En l'anàlisi retrospectiu no s'inclou l'any 2020 ja que en el moment de l'anàlisi no es disposava de totes les dades dels registres assistencials del CatSalut. La perspectiva d'aquesta anàlisi és la del sistema públic de Salut (CatSalut). La selecció dels tractaments amb quimioteràpia no s'identifica a partir de la seva indicació a la fitxa tècnica, sinó d'aquells pacients que tenen diagnòstic de càncer de pulmó. El diagnòstic (CIM9MC: 162.X i CIM10MC: C34) s'identifica a partir de la informació continguda en el registre de morbiditat i utilització de serveis sanitaris de Catalunya (MUSSCAT) i, per tant, no es poden determinar les diferents característiques fisiopatològiques d'aquests pacients, com ara, la histologia, l'estadi de la condició, la línia de tractament ni combinacions de medicaments (vegeu amb més detall al material suplementari). En el cas dels medicaments innovadors, que corresponen a dianes terapèutiques, immunoteràpia i antiangiogènics, la identificació s'ha fet a partir del registre de pacients i tractament de medicació hospitalària de dispensació ambulatoria (RPT-MHDA). Per tant, per a l'anàlisi retrospectiu s'han comptabilitzat el nombre de tractaments farmacològics en funció de la seva categoria (quimioteràpia, dianes terapèutiques, immunoteràpia i altres – on s'inclouen els tractaments amb medicaments antiangiogènics).

En segon lloc, es desenvolupa una projecció del cost del tractament a partir d'un algorisme de decisió mitjançant l'eina Microsoft Excel (107,108) per un període de 3 anys (2021-2023). Per aquest anàlisi prospectiu s'ha contemplat el pacient d'acord a les seqüències de tractament farmacològic considerant la seva patogènia molecular i les diferents línies de tractament farmacològic en el context metastàtic. Es considera la perspectiva de sistema públic de salut (CatSalut) i un enfocament de la prevalença (108). El nombre de pacients susceptibles a rebre tractament farmacològic s'identifica a partir de la informació continguda en Cleries *et al.* (109), altres dades dels registres poblacionals de càncer de Catalunya, i les consideracions dels experts clínics del grup de treball.

S'han inclòs únicament els costos directes mèdics dels tractaments farmacològics i s'han considerat els supòsits següents: la posologia és la que actualment s'indica a la fitxa tècnica del medicament, el preu correspon al preu finançat pel Sistema Nacional de Salut (SNS) i les durades dels tractaments innovadors corresponen a la variable supervivència lliure de



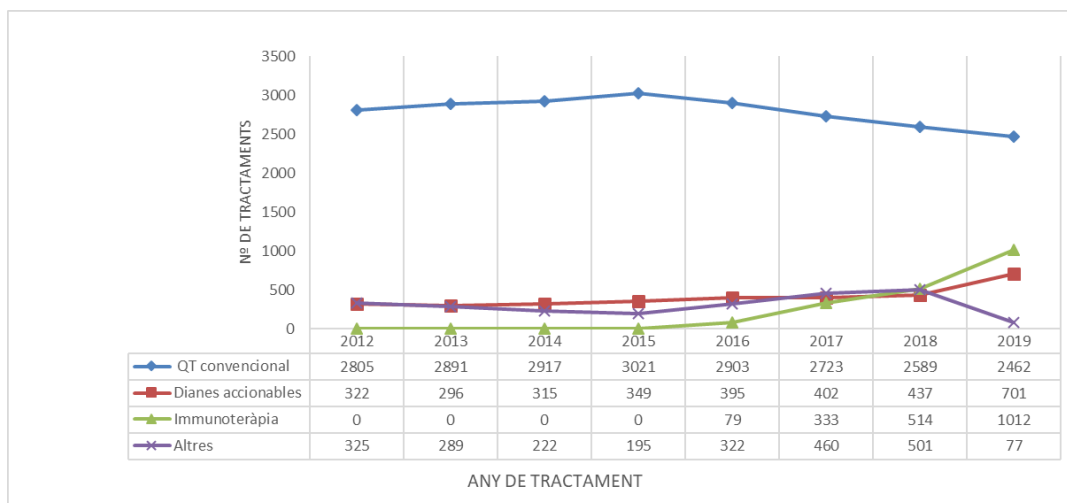
progressió (SLP), modelades a partir de la reconstrucció de les corbes Kaplan-Meier publicades als EPAR de cada medicament, i quan ha estat necessari, s'han extrapolat per al període requerit considerant la tendència exponencial de la corba. En el cas de la quimioteràpia convencional, la durada del tractament s'ha suposat que era equivalent a la mediana de la SLP publicades als EPAR de cada medicament. Per valorar l'impacte de la incertesa sobre els supòsits estructurals del model, s'ha realitzat una anàlisi de sensibilitat determinística de tipus univariant. Les variables i els valors considerats s'inclouen a la taula 10. A partir d'aquesta informació, s'ha estimat la incertesa del cost de tractament per a cada tipus de pacient agregat per a tres anys. Addicionalment, s'ha calculat el cost mitjà ponderat per a la distribució de pacients segons seqüència i línia terapèutica durant els tres anys. Per altra banda, s'han exclòs els pacients ROS-1 per la seva baixa prevalença i nombre de tractaments amb un potencial impacte econòmic indicats únicament per a aquesta condició.

## 8.2. Resultats

### Impacte econòmic retrospectiu del tractament farmacològic del CPNM metastàtic per als anys 2012-2019

A la figura 7 es presenta la tendència d'utilització dels tractaments per a l'abordatge del càncer de pulmó a Catalunya entre l'any 2012 i 2019. S'observa que el nombre de tractaments amb quimioteràpia convencional augmenta lleugerament fins a l'any 2015, moment en el qual s'inicia el decreixement fins al 2019. En canvi, a partir de l'any 2015 s'observa un increment en el nombre de tractaments amb medicaments innovadors. El canvi d'aquesta tendència s'atribueix principalment a l'ús de nous medicaments immunomoduladors a partir de l'any 2016.

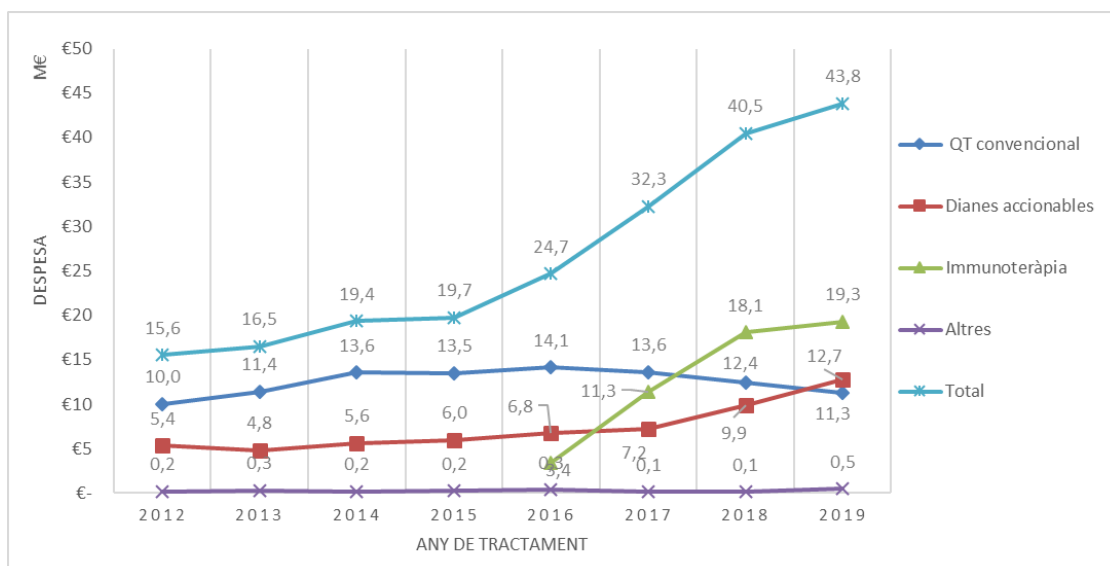
**Figura 7. Tendència del nombre de tractaments utilitzats per a l'abordatge terapèutic del càncer de pulmó**



Nota: les dades del període 2012-2018 corresponen a informació continguda en els registres assistencials del CatSalut (RPT-MHDA, DFS i CMBD-HA) dels pacients amb diagnòstic de càncer de pulmó. Les dades de 2019 corresponen a informació dels registres assistencials del CatSalut (RPT-MHDA i DFS) dels tractaments amb indicació de CPNM metastàtic. Per al nombre de tractaments amb quimioteràpia de l'any 2019, s'ha assumit la mateixa tendència que l'any 2018. En els tractament amb dianes accionables, s'inclouen medicaments tipus ITK-ALK, ITK-EGFR i ITK-ROS-1, en la immunoteràpia anti-PD-L1 i en els altres els fàrmacs tipus antiangiogènics. QT: quimioteràpia; ITK: inhibidor de la tirosina-cinasa; ALK: cinasa del limfoma anaplàstic; EGFR: receptor del factor de creixement epidèrmic humà.

En relació amb la despesa farmacològica dels tractaments farmacològics per al càncer de pulmó presentada a la figura 8, s'observa un increment durant tot el període valorat, tot i que aquest és més pronunciat entre els anys 2016-2019. L'augment en la despesa farmacològica estaria principalment relacionada amb la despesa dels medicaments innovadors, que el 2016 van representar el 41% del cost total dels tractaments farmacològics i el 2019 el 74% del total.

**Figura 8. Tendència de la despesa dels tractaments utilitzats per a l'abordatge terapèutic del càncer de pulmó**



Nota: les dades del període 2012-2018 corresponen a informació continguda en els registres assistencials del CatSalut (RPT-MHDA, DFS i CMBD-HA) dels pacients amb diagnòstic de càncer de pulmó. Les dades de 2019 corresponen a informació dels registres assistencials del CatSalut (RPT-MHDA i DFS) dels tractaments amb indicació de CPNM metastàtic. Per al cost de la quimioteràpia de l'any 2019, s'ha assumit la mateixa tendència que l'any 2018. Per als tractaments amb dianes accionables, s'inclouen medicaments tipus ITK-ALK, ITK-EGFR i ITK-ROS-1, en la immunoteràpia anti-PD-L1 i en els altres antiangiogènics. QT: quimioteràpia; ITK: inhibidor de la tirosina-cinasa; ALK: cinasa del limfoma anaplàstic; EGFR: receptor del factor de creixement epidèrmic humà.

En l'escenari base (any 2019), s'identifica una despesa farmacològica total de 43,8 M€. La despesa corresponent als medicaments innovadors correspon a 33,6 M€, la qual es distribueix de la manera següent: 19,3 M€ (57,5%) per a 1.006 tractaments amb immunoteràpia, 9,0 M€ (26,8%) per a 564 tractaments amb ITK-EGFR, 3,7 M€ (11,1%) per a 137 tractaments amb ITK-ALK, 0,5 M€ (1,5%) per a 77 tractaments amb medicaments antiangiogènics i 0,04 M€ (0,1%) per a 6 tractaments amb ITK-ROS-1.

### Projecció del cost del tractament farmacològic del CPNM metastàtic per als anys 2021-2023

#### Pacients susceptibles a rebre tractament farmacològic

S'han estimat 4.055, 4.083 i 4.115 nous pacients amb diagnòstic de càncer de pulmó a Catalunya per als anys 2021, 2022 i 2023, respectivament. Així mateix, s'han identificat que el 76-77% corresponen a CPNM i el 75-77% presentarien histologia no escatosa i el 23-25% histologia escatosa. A la taula 2, es presenten la incidència i la distribució de pacients diagnosticats de càncer de pulmó d'acord amb la seva histologia.

**Taula 2. Estimació de la incidència de pacients amb diagnòstic de càncer de pulmó per histologia a Catalunya**

Nous casos/any	2021	2022	2023
<b>Càncer de pulmó</b>	4055	4083	4115
<b>CPNM (%)<sup>¥</sup></b>	3068 (76%)	3117 (76%)	3166 (77%)
<b>No escatós (%)<sup>£</sup></b>	2292 (75%)	2365 (76%)	2438 (77%)
<b>Escatós (%)<sup>£</sup></b>	775 (25%)	752 /24%	729 (23%)

¥Percentatge de pacients en relació amb el nombre de casos de càncer de pulmó; £percentatge de pacients en relació amb el nombre de casos de CPNM.  
CPNM: càncer de pulmó no microcític.

A partir de les consideracions dels experts clínics del grup de treball, s'han determinat les diferents proporcions de pacients, tot considerant les característiques patològiques principals del càncer de pulmó (vegeu taula 3).

Taula 3. Característiques patològiques dels pacients amb càncer de pulmó

Variabls	Rang (%min-%max)
Pacients en un estadi IV	46-48%
Pacients sense dianes accionables (sense alteracions moleculars tipus EGFR, ALK i ROS-1)	80-83%
% Pacients PD-L1 $\geq$ 50%	25-32%
% Pacients PD-L1 < 50% o desconegut	68-75%
% Pacients amb ECOG 0-1	63-70%
Candidats a rebre tractament de 1L	89-90%
Candidats a rebre tractament de 2L	58-68%
Candidats a rebre tractament de 3L	35-42%
Pacients amb reordenaments ALK	3-5%
Pacients amb ECOG 0-2	85-86%
Candidats a rebre tractament de 1L	98-99%
Candidats a rebre tractament de 2L	81-83%
Candidats a rebre tractament de 3L	55-60%
Candidats a rebre tractament de 4L	31-35%
Pacients amb mutació EGFR	11-13%
Pacients amb ECOG 0-2	78-83%
Candidats a rebre tractament de 1L	87-92%
Candidats a rebre tractament de 2L	68-73%
Candidats a rebre tractament de 3L	50-52%
Candidats a rebre tractament de 4L	25-32%

CPNM: càncer de pulmó no microcític; estadi IV: estadi metastàtic (segons el UICC TNM); PD-L1: Programmed Death-ligand 1; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ALK: cinasa del limfoma anaplàstic; EGFR: receptor del factor de creixement epidèrmic humà; 1L: primera línia; 2L: segona línia; 3L: tercera línia i 4L: quarta línia. Nota: totes les línies de tractament farmacològic estan referides al context metastàtic.

#### Projecció del cost del tractament segons tipus de pacients i seqüència

Es presenta la projecció del cost del tractament dels diferents tipus de pacients amb CPNM metastàtic d'acord amb la patogènia molecular del tumor: no escatós i PDL-1 < 50% o desconegut, no escatós i PDL-1 > 50%, escatós i PDL-1 < 50% o desconegut, escatós i PDL-1 > 50%, amb mutacions EGFR i amb ALK translocat.

El cost del tractament farmacològic del CPNM metastàtic **no escatós i PDL-1 < 50% o desconegut** (vegeu taula 4), s'estima en 25.481.617 € per a l'any 2021, 45.532.141 € per a l'any 2022 i 54.002.618 € per a l'any 2023. El cost agregat per als tres anys correspondria a 125.016.376 € (108.990.349-129.699.680 €). L'anàlisi de sensibilitat univariant es mostra en la Figura 9.

**Taula 4. Projecció del cost anual per seqüència de tractament per als pacients amb CPNM metastàtic no escatós i PDL-1 < 50% o desconegut**

Seqüències (%)	Any (pacients en tractament)		
	2021 (N= 1606)	2022 (N= 2079)	2023 (N=2298)
	Sumatori seqüència	Sumatori seqüència	Sumatori seqüència
atezolizumab + bevacizumab + QT platí // docetaxel ± nintedanib o pemetrexed (10%)	2.865.561 €	5.405.075 €	6.638.516 €
pembrolizumab + QT platí + pemetrexed // docetaxel ± nintedanib (63%)	19.683.104 €	36.262.079 €	43.026.403 €
QT platí // pembrolizumab// docetaxel ± nintedanib o pemetrexed (6%)	867.549 €	1.229.211 €	1.406.976 €
QT platí // nivolumab // docetaxel ± nintedanib o pemetrexed (7%)	818.306 €	1.132.199 €	1.301.122 €
QT platí // atezolizumab// docetaxel ± nintedanib o pemetrexed (6%)	682.492 €	929.643 €	1.046.336 €
QT platí // docetaxel ± nintedanib (8%)	564.606 €	573.935 €	583.265 €
<b>Total</b>	<b>25.481.617 €</b>	<b>45.532.141 €</b>	<b>54.002.618 €</b>

Nota: per a l'any 2021 es considera que tots els pacients han iniciat tractament durant aquest mateix any. Per als anys 2022 i 2023 s'inclouen pacients que han iniciat tractament durant aquest mateix any i també pacients que continuen en tractament. QT: quimioteràpia.

El cost del tractament farmacològic del CPNM metastàtic **no escatós i PDL-1 ≥50%** (vegeu taula 5), s'estima en 6.961.165 € per a l'any 2021, 13.148.098 € per a l'any 2022 i 16.866.254 € per a l'any 2023. El cost agregat per als tres anys correspondria a 36.975.517 € (27.831.174-45.827.788 €). L'anàlisi de sensibilitat univariant es mostra en la figura 9.

**Taula 5. Projecció del cost anual per seqüència de tractament per als pacients amb CPNM metastàtic no escatós i PDL-1 ≥ 50%**

Seqüències (%)	Any (pacients en tractament)		
	2021 (n=772)	2022 (n= 977)	2023 (n= 1018)
	Sumatori seqüència	Sumatori seqüència	Sumatori seqüència
pembrolizumab // QT platí + pemetrexed // docetaxel ± nintedanib o pemetrexed (79%)	6.024.103 €	11.899.551 €	15.452.064 €
QT platí // pembrolizumab // docetaxel ± nintedanib o pemetrexed (8%)	481.403 €	679.001 €	772.030 €
QT platí // nivolumab // docetaxel ± nintedanib o pemetrexed (3%)	165.258 €	221.061 €	255.118 €
QT platí // atezolizumab // docetaxel ± nintedanib o pemetrexed (3%)	155.503 €	210.630 €	243.552 €
QT platí // docetaxel ± nintedanib o pemetrexed (6%)	134.897 €	137.855 €	
<b>Total</b>	<b>6.961.165 €</b>	<b>13.148.098 €</b>	<b>16.866.254 €</b>

Nota: per a l'any 2021 es considera que tots els pacients han iniciat tractament durant aquest mateix any. Per als anys 2022 i 2023 s'inclouen pacients que han iniciat tractament durant aquest mateix any i també pacients que continuen en tractament. QT: quimioteràpia.

El cost del tractament farmacològic del CPNM metastàtic **escatós PDL-1 < 50% o desconegut** (vegeu taula 6), s'estima en 2.184.210 € per a l'any 2021, 3.395.058 € per a l'any 2022 i 3.840.162 € per a l'any 2023. El cost agregat per als tres anys correspondria a 9.419.431 € (8.160.611-10.714.492 €). L'anàlisi de sensibilitat univariant es mostra en la figura 9.

**Taula 6. Projectió del cost anual per seqüència de tractament per als pacients amb CPNM metastàtic escatós i PDL-1 < 50% o desconegut**

Seqüències (%)	Any (pacients en tractament)		
	2021 (n=632)	2022 (n=674)	2023 (n=677)
	Sumatori seqüència	Sumatori seqüència	Sumatori seqüència
QT platí // pembrolizumab // QT monoteràpia (25%)	760.794 €	1.197.601 €	1.360.366 €
QT platí // nivolumab // QT monoteràpia (47%)	1.038.076 €	1.658.008 €	1.888.937 €
QT platí // atezolizumab // QT monoteràpia (13%)	300.256 €	456.891 €	510.825 €
QT platí // QT (16%)	85.084 €	82.559 €	80.034 €
<b>Total</b>	<b>2.184.210 €</b>	<b>3.395.058 €</b>	<b>3.840.162 €</b>

Nota: per a l'any 2021 es considera que tots els pacients han iniciat tractament durant aquest mateix any. Per als anys 2022 i 2023 s'inclouen pacients que han iniciat tractament durant aquest mateix any i també pacients que continuen en tractament. QT: quimioteràpia.

El cost del tractament farmacològic del CPNM metastàtic **escatós PDL-1  $\geq$  50%** (Taula 7), s'estima en 6.961.165 € per a l'any 2021, 13.148.098 € per a l'any 2022 i 16.866.254 € per a l'any 2023. El cost agregat per als tres anys correspondria a 11.150.944 € (8.114.849-14.100.499 €). L'anàlisi de sensibilitat univariant es mostra en la figura 9.

**Taula 7. Projectió del cost anual per seqüència de tractament per als pacients amb CPNM metastàtic escatós i PDL-1 > 50%**

Seqüències (%)	Any (pacients en tractament)		
	2021 (n=264)	2022 (n=320)	2023 (n=346)
	Sumatori seqüència	Sumatori seqüència	Sumatori seqüència
pembrolizumab // QT platí // QT monoteràpia (81%)	1.766.957 €	3.689.034 €	4.671.706 €
QT platí // pembrolizumab // QT monoteràpia (8%)	114.496 €	175.393 €	185.809 €
QT platí // nivolumab // QT monoteràpia (8%)	81.186 €	126.691 €	145.619 €
QT platí // atezolizumab // QT monoteràpia (3%)	41.451 €	76.452 €	76.151 €
<b>Total</b>	<b>2.004.089 €</b>	<b>4.067.570 €</b>	<b>5.079.284 €</b>

Nota: per a l'any 2021 es considera que tots els pacients han iniciat tractament durant aquest mateix any. Per als anys 2022 i 2023 s'inclouen pacients que han iniciat tractament durant aquest mateix any i també pacients que continuen en tractament. QT: quimioteràpia.

El cost del tractament farmacològic del CPNM metastàtic amb mutacions EGFR ( Taula 8) s'estima en 2.908.888 € per a l'any 2021, 6.272.523 € per a l'any 2022 i 8.056.244 € per a l'any 2023. El cost agregat per als tres anys correspondria a 17.237.656 € (14.716.541-18.554.367 €). L'anàlisi de sensibilitat univariant es mostra en la figura 9.

**Taula 8. Projectió del cost anual per seqüència de tractament per als pacients amb CPNM metastàtic amb mutacions EGFR**

Seqüències (%)	Any (pacients en tractament)		
	2021 (n=217)	2022 (n=307)	2023 (n=366)
Osimertinib; QT (76%)	2.381.015 €	5.315.512 €	6.933.321 €
ITK 1-2ona generació; osimertinib; QT (12%)	375.328 €	692.733 €	810.568 €
ITK 1-2ona generació; QT (12%)	152.546 €	264.278 €	312.355 €
<b>Total</b>	<b>2.908.888 €</b>	<b>6.272.523 €</b>	<b>8.056.244 €</b>

Nota: per a l'any 2021 es considera que tots els pacients han iniciat tractament durant aquest mateix any. Per als anys 2022 i 2023 s'inclouen pacients que han iniciat tractament durant aquest mateix any i també pacients que continuen en tractament. QT: quimioteràpia.

El cost del tractament farmacològic del CPNM metastàtic amb **ALK translocat** (vegeu taula 9), s'estima en 1.539.043 € per a l'any 2021, 3.205.101 € per a l'any 2022 i 4.337.881 € per a l'any 2023. El cost agregat per als tres anys correspondria a 9.082.023 € (7.996.058-10.094.114 €). L'anàlisi de sensibilitat univariant es mostra en la figura 9.

**Taula 9. Projectió del cost anual de les seqüències de tractament per als pacients amb CPNM metastàtic ALK translocats**

Seqüències (%)	Any (pacients en tractament)		
	2021 (n=106)	2022 (n=148)	2023 (n=188)
Alectinib; lorlatinib; QT (82%)	1.152.389 €	2.529.328 €	3.536.872 €
Crizotinib; ceritinib; lorlatinib; QT (1%)	34.289 €	43.907 €	49.437 €
Ceritinib; lorlatinib; QT (2%)	30.456 €	44.795 €	58.388 €
Crizotinib; alectinib; lorlatinib; QT (15%)	321.907 €	587.072 €	693.183 €
<b>Total</b>	<b>1.539.043 €</b>	<b>3.205.101 €</b>	<b>4.337.881 €</b>

Nota: per a l'any 2021 es considera que tots els pacients han iniciat tractament durant aquest mateix any. Per als anys 2022 i 2023 s'inclouen pacients que han iniciat tractament durant aquest mateix any i també pacients que continuen en tractament. ITK: inhibidor de la tirosina-cinasa; QT: quimioteràpia.

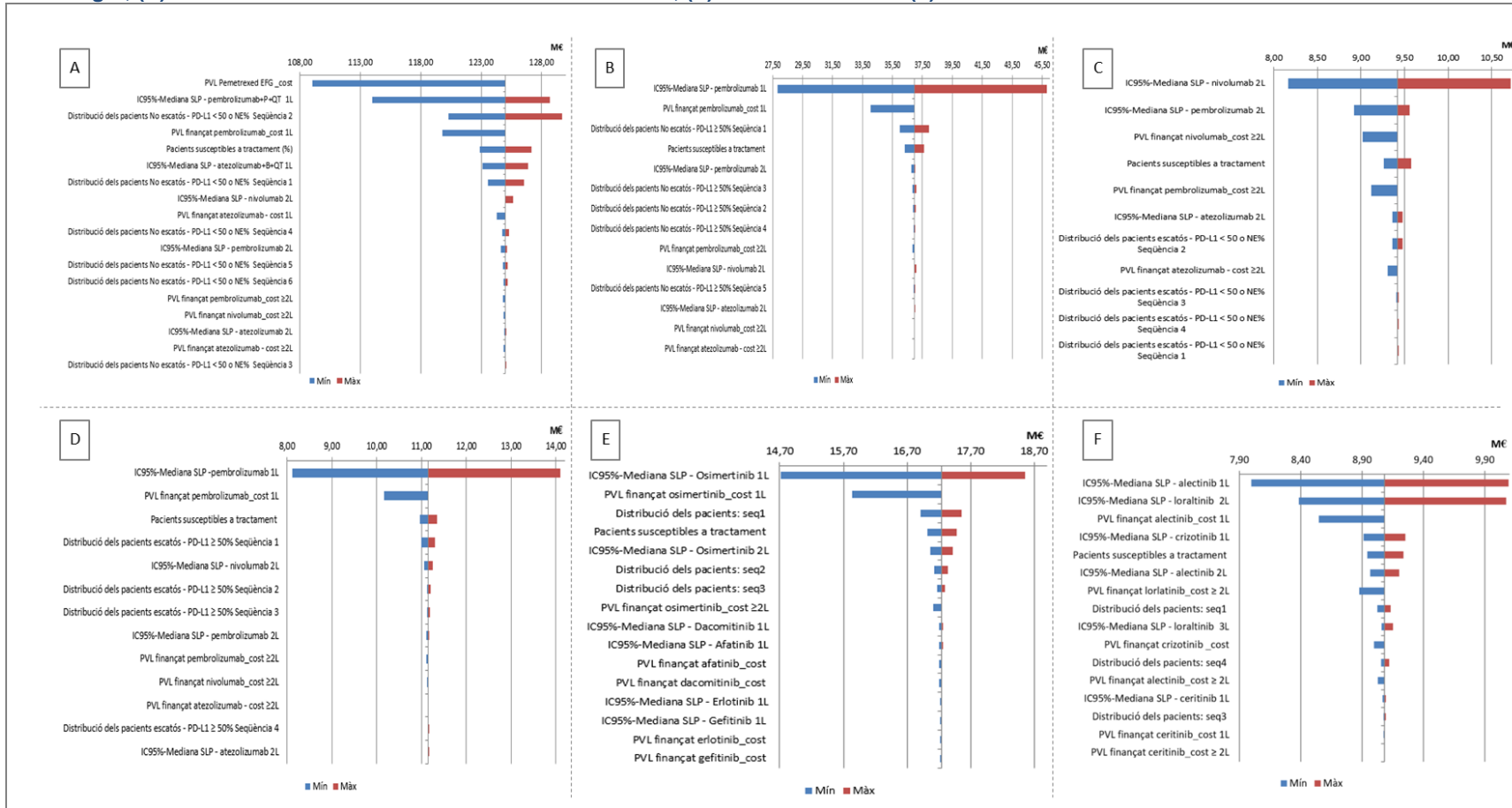
Taula 10. Valors utilitzats per a l'anàlisi de sensibilitat determinística univariant

Variable	Unitats	Valor del model	Rang mínim	Rang màxim	Referències
<b>Pacients sense diàlisi terapèutica<sup>a</sup> no escatós PDL-1 &lt;50% o desconegut</b>					
Pacients susceptibles a tractament	% pacients	90%	89%	92%	Cleries et al. <i>Clinical and Translational Oncology</i> . 2018. <i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq1	% pacients	10%	11%	10%	<i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq2	% pacients	63%	60%	63%	<i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq3	% pacients	6%	6%	6%	<i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq4	% pacients	7%	8%	7%	<i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq5	% pacients	6%	6%	6%	<i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq6	% pacients	8%	8%	8%	<i>Questionari experts</i>
SLP - pembrolizumab pemetrexed i QT plati 1L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-14%*	+5%*	<i>European public assessment report</i>
SLP - pembrolizumab monoteràpia ≥2L	% pacients	corba KM - reconstruïda	n.d	n.d	Herbst, et al. <i>The Lancet</i> . 2016
SLP - atezolizumab, bevacizumab i QT plati 1L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-16*	+16*	<i>European public assessment report</i>
SLP - atezolizumab monoteràpia ≥2L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-7%*	+7%*	<i>European public assessment report</i>
SLP - nivolumab monoteràpia ≥2L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-5%*	+43%*	<i>European public assessment report</i>
PVL finançat pembrolizumab_cost tractament 1L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat pembrolizumab_cost tractament ≥2L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat atezolizumab_cost tractament 1L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat atezolizumab_cost tractament ≥2L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat nivolumab_cost tractament ≥2L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat pemetrexed_cost tractament	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
<b>Pacients sense diàlisi terapèutica<sup>a</sup> no escatós PDL-1 &gt;50%</b>					
Pacients susceptibles a tractament	% pacients	90%	89%	92%	Cleries et al. <i>Clinical and Translational Oncology</i> . 2018. <i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq1	% pacients	79%	77%	82%	<i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq2	% pacients	8%	8%	9%	<i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq3	% pacients	3%	3%	4%	<i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq4	% pacients	3%	3%	3%	<i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq5	% pacients	6%	5%	7%	<i>Questionari experts</i>
SLP - pembrolizumab monoteràpia 1L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-35%*	+35%*	<i>European public assessment report</i>
SLP - pembrolizumab monoteràpia ≥2L	% pacients	corba KM - reconstruïda	n.d	n.d	Herbst, et al. <i>The Lancet</i> . 2016
SLP - nivolumab monoteràpia ≥2L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-5%*	+43%*	<i>European public assessment report</i>
SLP - atezolizumab monoteràpia ≥2L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-7%*	+7%*	<i>European public assessment report</i>
PVL finançat pembrolizumab_cost tractament 1L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat pembrolizumab_cost tractament ≥2L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat nivolumab_cost tractament ≥2L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat atezolizumab_cost tractament ≥2L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat pemetrexed_cost tractament	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
<b>Pacients sense diàlisi terapèutica<sup>a</sup> escatós PDL-1 &lt;50% o desconegut</b>					
Pacients susceptibles a tractament	% pacients	90%	89%	92%	Cleries et al. <i>Clinical and Translational Oncology</i> . 2018. <i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq1	% pacients	25%	25%	25%	<i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq2	% pacients	47%	47%	46%	<i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq3	% pacients	13%	12%	13%	<i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq4	% pacients	16%	16%	17%	<i>Questionari experts</i>
SLP - pembrolizumab monoteràpia ≥2L	% pacients	corba KM - reconstruïda	n.d	n.d	Herbst, et al. <i>The Lancet</i> . 2016
SLP - nivolumab monoteràpia ≥2L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-39%*	+40%*	<i>European public assessment report</i>
SLP - atezolizumab monoteràpia ≥2L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-7%*	+7%*	<i>European public assessment report</i>
PVL finançat pembrolizumab_cost tractament ≥2L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat nivolumab_cost tractament ≥2L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat atezolizumab_cost tractament ≥2L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
<b>Pacients sense diàlisi terapèutica<sup>a</sup> escatós PDL-1 &gt;50%</b>					
Pacients susceptibles a tractament	% pacients	90%	89%	92%	Cleries et al. <i>Clinical and Translational Oncology</i> . 2018. <i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq1	% pacients	81%	80%	82%	<i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq2	% pacients	8%	7%	9%	<i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq3	% pacients	8%	7%	9%	<i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq4	% pacients	3%	3%	3%	<i>Questionari experts</i>
SLP - pembrolizumab monoteràpia 1L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-35%*	+35%*	<i>European public assessment report</i>
SLP - pembrolizumab monoteràpia ≥2L	% pacients	corba KM - reconstruïda	n.d	n.d	Herbst, et al. <i>The Lancet</i> . 2016
SLP - nivolumab monoteràpia ≥2L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-39%*	+40%*	<i>European public assessment report</i>
SLP - atezolizumab monoteràpia ≥2L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-7%*	+7%*	<i>European public assessment report</i>
PVL finançat pembrolizumab_cost tractament 1L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat pembrolizumab_cost tractament ≥2L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat nivolumab_cost tractament ≥2L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat atezolizumab_cost tractament ≥2L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
<b>Pacients EGFR mutat</b>					
Pacients susceptibles a tractament	% pacients	92%	91%	93%	Cleries et al. <i>Clinical and Translational Oncology</i> . 2018. <i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq1	% pacients	76%	74%	77%	<i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq2	% pacients	12%	11%	13%	<i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq3	% pacients	12%	11%	13%	<i>Questionari experts</i>
SLP - osimertinib 1L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-20%*	+13%*	<i>European public assessment report</i>
SLP - osimertinib ≥2L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-17,82*	+22%*	<i>European public assessment report</i>
SLP - dacomitinib 1L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-10%*	+10%*	<i>European public assessment report</i>
SLP - gefitinib 1L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-10%*	+10%*	<i>European public assessment report</i>
SLP - erlotinib 1L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-10%*	+10%*	<i>European public assessment report</i>
SLP - afatinib 1L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-10%*	+10%*	<i>European public assessment report</i>
PVL finançat osimertinib_cost tractament 1L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat osimertinib_cost tractament ≥2L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat dacomitinib_cost tractament 1L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat gefitinib_cost tractament 1L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat erlotinib_cost tractament 1L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat afatinib_cost tractament 1L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
<b>Pacients ALK translocat</b>					
Pacients susceptibles a tractament	% pacients	96%	94%	97%	Cleries et al. <i>Clinical and Translational Oncology</i> . 2018. <i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq1	% pacients	89%	88%	91%	<i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq2	% pacients	1%	1%	1%	<i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq3	% pacients	3%	2%	4%	<i>Questionari experts</i>
Distribució dels pacients: seq4	% pacients	7%	6%	8%	<i>Questionari experts</i>
SLP - alectinib 1L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-23%*	+23%*	<i>European public assessment report</i>
SLP - alectinib ≥2L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-28%*	+27%*	<i>European public assessment report</i>
SLP - ceritinib 1L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-22%*	+68%*	<i>European public assessment report</i>
SLP - ceritinib ≥2L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-24%*	+11%*	<i>European public assessment report</i>
SLP - crizotinib 1L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-24%*	+28%*	<i>European public assessment report</i>
SLP - lorlatinib ≥2L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-47%*	80%*	<i>European public assessment report</i>
SLP - lorlatinib 3L	% pacients	corba KM - reconstruïda	-22%*	38%*	<i>European public assessment report</i>
PVL finançat alectinib_cost tractament 1L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat alectinib_cost tractament ≥2L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat ceritinib_cost tractament 1L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat ceritinib_cost tractament ≥2L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat crizotinib_cost tractament	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>
PVL finançat lorlatinib_cost tractament ≥2L	€			n.a.	<i>Nomenclador de Facturació SNS</i>

n.a.: en l'anàlisi de sensibilitat únicament s'ha considerat una baixada del PVL finançat; \*variació mediana vs. límits de l'IC 95% (%). En el cas de no haver-se assolit, s'assumeix la mateixa distribució que el límit inferior; \*sense alteracions moleculars tipus EGFR, ALK i ROS-1; SLP: supervivència lliure de progressió; PVL: preu de venda al laboratori; SNS: Sistema Nacional de Salut; KM: Kaplan-Meier; ALK: cinasa del limfoma anaplàstic; EGFR: receptor del factor de creixement epidèrmic humà; 1L: primera; línia; 2L: segona línia; 3L: tercera línia; 4L: quarta línia; n.d.: no disponible.



**Figura 9. Anàlisi de sensibilitat determinística univariant de la projecció del cost de tractament per als pacients amb CPNM metastàtic (A) sense diàna terapèutica\* no escatós i PDL-1 < 50% o desconegut; (B) sense dianes accionables\* no escatós i PDL-1 ≥ 50%; (C) sense dianes accionables\* escatós i PDL-1 < 50% o desconegut; (D) sense dianes accionables\* escatós i PDL-1 ≥ 50%; (E) mutacions EGFR i (F) ALK translocats**



\*sense alteracions moleculars tipus EGFR, ALK i ROS-1.

El cost mitjà per pacient anual per a cadascuna de les seqüències de tractament farmacològic, es presenta a la Taula 11.

**Taula 11. Cost mitjà per pacient anual ponderat per seqüència i línia de tractament durant els tres anys**

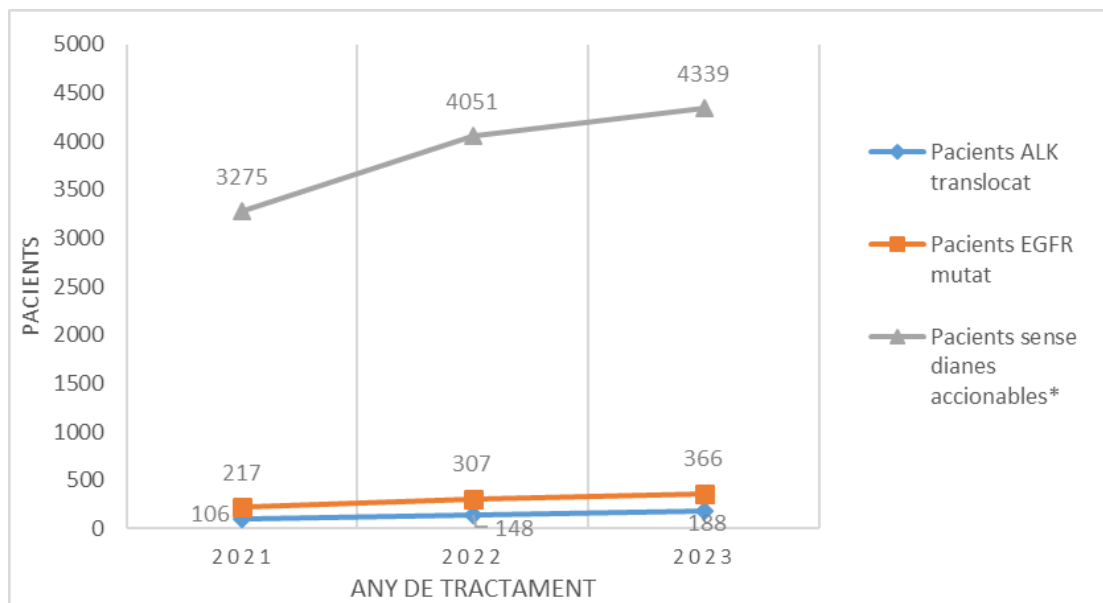
	c mitjà/pacient /any
atezolizumab + bevacizumab + QT platí // docetaxel ± nintedanib o pemetrexed	23.631 €
pembrolizumab + QT platí + pemetrexed // docetaxel ± nintedanib	25.795 €
pembrolizumab // QT platí + pemetrexed // docetaxel ± nintedanib o pemetrexed	16.987 €
QT platí // pembrolizumab// docetaxel ± nintedanib o pemetrexed	7.742 €
QT platí // nivolumab // docetaxel ± nintedanib o pemetrexed	5.934 €
QT platí // atezolizumab// docetaxel ± nintedanib o pemetrexed	6.709 €
QT platí // docetaxel ± nintedanib	3.127 €
Osimertinib; QT	21.049 €
ITK 1-2ona generació; osimertinib; QT	13.733 €
ITK 1-2ona generació; QT	9.947 €
Alectinib; lorlatinib; QT	20.255 €
Crizotinib; ceritinib; lorlatinib; QT	8.867 €
Ceritinib; lorlatinib; QT	12.333 €
Crizotinib; alectinib; lorlatinib; QT	21.465 €

ITK: inhibidor de la tirosina-cinasa; QT: quimioteràpia. NOTA: en les seqüències amb = < 1 pacients els valors del cost mitjà presenten la limitació d'estar infraestimats

#### Projecció del cost del tractament agregat

S'estima que el nombre de pacients en tractament per al CPNM metastàtic augmentaria durant el període 2021-2023, sobretot en els pacients sense dianes accionables (sense alteracions moleculars tipus EGFR, ALK i ROS-1). Aquesta tendència podria estar relacionada amb una durada de tractament d'alguns casos major a un any (vegeu figura 10).

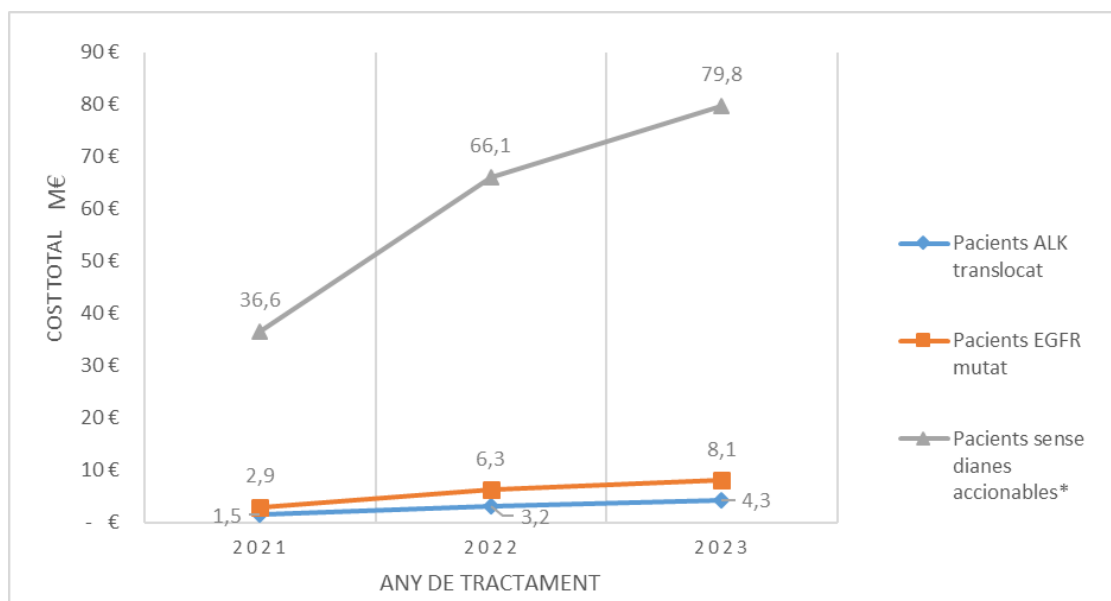
**Figura 10. Projecció del nombre de pacients en tractament farmacològic per al CPNM metastàtic del 2021-2023**



\*sense alteracions moleculars tipus EGFR, ALK i ROS-1. ALK: cinasa del limfoma anaplàstic; EGFR: receptor del factor de creixement epidèrmic humà. NOTA: per l'any 2021 tots els pacients han iniciat tractament durant aquest mateix any. Per als anys 2022 i 2023 s'inclouen pacients que han iniciat tractament durant aquest mateix any i també pacients que continuen en tractament.

En relació amb la projecció del cost del tractament farmacològic, també es mostra un increment durant el període de 41,1 M€ per a l'any 2021 fins a 92,2 M€ per a l'any 2023. Aquest cost del tractament majoritàriament estaria associat al tractament dels pacients sense dianes accionables (sense alteracions moleculars tipus EGFR, ALK i ROS-1) que podrien representar aproximadament entre el 87-90% del cost total del tractament farmacològic (vegeu figura 11).

**Figura 11. Projecció del cost del tractament farmacològic per al CPNM metastàtic del 2021-2023**

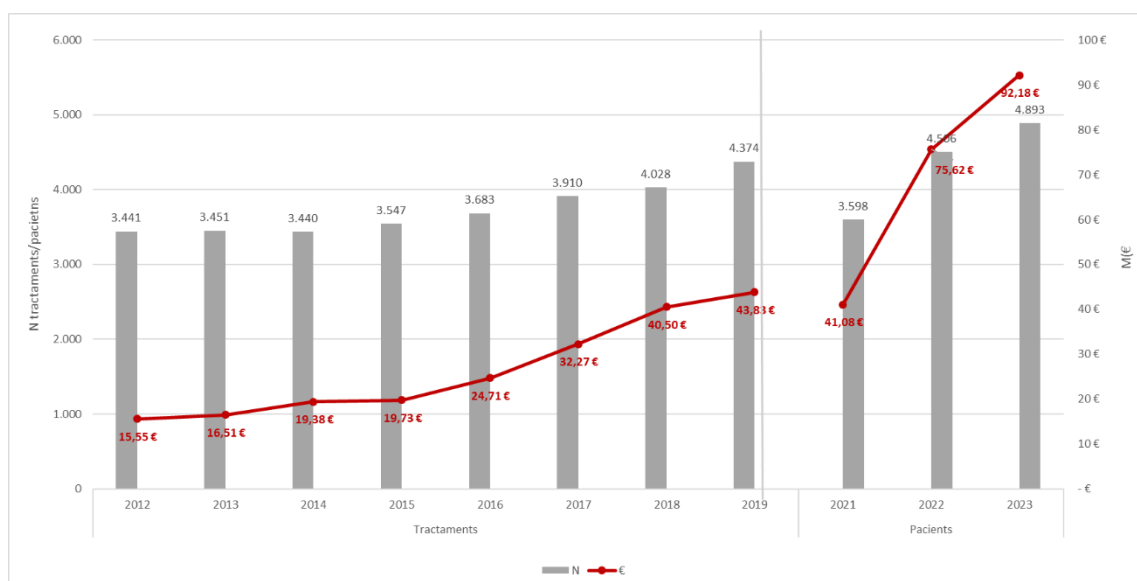


\*sense alteracions moleculars tipus EGFR, ALK i ROS-1. ALK: cinasa del limfoma anaplàstic; EGFR: receptor del factor de creixement epidèrmic humà. NOTA: per l'any 2021 tots els pacients han iniciat tractament durant aquest mateix any. Per als anys 2022 i 2023 s'inclouen pacients que han iniciat tractament durant aquest mateix any i també pacients que continuen en tractament.

La inclusió dels esquemes de tractament d'immunoteràpia en combinació amb quimioteràpia en la prestació farmacèutica del SNS, per al tractament sistèmic de la primera línia del CPNM metastàtic, podria implicar un augment corresponent al 81% del cost dels pacients sense dianes accionables (sense alteracions moleculars tipus EGFR, ALK i ROS-1) entre l'any 2021 i l'any 2022, i un augment del 21% entre l'any 2022 i l'any 2023.

Finalment, el cost dels tractaments farmacològics dels pacients amb CPNM metastàtic augmentaria aproximadament un 110%, si comparem l'escenari actual (any 2019) i l'any 2023 (vegeu figura 12)

**Figura 12. Tendència del nombre de tractaments/pacients i el cost del tractament farmacològic per al CPNM metastàtic del període 2012-2023**



Nota: l'anàlisi retrospectiu (2012-2019) s'ha realitzat considerant la perspectiva del tractament sobre la base de les dades dels registres assistencials del CatSalut. L'anàlisi prospectiu (2021-2023) s'ha fet considerant la perspectiva dels pacients mitjançant un model d'algorisme de decisió de les diferents seqüències considerades en la pauta. Per el primer any d'aquest model, s'inclouen els pacients que han iniciat tractament durant aquest període. Per als posteriors, s'inclouen pacients que han iniciat tractament durant aquest mateix any i també pacients que continuen en tractament.

### 8.3. Limitacions de l'impacte econòmic

La determinació de l'impacte econòmic retrospectiu té certes limitacions. Actualment, els registres assistencials del CatSalut, no contenen informació corresponent a la indicació de la quimioteràpia, i per tant, limita la identificació dels tractaments en monoteràpia o combinació d'aquests fàrmacs i la identificació de les diferents característiques fisiopatològiques d'aquests pacients. Això ha implicat que la determinació de l'impacte econòmic retrospectiu s'hagi realitzat des de l'enfocament dels tractaments i no dels pacients. En canvi, per poder fer la projecció de l'impacte econòmic prospectiu, s'ha realitzat a partir dels pacients susceptibles a les diferents seqüències de tractament considerades per el grup de treball. Aquestes dues aproximacions, poden dificultar la comparació entre l'impacte econòmic retrospectiu i prospectiu

Així mateix, el model per determinar l'impacte econòmic prospectiu també inclou altres limitacions. Aquestes estan principalment relacionades en determinats supòsits (per exemple, utilització de la SLP com a durada de tractament o no consideració de les discontinuacions per efectes adversos) i

la utilització d'informació que prové d'assajos clínics (posologia dels tractaments, probabilitats de SLP de les corbes mitjançant el mètode Kaplan-Meier o medianes de SLP) (vegeu amb més detall al material suplementari).

## 9. Informació per als pacients

Els diferents professionals implicats en el procés assistencial (metges especialistes, infermeria, farmacèutics, etc.) cal que tinguin en compte la informació que es detalla a continuació durant les entrevistes amb els pacients amb CPNM metastàtic prèviament a l'establiment del pla terapèutic i durant el llarg del seguiment:

- Explicar als pacients quin tractament se li ha indicat, en què consisteix, com actua (mecanisme d'acció del fàrmac) i quin és l'objectiu terapèutic.
- Informar sobre l'administració: on s'administra (tractament hospitalari o domiciliari), via d'administració, dosis i pautes posològiques i durada del tractament (cicles de tractament i períodes de descans i/o durada del tractament complet si aquesta està definida).
- Per als medicaments que s'administren per via oral al domicili, caldrà remarcar la importància de la correcta manipulació i conservació del tractament, fent especial menció a la no innocuïtat del tractament. Caldrà informar sobre com actuar en cas de vòmits, d'oblit d'alguna dosi, així com les consideracions necessàries en relació amb l'administració, per exemple, prendre amb aliments o sense. El rentat de mans es recomana abans i després de la manipulació de la medicació.
- Informar sobre les precaucions que s'han de tenir en compte en relació amb les excretes i els fluids corporals per reduir i evitar la contaminació de superfícies, utensilis o roba amb els fàrmacs citotòxics, així com la protecció dels cuidadors i familiars dels pacients.
- Es recomana als familiars i/o cuidadors l'ús de guants d'un sol ús per evitar el contacte directe amb la medicació, així com el contacte amb excretes o fluids corporals. Es recomana el rentat de mans un cop s'hagin retirat els guants.
- Informar els pacients sobre la necessitat de l'ús de mètodes d'anticoncepció eficaços, així com del temps que aquests s'han de mantenir fins i tot un cop hagi finalitzat el tractament. En general, no es recomana l'alletament matern. Informar també sobre el possible efecte d'alguns fàrmacs sobre la fertilitat.
- Reforçar la importància de l'adherència al tractament, sobretot en els tractaments d'administració oral al domicili per obtenir el millor benefici terapèutic. Així mateix, cal reforçar la importància de presentar-se a l'hospital de dia el dia de la infusió.
- Conèixer tota la medicació i els productes naturals que el pacient estigui prenent de forma concomitant per tal d'evitar interaccions amb el tractament oncològic. Es recomana preguntar de forma activa sobre el consum de substàncies amb potencial d'abús i l'automedicació i promoure la finalització d'aquestes pràctiques.
- Informar el pacient sobre la importància de notificar al seu equip multidisciplinari (metges, infermers i farmacèutics de l'hospital) de forma precoç l'aparició de efectes adversos

relacionats amb el seu tractament oncològic, així com d'informar de qualsevol canvi relacionat amb la medicació concomitant o sobre qualsevol procediment invasiu programat.

- Informar el pacient que es recomana comunicar als diferents metges pels quals sigui visitat, que està rebent tractament oncològic per tal de fer les derivacions pertinents en cas necessari o evitar interaccions davant noves prescripcions.
- Informar sobre els efectes adversos derivats del tractament oncològic i realitzar educació terapèutica de mesures profilàctiques i recomanacions per tal d'atenuar-les o evitar-les, si és possible.
- Proporcionar una persona de referència (infermeria) i facilitar horaris, telèfons de contacte i direccions de consulta per als possibles dubtes o la notificació d'efectes adversos.
- Descriure com serà el seu procés assistencial en el centre al llarg del tractament i seguiment posterior (programació de visites mèdiques, periodicitat de proves complementàries o d'avaluació de resposta al tractament, dispensació i/o administració de la medicació, etc.).
- Es recomana informar sobre la possibilitat del suport emocional, si hi ha disponibilitat.
- Encoratjar els pacients a deixar de fumar i fomentar les mesures higienicodietètiques i de promoció de la vida saludable adequades a cada pacient al de tot el procés de la seva malaltia.

Tot seguit es proporcionen els enllaços d'algunes pàgines web on s'ofereix material de consulta detallada sobre els comentaris anteriors i informació per a pacients d'accés gratuït.

## Taula 12. Enllaços d'interès per a pacients

Informació	Descripció	Destinatari	Idioma	Enllaç
<b>Canal medicaments i farmàcia. Departament de Salut</b>				
<b>Ús segur dels medicaments per al càncer a casa</b>	Informació per a ciutadania sobre els citostàtics orals	Pacients	Català	<a href="http://medicaments.gencat.cat/ca/ciutadania/seguretat/us-segur-medicaments-per-al-cancer/">http://medicaments.gencat.cat/ca/ciutadania/seguretat/us-segur-medicaments-per-al-cancer/</a>
<b>Informació via central (Col·locació d'un port-a-cath)</b>	Informació sobre la col·locació de port-a-cath	Pacients	Català	<a href="http://medicaments.gencat.cat/ca/ciutadania/informacio-i-consells/preguntes-frequents/us-han-de-collocar-un-cateter-permanent/">http://medicaments.gencat.cat/ca/ciutadania/informacio-i-consells/preguntes-frequents/us-han-de-collocar-un-cateter-permanent/</a>
<b>Fundació Lliga Catalana d'Ajuda Oncològica</b>				
Atenció psicosocial a persones amb càncer i els seus familiars				<a href="https://oncolliga.cat/">https://oncolliga.cat/</a>
<b>GEDEFO (Grupo de Farmacia Oncológica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria)</b>				
<b>Full d'informació als pacients per fàrmac</b>	Díptics informatius per fàrmac	Pacients	Castellà	<a href="https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/index.php/informacion-al-paciente/documentos">https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/index.php/informacion-al-paciente/documentos</a>
<b>Manipulació dels fàrmacs i control de possibles efectes adversos</b>	Infografia sobre la manipulació dels fàrmacs i el maneig	Pacients	Castellà	<a href="https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/index.php/informacion-al-">https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/index.php/informacion-al-</a>

Informació	Descripció	Destinatari	Idioma	Enllaç
	d'alguns efectes adversos			paciente/material-de-apoyo
<b>Maneig d'efectes adversos</b>	Díptics informatius sobre efectes adversos concrets	Pacients	Castellà	<a href="https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/index.php/informacion-al-paciente/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia-folleto-de-informacion-a-pacientes">https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/index.php/informacion-al-paciente/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia-folleto-de-informacion-a-pacientes</a>
<b>Asociación Española contra el Càncer</b>				<a href="https://www.aecc.es">https://www.aecc.es</a>
<b>SEOM (Sociedad Española de Medicina Oncológica)</b>				
<b>Biomarcadors</b>	Biomarcadors en el càncer de pulmó	Pacients	Castellà	<a href="https://www.esmo.org/content/download/46499/855050/file/ESMO-Medicina-Personalizada-Guia-para-Pacientes.pdf">https://www.esmo.org/content/download/46499/855050/file/ESMO-Medicina-Personalizada-Guia-para-Pacientes.pdf</a>
<b>Oncosaludable - SEOM (Sociedad Española de Medicina Oncológica)</b>				
<b>Hàbits oncosaludables</b>	Recomanacions i consells per als pacients amb càncer. Aborda diferents aspectes relacionats amb el càncer	Pacients	Castellà	<a href="https://oncosaludable.es/">https://oncosaludable.es/</a>
<b>Control de símptomes</b>				
<b>Interaccions</b>				
<b>ESMO (European Society for Medical Oncology- Europa)</b>				
<b>Efectes adversos secundaris a la immunoteràpia</b>	Guia d'efectes adversos secundaris a la immunoteràpia	Pacients	Castellà	<a href="https://www.esmo.org/content/download/133756/2490209/1">https://www.esmo.org/content/download/133756/2490209/1</a>
<b>Càncer avançat</b>	Guia per a pacients amb càncer avançat	Pacients	Castellà	<a href="file:///C:/Users/46948294G/Downloads/ESMO-guia-para-pacientes-con-cancer-avanzado.pdf">file:///C:/Users/46948294G/Downloads/ESMO-guia-para-pacientes-con-cancer-avanzado.pdf</a>
<b>Teràpia dirigida</b>	Guia per a pacients sobre la medicina personalitzada	Pacients	Castellà	<a href="file:///C:/Users/46948294G/Downloads/ESMO-Medicina-Personalizada-Guia-para-Pacientes.pdf">file:///C:/Users/46948294G/Downloads/ESMO-Medicina-Personalizada-Guia-para-Pacientes.pdf</a>
<b>Eviq (Austràlia)</b>				
<b>Efectes adversos i informació sobre el tractament</b>	Recomanacions sobre el maneig d'efectes adversos i informació sobre els tractaments i la seva administració	Pacients	Anglès Castellà	<a href="https://www.eviq.org.au/patients-and-carers">https://www.eviq.org.au/patients-and-carers</a>
<b>BCCANCER (British Columbia Cancer- Canadà)</b>				
<b>Maneig d'efectes adversos. Manipulació del tractament oncològic i fluids corporals al domicili</b>	Maneig d'efectes adversos específics  Consells sobre manipulació del tractament oncològic i	Pacients	Anglès	<a href="http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual">http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual</a>

Informació	Descripció	Destinatari	Idioma	Enllaç
	fluids corporals al domicili			
<b>NCCN (National Comprehensive Cancer Network- Amèrica)</b>				
<b>Guia del càncer de pulmó per a pacients</b>	Descripció de la patologia, proves diagnòstiques i tractaments	Pacients	Anglès	<a href="https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/lung-metastatic-patient.pdf">https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/lung-metastatic-patient.pdf</a>

Taula 13. Enllaços d'interès per a professionals

Informació	Descripció	Destinatari	Idioma	Enllaç
<b>GEDEFO (Grupo de Farmacia Oncológica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria)</b>				
<b>Maneig d'antineoplàstics orals</b>	Pòster informatiu sobre la manipulació d'antineoplàstics orals	Professionals sanitaris	Castellà	<a href="https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/gedefo_poster%20orales_vs3_2010.pdf">https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/gedefo_poster%20orales_vs3_2010.pdf</a>
<b>Interaccions amb citostàtics orals</b>	Consulta d'interaccions amb citostàtics orals	Professionals sanitaris	Castellà	<a href="http://interacitoral.sefh.es/">http://interacitoral.sefh.es/</a>
<b>Cancer Care Ontario (Canadà)</b>				
<b>Informació sobre els fàrmacs</b>	Monografies per a professionals i fulls d'informació al pacient per fàrmac	Professionals sanitaris i pacients	Anglès	<a href="https://www.cancercareontario.ca/en/cancer-treatments/chemotherapy/drug-formulary">https://www.cancercareontario.ca/en/cancer-treatments/chemotherapy/drug-formulary</a>
<b>INSSBT (Instituto Nacional de Seguridad, Salud y Bienestar en el Trabajo)</b>				
<b>Informació per a treballadors sanitaris sobre medicaments perillosos</b>	Base de dades de consulta sobre medicaments perillosos amb recomanacions sobre com preparar-los i manipular-los	Professionals sanitaris	Castellà	<a href="http://infomep.inssbt.es/">http://infomep.inssbt.es/</a>
<b>Societat Americana d'Oncologia Clínica (ASCO)</b>				
<b>Recomanacions sobre la integració de les cures pal·liatives en el tractament de pacients amb càncer</b>	Integració de Cures Pal·liatives en el tractament de pacients amb càncer	Professionals sanitaris	Anglès	<a href="http://asco.org/palliative-care-guideline">asco.org/palliative-care-guideline</a> <a href="http://www.asco.org/guidelineswiki">www.asco.org/guidelineswiki</a>



## Annexos

### Annex 1. Indicacions autoritzades i condicions de finançament

En aquest apartat es descriuen les indicacions autoritzades dels fàrmacs inclosos a la pauta i les seves condicions de finançament segons la informació disponible a la fitxa tècnica de cada fàrmac i l'aplicació [BIFIMED](#), consultat al setembre 2020. Atès que les taules poden quedar desactualitzades, es recomana consultar aquestes referències per obtenir informació actualitzada i detallada.

#### 9.1. Taula 1. Indicacions autoritzades i condicions de finançament dels ITK d'EGFR

Fàrmac	Indicació	Condicions de finançament a l'Estat espanyol
Afatinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tractament de pacients adults sense tractament previ amb ITK d'EGFR amb CPNM localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores de l'EGFR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançat</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tractament de pacients adults amb CPNM localment avançat o metastàtic d'histologia escatosa que progressi durant o després del tractament amb quimioteràpia basada en platí.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>NO finançat</b></li> </ul>
Dacomitinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>En monoteràpia, per al tractament de 1L de pacients adults amb CPNM localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores d'EGFR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançat</b></li> </ul>
Erlotinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tractament de 1L de pacients amb CPNM localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores d'EGFR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançat</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tractament de manteniment en pacients amb CPNM localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores d'EGFR i malaltia estable després d'un règim quimioteràpic de 1L.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançat</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tractament de pacients amb CPNM localment avançat o metastàtic després de fracàs, almenys, a un tractament quimioterapèutic anterior.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançat</b></li> </ul>
Gefitinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>En monoteràpia, per al tractament de pacients adults amb CPNM localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores d'EGFR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançat</b></li> </ul>
Osimertinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tractament de 1L de pacients adults amb CPNM localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores d'EGFR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançat</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tractament de pacients adults amb CPNM localment avançat o metastàtic amb mutació positiva del EGFR T790M.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançament restringit*</b></li> </ul>

\*Consulteu condicions de finançament actualitzades a [BIFIMED](#).

#### 9.2. Taula 2. Indicacions autoritzades i condicions de finançament dels ITK d'ALK

Fàrmac	Indicació	Condicions de finançament a l'Estat espanyol
Alectinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>En monoteràpia, per al tractament de 1L de pacients adults amb CPNM avançat, positiu per ALK.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançat</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>En monoteràpia, per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat, positiu per ALK, prèviament tractats amb crizotinib.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançat</b></li> </ul>
Ceritinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>En monoteràpia, per al tractament en 1L de pacients adults amb CPNM avançat, positiu per ALK.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançat</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>En monoteràpia, per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat, positiu per ALK, prèviament tractat amb crizotinib.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançat</b></li> </ul>
Crizotinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tractament de 1L de pacients amb CPNM avançat, positiu per ALK.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançat</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tractament de 1L de pacients amb CPNM avançat, positiu per ALK, prèviament tractat.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançat</b></li> </ul>
Brigatinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>En monoteràpia, per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat, positiu per ALK, sense tractament previ amb ITK d'ALK.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pendent de condicions de preu i finançament</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>En monoteràpia, per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat, positiu per ALK, prèviament tractat amb crizotinib.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pendent de condicions de preu i finançament</li> </ul>
Lorlatinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>En monoteràpia, per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat, positiu per ALK, després de progressió al tractament amb: <ul style="list-style-type: none"> <li>Alectinib o ceritinib com a primer tractament.</li> <li>Crizotinib i almenys un altre ITK d'ALK.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançat</b></li> </ul>

### 9.3. Taula 3. Indicacions autoritzades i condicions de finançament dels ITK de ROS-1

Fàrmac	Indicació	Condicions de finançament a l'Estat espanyol
Crizotinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tractament de pacients amb CPNM avançat, positiu per ROS-1.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançat</b></li> </ul>
Entrectinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>En monoteràpia per al tractament de pacients CPNM avançat, positiu per ROS-1 no tractat prèviament amb inhibidors de ROS-1.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pendent de preu i finançament</li> </ul>

### 9.4. Taula 4. Indicacions autoritzades i condicions de finançament dels ITK de BRAF

Fàrmac	Indicació	Condicions de finançament
Dabrafenib	<ul style="list-style-type: none"> <li>En combinació amb trametinib, per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat, amb mutació BRAF V600.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>NO finançat</b></li> </ul>
Trametinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>En combinació amb dabrafenib, per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat, amb mutació BRAF V600.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>NO finançat</b></li> </ul>

### 9.5. Taula 5. Indicacions autoritzades i condicions de finançament de la immunoteràpia sola o combinada

Fàrmac	Indicació	Condicions de finançament
Pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>En monoteràpia, per al tractament de 1L del CPNM metastàtic en adults els tumors dels quals expressin PD-L1 com una proporció de marcador tumoral (de l'anglès, TPS) <math>\geq 50\%</math> sense mutacions tumorals positives d'EGFR o ALK.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançat</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>En combinació amb pemetrexed i quimioteràpia basada en platí, per al tractament de 1L del CPNM no escatós metastàtic en adults els tumors dels quals no tinguin mutacions tumorals positives d'EGFR o ALK.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançament restringit*</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>En combinació amb carboplatí i paclitaxel o nab-paclitaxel, per al tractament de 1L del CPNM escatós metastàtic en adults.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pendent de condicions de preu i finançament</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>En monoteràpia, per al tractament del CPNM localment avançat o metastàtic en adults els tumors dels quals expressin PD-L1 amb una TPS <math>\geq 1\%</math> i que hagin rebut almenys un tractament quimioteràpic previ. Els pacients amb mutacions tumorals positives d'EGFR o ALK han d'haver rebut també teràpia dirigida prèviament.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançat</b></li> </ul>
Atezolizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>En combinació amb bevacizumab, paclitaxel i carboplatí, per al tractament de 1L de CPNM no escatós metastàtic en pacients adults.</li> </ul> <p>En pacients amb mutacions d'EGFR o ALK positives, atezolizumab en combinació amb bevacizumab, paclitaxel i carboplatí només està indicat després de fracàs al tractament dirigit.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançament restringit*</b></li> <li><b>NO finançat</b> per a pacients amb mutacions d'EGFR o ALK</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>En monoteràpia, per al tractament de pacients adults amb CPNM localment avançat o metastàtic després de quimioteràpia prèvia. Els pacients amb mutacions d'EGFR o ALK positives han d'haver rebut tractament també amb teràpies dirigides prèviament.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançat</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>En combinació amb nab-paclitaxel i carboplatí, per al tractament de 1L de CPNM no escatós metastàtic en pacients adults que no presentin mutacions d'EGFR o ALK positives.</li> </ul>	No s'ha sol·licitat finançament per a aquesta indicació
Nivolumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>En monoteràpia, per al tractament del CPNM localment avançat o metastàtic després de quimioteràpia prèvia, en adults.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Finançat</b></li> </ul>

\*Consulteu condicions de finançament actualitzades a [BIFIMED](#).

### 9.6. Taula 6. Indicacions autoritzades i condicions de finançament de fàrmacs dirigits contra factors de creixement diversos

Fàrmac	Indicació	Condicions de finançament
Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Associat a quimioteràpia basada en platí, per al tractament en 1L de pacients adults amb CPNM avançat no reseccable, metastàtic o recidivant, excepte els que presentin histologia amb predomini de cèl·lules escatoses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Finançat</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En combinació amb erlotinib, està indicat per al tractament en 1L de pacients adults amb CPNM no escatós avançat no reseccable, metastàtic o recidivant amb mutacions activadores d'EGFR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>NO finançat</b></li> </ul>
Ramucirumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En combinació amb erlotinib, per al tractament en 1L de pacients adults amb CPNM metastàtic amb mutacions activadores d'EGFR.</li> </ul>	No hi informació disponible sobre les condicions de preu i finançament
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En combinació amb docetaxel, per al tractament de pacients adults amb CPNM localment avançat o metastàtic amb progressió de la malaltia després de quimioteràpia basada en platí.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>NO finançat</b></li> </ul>
Necitumumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En combinació amb quimioteràpia amb gemcitabina i cisplatí, per al tractament de pacients adults amb CPNM escatós localment avançat o metastàtic que expressin el receptor EGFR i que no hagin rebut quimioteràpia prèvia per a aquesta malaltia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>NO finançat</b></li> </ul>
Nintedanib	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En combinació amb docetaxel, per al tractament de pacients adults amb CPNM localment avançat, metastàtic o localment recurrent amb histologia tumoral d'adenocarcinoma després de la quimioteràpia de 1L.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Finançat</b></li> </ul>

## Annex 2. Classificació TNM del càncer de pulmó no microcític 8a edició

Tumor primari (T)	
<b>Tx</b>	Tumor diagnosticat sobre la base de la detecció de cèl·lules neoplàstiques en l'esput o el rentat bronquial, però no visible en proves radiològiques o en broncoscòpia
<b>T0</b>	No hi ha evidència de tumor primari
<b>Tis</b>	Carcinoma preinvasiu ( <i>in situ</i> )
<b>T1</b>	Tumor amb una dimensió màxima $\leq 3$ cm, envoltat del parènquima pulmonar o pleura visceral, en la broncoscòpia no envaeix el bronqui principal <sup>a</sup>
<b>T1(mi)</b>	Adenocarcinoma mínimament invasiu <sup>b</sup>
<b>T1a</b>	Tumor amb una dimensió màxima $\leq 1$ cm <sup>a</sup>
<b>T1b</b>	Tumor amb una dimensió màxima $> 1$ cm, però $\leq 2$ cm <sup>a</sup>
<b>T1c</b>	Tumor amb una dimensió màxima $> 2$ cm, però $\leq 3$ cm <sup>a</sup>
<b>T2</b>	Tumor amb una dimensió màxima $> 3$ cm, però $\leq 5$ cm, o $\geq 1$ de les característiques següents <sup>c</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>– envaeix bronquis principals sense incloure la bifurcació de la tràquea</li> <li>– envaeix la pleura visceral</li> <li>– tumor que produeix atelèctasi o pneumònia obstructiva que s'estén fins a l'hil, però no s'estén a una part o a tot el pulmó</li> </ul>
<b>T2a</b>	Tumor amb una dimensió màxima $> 3$ cm, però $\leq 4$ cm
<b>T2b</b>	Tumor amb una dimensió màxima $> 4$ cm, però $\leq 5$ cm
<b>T3</b>	Tumor amb dimensió màxima $> 5$ cm, però $\leq 7$ cm o amb $\geq 1$ de les característiques següents: <ul style="list-style-type: none"> <li>– envaeix directament la pleura parietal, paret toràcica (inclús el tumor del vèrtex pulmonar), nervi frènic o pericardi</li> <li>– tumor amb diversos focus del càncer en el mateix lòbul pulmonar</li> </ul>
<b>T4</b>	Tumor amb una dimensió màxima $> 7$ cm o $\geq 1$ de les característiques següents: <ul style="list-style-type: none"> <li>– envaeix el diafragma, mediastí, cor, grans vasos, tràquea, nervi laringe recurrent, esòfag, carina o cos vertebral</li> <li>– tumor amb diversos focus del càncer en un altre lòbul pulmonar del mateix pulmó</li> </ul>
Metàstasis als ganglis limfàtics regionals (N)	
<b>Nx</b>	No es poden avaluar els ganglis limfàtics regionals
<b>N0</b>	No s'objectiven metàstasis en els ganglis limfàtics regionals
<b>N1</b>	Metàstasis en els ganglis peribronquials o hilars ipsilaterals o invasió directa
<b>N2</b>	Metàstasis en els ganglis mediastínic ipsilaterals i/o en els ganglis subcarinals
<b>N3</b>	Metàstasis en els ganglis hilars o mediastínic contralaterals
	Metàstasis en els ganglis supraclaviculars
Metàstasis a distància (M)	
<b>Mx</b>	No es pot avaluar la presència de metàstasi a distància
<b>M0</b>	No s'objectiva metàstasi a distància
<b>M1a</b>	– Focus de càncer en el pulmó contralateral <ul style="list-style-type: none"> <li>– Focus de càncer en la pleura o pericardi, o vessament pleural/pericardíac<sup>d</sup></li> </ul>
<b>M1b</b>	Metàstasis a distància (fora del tòrax) aïllades <sup>e</sup>
<b>M1c</b>	Metàstasis a distància (fora del tòrax) múltiples en un o diversos òrgans
<sup>a</sup> La infreqüent disseminació superficial d'un tumor d'un bronqui principal) també es classifica com a T1a. <sup>b</sup> Adenocarcinoma solitari $\leq 3$ cm, amb patró de creixement lepidic, amb infiltració $\leq 5$ mm en qualsevol focus. <sup>c</sup> Un tumor T2 amb aquestes característiques es classifica com a T2a, si la seva dimensió màxima es $\leq 4$ cm o si no es pot determinar la seva mida, i com a T2b si la seva dimensió màxima és de $> 4$ cm però $\leq 5$ cm. <sup>d</sup> Generalment l'aparició d'un vessament pleural o pericardíac en el transcurs del càncer pulmonar té un caràcter neoplàstic. En una petita part de les persones malaltes l'examen microscòpic del líquid pleural o pericardíac no evidencia cèl·lules neoplàstiques, no conté sang i no té característiques d'exsudat. Si no existeixen elements clínics que associïn els vessaments amb la neoplàsia, la presència de vessaments pleurals i/o pericardíacs no ha de tenir-se en compte durant l'estadificació de la neoplàsia. <sup>e</sup> Inclou també un gangli limfàtic solitari, a distància (no regional).	

## Annex 3. Escales de valoració de l'estat funcional del pacient

### Karnofsky Performance Scale (KPS) i Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

#### 9.7.

Definició	% KPS	ECOG	Interpretació
Pot realitzar activitats normals i treballar. No necessita cures especials	100	0	Normal, sense queixes ni evidència de malaltia
	90		Activitats normals amb lleus signes i símptomes de malaltia
	80	1	Activitats normals amb esforç i alguns símptomes de malaltia
70	Capacitat de cuidar-se, però no de dur a terme activitats normals o treball actiu		
Incapaç de treballar. Capaç de viure a casa, atendre la majoria de les necessitats personals. Es necessita ajuda moderada	60	2	Requereix atenció ocasional però pot cuidar-se de si mateix
	50		Requereix gran atenció, també de tipus mèdic. Enllitat menys del 50% del dia
	40	3	Invàlid, incapacitat, necessita cures i atencions especials. Enllitat més del 50% del dia
30	Invàlid greu, greument incapacitat, tractament de suport		
Incapaç de cuidar-se sense ajuda. Requereix atenció institucional o hospitalària. La malaltia pot estar progressant ràpidament	20	4	Enllitat per complet, pacient molt greu, necessita hospitalització i tractament actiu
	10		Moribund
	0	5	Mort

## Annex 4. Característiques de la immunoteràpia

Taula 1. Característiques de la immunoteràpia i la seva dosificació

	Pembrolizumab (Keytruda®)	Atezolizumab (Tecentriq®)	Nivolumab (Opdivo®)
Presentacions (excipients de DO)	25 mg/ml concentrat per a perfusió, vial de 4 ml. (Sacarosa)	1.200 mg concentrat per a perfusió. (Sacarosa)	10 mg/ml concentrat per a perfusió, vials de 4 i 10 mL. (mannitol, Sodi 10 mg per vial de 4 ml i 25 mg per vial de 10 ml).
Mecanisme d'acció	S'uneix a PD1 i bloqueja la unió amb PD-L1 i PD-L2.	S'uneix a PD-L1 i proporciona un bloqueig doble dels receptors PD-1 i B7.1.	S'uneix a PD1 i bloqueja la unió amb PD-L1 i PD-L2.
Dosi i freqüència d'administració	- <u>Monoteràpia</u> : 200 mg cada 3 setmanes o 400 mg cada 6 setmanes. - <u>Règim combinat amb QT</u> : 200 mg cada 3 setmanes. El tractament s'ha de mantenir fins a progressió de la malaltia o intolerància.	- <u>Monoteràpia</u> : 1.200 mg cada 3 setmanes. - <u>En combinació amb bevacizumab, paclitaxel i carboplatí</u> : inducció 1.200 mg d'atezolizumab seguit de bevacizumab, paclitaxel i carboplatí cada 3 setmanes durant 4-6 cicles. Manteniment: 1.200 mg d'atezolizumab seguit de bevacizumab cada 3 setmanes. Fins a pèrdua del benefici clínic.	- 240 mg cada 2 setmanes fins a pèrdua del benefici clínic o intolerància.
Ajustaments de dosi en poblacions especials	No es disposa de recomanacions específiques per IR greu ni en IH moderada o greu.	No es disposa de recomanacions específiques per IR greu ni en IH moderada o greu.	No es disposa de recomanacions específiques per IR greu. Administrar amb precaució en IH moderada o greu.
Forma d'administració	Perfusió endovenosa, durant 30 min. En les combinacions amb quimioteràpia, primer s'ha d'administrar pembrolizumab.	Perfusió endovenosa, durant 60 min (si la primera administració és ben tolerada, les següents es poden administrar en 30 min).	Perfusió endovenosa, durant 30 min.
Metabolisme	Catabolisme inespecífic.	No descrit, principalment per catabolisme.	No descrit. Possiblement igual a la via de degradació de les IgG endògenes.
Altres comentaris	-	No es recomanen reduccions de dosi.	-

IgG: immunoglobulina G; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal; PD1: receptor de mort programada 1; PD-L1: lligand tipus 1 de PD1; PD-L2: lligand tipus 2 de PD1.

QT: quimioteràpia.

## Annex 5. Característiques dels inhibidors de la tirosina-cinasa d'EGFR

Taula 1. Característiques principals dels ITK d'EGFR i la seva dosificació

	Afatinib (Giotrif®)	Dacomitinib (Vizimpro®)	Erlotinib (EGF, Tarceva®)	Gefitinib (EGF, Iressa®)	Osimertinib (Tagrisso®)
Presentacions (excipients de DO)	Comprimits recoberts amb pel·lícula 20, 30, 40, 50 mg (Lactosa)	Comprimits recoberts amb pel·lícula 15, 30, 45 mg (Lactosa)	Comprimits recoberts amb pel·lícula 25, 100, 150 mg (carboximetilimidó sòdic, lactosa, laurilsulfat sòdic)	Comprimits recoberts amb pel·lícula 250 mg (croscarmel·losa sòdica, lactosa, laurilsulfat sòdic)	Comprimits recoberts amb pel·lícula 40, 80 mg (mannitol, fumarat d'estearil de sodi)
Mecanisme d'acció	Inhibidor selectiu, irreversible i universal de HER (EGFR/HER1, HER2, HER3 i HER4)  ITK de 2a generació	Inhibidor selectiu, irreversible i universal de HER (EGFR/HER1, HER2 i HER4)  ITK de 2a generació	Inhibidor selectiu d'EGFR tipus 1 (HER1)  ITK de 1a generació	Inhibidor selectiu d'EGFR tipus 1 (HER1)  ITK de 1a generació	Inhibidor irreversible dels receptors d'EGFR amb mutacions sensibilitzants (EFGm) i mutació T790M de resistència als ITK  ITK de 3a generació
Dosi i freqüència d'administració	40 mg / 24 hores (1 comprimit qd) La dosi es pot augmentar a 50 mg / 24 h si hi ha bona tolerància	45 mg / 24 hores (1 comprimit qd)	150 mg / 24 hores (1 comprimit qd)	250 mg / 24 hores (1 comprimit qd)	80 mg / 24 hores (1 comprimit qd)
Oblit de dosi	Prendre la dosi oblidada llevat que faltin < 8 hores per a la següent presa	No prendre la dosi oblidada	Prendre la dosi oblidada llevat que faltin < 12 hores per a la següent presa	Prendre la dosi oblidada llevat que faltin < 12 hores per a la següent presa	Prendre la dosi oblidada llevat que faltin < 12 hores per a la següent presa
Ajustaments de dosi en poblacions especials	IH greu, IR terminal (FGe < 15 ml/min) o diàlisi: no se'n recomana l'ús	IH greu no se'n recomana l'ús	IH greu, IR greu no se'n recomana l'ús	--	IH greu no se'n recomana l'ús
Forma d'administració	Oral, una hora abans o tres hores després de menjar	Oral, amb o sense aliments	Oral, una hora abans o dues hores després de menjar	Oral, amb o sense aliments	Oral, amb o sense aliments
Metabolisme	Substrat de P-gp i BCRP	CYP2D6 (CYP3A4)	CYP3A, CYP1A2, CYP1A1	CYP3A4, CYP2D6 Monitorar curosament els pacients metabolitzadors lents de CYP2D6	CYP3A4/5 Substrat de P-gp i BCRP

BCRP: proteïna de resistència al càncer de mama; CYP: citocrom P450; FGe: filtrat glomerular estimat; HER/EGFR: receptor del factor de creixement epidèrmic humà; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal; P-gp: glicoproteïna P; qd: un cop al dia.



## Annex 6. Característiques dels inhibidors de la tirosina-cinasa d'ALK

Taula 1: Característiques principals dels ITK d'ALK i la seva dosificació

	Alectinib (Alecensa®)	Ceritinib (Zykadia®)	Crizotinib (Xalkori®)	Lorlatinib (Lorviqua®)
Presentacions (excipients de DO)	Càpsules dures 150 mg (lactosa, laurilsulfat sòdic)	Càpsules dures 150 mg	Càpsules dures 200 i 250 mg (carboximetilimidó sòdic)	Comprimits recoberts amb pel·lícula 25, 100 mg (lactosa)
Mecanisme d'acció	Inhibidor selectiu i potent de la TK d'ALK i RET ITK de 2a generació	Inhibidor selectiu i potent de la TK d'ALK ITK de 2a generació	Inhibidor selectiu de la TK d'ALK, l'oncogèn ROS-1, c-MET ITK de 1a generació	Inhibidor selectiu de la TK d'ALK i l'oncogèn ROS-1
Dosi i freqüència d'administració	600 mg / 12 hores (4 comprimits bid)	450 mg / 24 hores (3 comprimits qd)	250 mg / 12 hores (1 comprimit bid)	100 mg / 24 hores (1 comprimit qd)
Oblit de dosi	Prendre la dosi oblidada llevat que faltin < 6 hores per a la següent presa.	Prendre la dosi oblidada llevat que faltin < 12 hores per a la següent presa	Prendre la dosi oblidada llevat que faltin < 6 hores per a la següent presa	Prendre la dosi oblidada llevat que faltin < 4 hores per a la següent presa
Ajustaments de dosi en poblacions especials	IH greu: 450 mg / 12 h	IH greu i inhibidors potents de CYP3A (si és indispensable): reduir 1/3 la dosi ajustant al múltiple de 150 mg més proper	IH moderada: 200 mg / 12 h IH greu: 250 mg / 24 h IR greu (FGe < 30 ml/min): 250 mg / 24 h, augmentar a 200 mg/12 h si bona tolerància després de 4 set.	Inhibidors potents CYP3A4/5 (si és indispensable): 75 mg qd IH moderada o greu i IR greu (FGe < 30 ml/min): no se'n recomana l'ús
Forma d'administració	Oral, amb aliments	Oral, amb aliments	Oral, amb o sense aliments	Oral, amb o sense aliments
Metabolisme	CYP3A4	CYP3A, P-gP	CYP3A4/5	CYP3A4 y la UGT1A4
Altres comentaris	Activitat <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> sobre mutacions d'ALK de resistència a crizotinib Penetració en el SNC	Penetració en el SNC	--	ITK de 3a generació Activitat en ratolins sobre mutacions d'ALK associades a resistència a alectinib, brigatinib, ceritinib i crizotinib Penetració en el SNC







ALK: receptor amb activitat tirosina-cinasa codificat pel gen ALK (de l'anglès, anaplastic lymphoma kinase); bid: dos cops al dia; c-Met: receptor codificat pel gen c-Met (factor de transició epitelial-mesenquimàtica); CYP: citocrom P450; FGe: filtrat glomerular estimat; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal; P-gP: glicoproteïna P; qd: un cop al dia; RET: receptor amb activitat tirosina-cinasa codificat per l'oncogèn reorganitzat durant la transfecció (RET); ROS-1: oncogèn c-ROS-1; SNC: sistema nerviós central; TK: tirosina-cinasa; UGT: uridindifosfatglucuronidotransferasa; IGF-1R: receptor 1 del factor insulínic de creixement.

Es recomana consultar la fitxa tècnica (110–114) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.













## Annex 7. Interaccions farmacològiques

A la taula 1 es presenten les interaccions farmacològiques més rellevants, seleccionades seguint la metodologia d'elaboració de continguts clínics de seguretat al sistema integrat de recepta electrònica (SIRE): categoria D o X a LEXICOMP i categoria MODERATE/MAJOR a DRUGS.COM, junt a revisió de fitxes tècniques AEMPS i FDA, així com altres bases de dades d'interaccions: MICROMEDEX, eina en línia de GEDEFO i eina d'UNIVERSITY OF LIVERPOOL per antineoplàstics.

**Classificació de la gravetat de la interacció.** Si hi ha discrepància entre fàrmacs d'un mateix grup, s'ha seleccionat la de major gravetat.

LEXICOMP	 C – Monitor Therapy.	 D – Consider Therapy modification.	 X – Avoid combination.
DRUGS.COM	 Minor – Minimally clinically significant.	 Moderate – Moderately clinically significant.	 Major – Highly clinically significant.

Taula 1. Descripció de les interaccions farmacològiques

INHIBIDORS DE LA TIROSINA-CINASA EGFR				
Antineoplàstic	Grup de fàrmacs que interaccionen	Informació de la interacció	Gravetat Lexicomp	Gravetat Drugs.com
<b>GEFITINIB</b>	<b>Inhibidors de la bomba de protons (IBP), antiàcids i anti-H2</b>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques de gefitinib (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Separar la presa en cas de ser necessari l'ús concomitant.		
	<b>Inductors forts CYP3A4</b>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques de gefitinib (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Evitar associació. En cas de no poder-se evitar, considerar augment de la dosi de gefitinib en absència de reaccions adverses greus (màxim 500 mg/dia).		
	<b>Inhibidors forts CYP3A4</b>	<b>Augment de les concentracions plasmàtiques de gefitinib (risc de reaccions adverses).</b> Monitorar toxicitat de gefitinib.		
<b>ERLOTINIB</b>	<b>IBP, antiàcids i anti-H2</b>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques d'erlotinib (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Evitar associació d'erlotinib amb IBP. Valorar alternatives terapèutiques (antiàcids o anti-H2 separats d'erlotinib).		
	<b>Inductors forts CYP3A4</b>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques d'erlotinib (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Evitar aquesta associació. En cas de no poder-se evitar, considerar augmentar la dosi d'erlotinib en increments de 50 mg cada 2 setmanes (màxim 450 mg/dia).		
	<b>Inhibidors forts CYP3A4</b>	<b>Augment de les concentracions plasmàtiques d'erlotinib (risc de reaccions adverses).</b> Evitar aquesta associació. En cas de no poder-se evitar, considerar una reducció de la dosi (en disminucions de 50 mg).		

INHIBIDORS DE LA TIROSINA-CINASA EGFR				
	<b>Inductors CYP1A2</b>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques d'erlotinib (possible pèrdua d'eficàcia). Increment del risc de toxicitat hepàtica.</b> Evitar associació. En cas de no poder-se evitar, monitorar la resposta terapèutica, considerar augmentar la dosi i monitorar toxicitat hepàtica.		
	<b>Inhibidors CYP1A2</b>	<b>Augment de les concentracions plasmàtiques d'erlotinib.</b> Precaució; considerar reducció de la dosi o la interrupció temporal de la teràpia en pacients que presentin efectes adversos greus.		
	<b>Anticoagulants</b>	<b>Possible augment en la ràtio internacional normalitzada (INR) (risc d'hemorràgies).</b> Precaució durant la coadministració de warfarina/acenocumarol i erlotinib. S'ha de controlar l'INR i ajustar la dosi d'anticoagulant en conseqüència.		
<b>AFATINIB</b>	<b>Inductors de la glicoproteïna P (gp-P) i ABCB1</b>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques d'afatinib.</b> Evitar aquesta associació i en cas de no poder-se evitar, augmentar la dosi d'afatinib en 10 mg. Reprendre la dosi original 2-3 dies després de la interrupció de l'inductor de gp-P.		
	<b>Inhibidors de la gp-P i ABCB1</b>	<b>Augment de les concentracions plasmàtiques d'afatinib.</b> Administrar l'inhibidor de manera fraccionada (separat 6-12 h de la pressa d'afatinib).		
<b>OSIMERTINIB</b>	<b>Immunosupressors</b>	<b>Efecte additiu immunosupressor.</b> Evitar l'ús concomitant amb altres fàrmacs immunosupressors/mielosupressors.		
	<b>Inductors forts CYP3A4</b>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques d'osimertinib (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Evitar l'ús concomitant. En cas de no poder-se evitar, considerar augmentar la dosi a 160 mg. Reprendre 80 mg 3 setmanes després de la interrupció de l'inductor.		
	<b>Substrats gp-P i/o ABC1.</b>	<b>Augment de les concentracions del substrat (risc de reaccions adverses).</b> Monitorar toxicitat del substrat.		
	<b>Fàrmacs que allarguen l'interval QT</b>	<b>Efecte additiu de prolongació de l'interval QT.</b> Evitar associació. Si és necessari l'ús concomitant, monitorar interval QT.		
<b>DACOMITINIB</b>	<b>IBP, antiàcids i anti-H2</b>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques de dacomitinib (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Evitar associació amb IBP. Valorar alternatives terapèutiques (antiàcids o anti-H2 separats de dacomitinib).		
	<b>Substrats CYP2D6</b>	<b>Augment de les concentracions plasmàtiques del substrat de CYP2D6 (risc de reaccions adverses).</b> Evitar associació. Si s'utilitza, poden ser necessaris ajustaments de la dosi del substrat (consultar especificacions a fitxa tècnica del substrat).		
	<b>Substrats CYP2D6: tamoxifèn</b>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques del tamoxifèn i/o dels seus metabòlits actius.</b> Es recomana evitar l'ús concomitant quan sigui possible, ja que la combinació es pot associar amb una reducció de l'eficàcia clínica del tamoxifèn.		

INHIBIDORS DE LA TIROSINA-CINASA EGFR				
INHIBIDORS DE LA TIROSINA-CINASA ALK				
<b>CRIZOTINIB</b>	<b>Inductors forts CYP3A4</b>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques de crizotinib (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Evitar aquesta associació.		
	<b>Inhibidors forts CYP3A4</b>	<b>Augment de les concentracions plasmàtiques de crizotinib (risc de reaccions adverses).</b> Evitar aquesta associació.		
	<b>Substrats CYP3A4</b>	<b>Augment de les concentracions plasmàtiques del substrat de CYP3A4, que pot augmentar el risc de reaccions adverses.</b> Evitar aquesta associació. Si la combinació és necessària, valorar reduir dosi del substrat i/o realitzar monitoratge.		
	<b>Fàrmacs que allarguen l'interval QT</b>	<b>Efecte additiu de prolongació de l'interval QT.</b> Evitar associació. Si és necessari l'ús concomitant, monitorar interval QT.		
<b>CERITINIB</b>	<b>Inductors forts CYP3A4</b>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques de ceritinib (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Evitar aquesta associació.		
	<b>Inhibidors forts CYP3A4</b>	<b>Augment de les concentracions plasmàtiques de ceritinib (risc de reaccions adverses).</b> Evitar aquesta associació. Si no és possible, s'ha de reduir un terç aproximadament la dosi de ceritinib, arrodonint a múltiple de 150 mg més proper.		
	<b>Substrats CYP3A4</b>	<b>Augment de les concentracions plasmàtiques del substrat de CYP3A4 (risc de reaccions adverses).</b> Evitar aquesta associació. Si la combinació és necessària, valorar reduir dosi de substrat (consultar fitxa tècnica del substrat per comprovar les recomanacions específiques).		
	<b>Fàrmacs que allarguen l'interval QT</b>	<b>Efecte additiu de prolongació de l'interval QT.</b> Evitar aquesta associació. Si és necessari l'ús concomitant, monitorar interval QT.		
	<b>Substrats CYP3A4</b>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques de substrat (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Evitar aquesta associació. Si és necessària la coadministració, s'ha de considerar la potencial disminució de l'eficàcia del substrat i s'ha de valorar augmentar la dosi de substrat (revisar especificacions a fitxa tècnica del substrat).		
	<b>Substrats glicoproteïna P i ABCB1</b>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques de substrat (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Evitar aquesta associació. Si és necessària la coadministració, s'ha de considerar la potencial disminució de l'eficàcia del substrat.		
<b>LORLATINIB</b>	<b>Inductors forts CYP3A4</b>	<b>Augment de l'efecte hepatotòxic i descens de la concentració plasmàtica de lorlatinib (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Associació contraindicada. Suspendre inductors forts 3 semivides de l'inductor abans d'iniciar lorlatinib.		

INHIBIDORS DE LA TIROSINA-CINASA EGFR				
	<b>Inductors moderats CYP3A4</b>	<b>Augment de l'efecte hepatotòxic i descens de la concentració plasmàtica de lorlatinib (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Evitar la coadministració. Si no es pot evitar, monitorar AST, ALT i bilirubina. Interrompre lorlatinib o l'inductor CYP3A4 per hepatotoxicitat grau $\geq 2$ . A més, cal vigilar la potencial reducció de l'eficàcia de lorlatinib.		
	<b>Inhibidors forts CYP3A4</b>	<b>Augment de les concentracions plasmàtiques de lorlatinib (risc de reaccions adverses).</b> Evitar l'ús concomitant. Si no es pot evitar, reduir la dosi inicial de brigatinib en 25 mg.		
	<b>Substrats CYP3A4</b>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques de substrat (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Evitar aquesta associació. Si és necessària la coadministració, s'ha de considerar la potencial disminució de l'eficàcia del substrat i s'ha de valorar augmentar la dosi de substrat (revisar especificacions a fitxa tècnica del substrat).		
	<b>Substrats glicoproteïna P i ABCB1</b>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques de substrat (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Evitar aquesta associació. Si és necessària la coadministració, s'ha de considerar la potencial disminució de l'eficàcia del substrat.		
ALTRES FÀRMACS ANTINEOPLÀSTICS ORALS				
<b>NINTEDANIB</b>	<b>Inductors forts i moderats CYP3A4 i gp-P</b>	<b>Descens de la concentració plasmàtica de nintedanib (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Evitar l'ús concomitant. Valorar la selecció d'un medicament alternatiu.		
	<b>Inhibidors CYP3A4 i gp-P</b>	<b>Augment de la concentració plasmàtica de nintedanib.</b> Vigilar tolerància a nintedanib.		
<b>VINORELBINA</b>	<b>Immunosupressors</b>	<b>Efecte additiu immunosupressor.</b> Evitar l'ús concomitant amb altres fàrmacs immunosupressors/mielosupressors.		
	<b>Inductors CYP3A4</b>	<b>Descens de la concentració plasmàtica de vinorelbina.</b> Vigilar resposta terapèutica a vinorelbina.		
	<b>Inhibidors CYP3A4</b>	<b>Augment de la concentració plasmàtica de vinorelbina.</b> Vigilar toxicitat de vinorelbina.		
FÀRMACS ANTINEOPLÀSTICS ENDOVENOSOS				
<b>PLATINS GEMCITABINA PEMETREXED TAXANS</b>	<b>Immunosupressors</b>	<b>Efecte additiu immunosupressor.</b> Evitar l'ús concomitant amb altres fàrmacs immunosupressors/mielosupressors.		

INHIBIDORS DE LA TIROSINA-CINASA EGFR				
<b>PEMETREXED</b>	<b>AINE: ibuprofèn</b>	<b>Augment de la concentració plasmàtica de pemetrexed.</b> Monitorar un possible augment de la toxicitat de pemetrexed. En pacients amb insuficiència renal lleu a moderada, cal suspendre l'administració d'ibuprofèn els dos dies previs a pemetrexed i els dos dies següents.		
<b>PACLITAXEL</b>	<b>Inductors forts CYP3A4</b>	<b>Descens de la concentració plasmàtica de paclitaxel i, per tant, de l'eficàcia.</b> Associació no recomanada. Considerar una alternativa terapèutica.		
	<b>Inhibidors forts CYP3A4</b>	<b>Augment de la concentració plasmàtica de paclitaxel (risc de reaccions adverses).</b> Associació no recomanada. Considerar una alternativa terapèutica. Si no és possible, monitorar la toxicitat de paclitaxel i ajustar la dosi, si es requereix.		
	<b>Altres antineoplàstics: DOXORRUBICINA</b>	<b>Paclitaxel pot reduir el metabolisme de la doxorubicina (risc de reaccions adverses).</b> Associació no recomanada. Si es requereix l'ús concomitant, administrar la doxorubicina abans del paclitaxel monitorar la toxicitat.		
	<b>Altres antineoplàstics: PLATINS</b>	<b>Els derivats de platí poden potenciar l'efecte mielosupressor dels derivats de taxà.</b> Administrar derivats de taxà abans que derivats de platí quan s'administren com a infusions seqüencials per limitar la toxicitat.		
<b>DOCETAXEL</b>	<b>Inductors forts CYP3A4</b>	<b>Descens de la concentració plasmàtica de docetaxel i, per tant, l'eficàcia.</b> Associació no recomanada. Considerar una alternativa terapèutica que no interaccioni.		
	<b>Inhibidors forts CYP3A4</b>	<b>Augment de la concentració plasmàtica de docetaxel (risc de reaccions adverses).</b> Associació no recomanada. Considerar una alternativa terapèutica. Si no és possible, monitorar la toxicitat de docetaxel i ajustar la dosi, si es requereix.		
	<b>Inhibidors CYP3A4 i gp-P</b>	<b>Dronedarona i amiodarona poden augmentar la concentració plasmàtica de docetaxel (risc de reaccions adverses).</b> Evitar aquesta associació. Si no és possible, monitorar la toxicitat de docetaxel i ajustar la dosi, si es requereix.		
	<b>Altres antineoplàstics: PLATINS</b>	<b>Els derivats de platí poden potenciar l'efecte mielosupressor dels derivats de taxà.</b> Administrar derivats de taxà abans que derivats de platí quan s'administren com a infusions seqüencials per limitar la toxicitat.		
ANTICOSSOS MONOCLONALS				
<b>NIVOLUMAB</b>	<b>Immunosupressors</b>	<b>Efecte additiu immunosupressor.</b> Evitar l'ús concomitant amb altres fàrmacs immunosupressors/mielosupressors.		
<b>PEMBROLIZUMAB</b>	<b>Talidomida i anàlegs</b>	<b>Pembrolizumab pot potenciar la toxicitat de talidomida i els seus anàlegs.</b> Evitar l'ús concomitant. S'ha observat un augment de la toxicitat de talidomida i de la mortalitat en pacients amb mieloma múltiple.		

INHIBIDORS DE LA TIROSINA-CINASA EGFR				
<b>BEVACIZUMAB</b>	<b>Sunitinib</b>	<b>Augment de la toxicitat de bevacizumab.</b> Sunitinib pot augmentar el risc d'anèmia hemolítica microangiopàtica i pot potenciar l'efecte d'augment de la pressió arterial. No es recomana l'ús concomitant.		
	<b>Immunosupressors</b>	<b>Efecte additiu immunosupressor.</b> Evitar l'ús concomitant amb altres fàrmacs immunosupressors/mielosupressors.		
	<b>Antraciclínes</b>	<b>Bevacizumab pot augmentar l'efecte cardiotòxic de les antraciclínes.</b> Associació no recomanada.		

## Fonts d'informació

1. Fitxes tècniques de l'AEMPS.
2. Fitxes tècniques de l'FDA.
3. Lexicomp interactions. [https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-druglist](https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist)
4. Drugs.com Interactions Checker. [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html)
5. Micromedex.  
[https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/3B4F8D/ND\\_PR/evidenceexpert/ND\\_P/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/96798B/ND\\_PG/evidenceexpert/ND\\_B/evidenceexpert/ND\\_AppProduct/evidenceexpert/ND\\_T/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.FindDrugInteractions?navitem=topInteractions&isToolPage=true](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/3B4F8D/ND_PR/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/96798B/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_AppProduct/evidenceexpert/ND_T/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.FindDrugInteractions?navitem=topInteractions&isToolPage=true)
6. Eina web de consulta d'interaccions de GEDEFO. <http://interacitoral.sefh.es/interacciones>
7. Liverpool interactions for cancer drugs. <https://cancer-druginteractions.org/>



## Annex 8. Consideracions dels tractaments farmacològics

### Teràpia dirigida

#### ITK D'EGFR

##### AFATINIB, DACOMITINIB, ERLOTINIB, GEFITINIB, OSIMERTINIB

###### **A recordar abans d'iniciar un ITK d'EGFR:**

- ✓ Confirmació de tumor amb alteració molecular EGFR + amb un test validat
- ✓ Anàlisi basal amb hemograma i bioquímica, funció hepàtica (AST, ALT, bilirubina) i renal.
- ✓ Avaluació basal de la FEVE en pacients amb factors de risc cardíac (osimertinib i afatinib).
- ✓ ECG basal i correcció alteracions electrolítiques abans d'iniciar osimertinib.
- ✓ Valoració de la medicació concomitant\*
- ✓ Recomanar la hidratació de la pell, evitar l'exposició solar i ús de protectors solars d'ampli espectre.
- ✓ Informar sobre la cura de les ungles
- ✓ Recomanar l'ús de mètodes anticonceptius fins a 2 setmanes (afatinib) o 2 mesos (dacomitinib, osimertinib) després de l'última dosi
- ✓ Evitar la lactància

###### **No es consideren pacients candidats a rebre un ITK d'EGFR :**

- Hipersensibilitat a el principi actiu o a algun dels excipients
- Pacients amb malaltia pulmonar intersticial evident que impliqui una repercussió clínica (≥ grau 2)
- Pacients amb allargament congènit del QT (osimertinib)
- Embaràs i lactància (benefici/risc)

###### **A recordar durant el tractament amb un ITK d'EGFR :**

###### **Principals efectes adversos:**

- Diarrea
- Erupció cutània, rash, dermatitis acenifforme
- Augment paràmetres hepàtics (AST, ALT, bilirrubina.)
- Queratitis
- Paroníquia
- Malaltia pulmonar intersticial

###### **EA diferencials clínicament significatius:**

- **Afatinib:** disfunció ventricular, Sdme Stevens Johnsons, necrosi tòxica epidèrmica, perforació GI
- **Dacomitinib:** hiperglucèmia
- **Erlotinib:** elevació INR, esdeveniments hemorràgics, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, dispnea
- **Gefitinib:** perforació gastrointestinal
- **Osimertinib:** cardiomiopatia (insuficiència cardíaca, edema pulmonar), disfunció ventricular, prolongació QT, alteracions visió.

- Fer el **seguiment dels efectes adversos** i realitzar els controls següents:
  - Realitzar **controls analítics** durant el primer mes i a intervals regulars durant els 2 mesos següents i periòdicament o quan estigui clínicament indicat, que incloguin especialment: Hemograma , funció hepàtica (ALT, AST, bilirubina), renal.
  - Monitoratge cardíac (FEVE) en pacients que desenvolupin signes/síntomes cardíacs durant el tractament (afatinib, osimertinib).
  - Realitzar un ECG i monitorar electrolïts en cas que es consideri clínicament indicat (osimertinib, QTc)
  - Cal realitzar un seguiment de la toxicitat pulmonar i realitzar una valoració molt acurada en pacients amb inici agut o empitjorament inexplicable de símptomes pulmonars (dispnea, tos, febre) per excloure pneumonitis/malaltia pulmonar intersticial.
  - Valorar realitzar una avaluació oftalmològica en cas de presentar símptomes de queratitis
- Tenir especial **precaució** en els casos següents:
  - Afatinib: pacients amb desordres gastrointerals amb predomini de diarrea (ex. malaltia de Crohn, malabsorció);
  - Afatinib i gefitinib: pacients amb història de diverticulitis, metàstasi en tracte gastrointestinal o medicació que augment i risc perforació GI;
  - Dacomitinib: les dones, no asiàtics o < 65 anys poden experimentar efectes adversos més seriosos.
  - Erlotinib: en fumadors les concentracions plasmàtiques es redueixen
  - Osimertinib: història o predisposició a allargament QT o que prenguin medicaments que allargen QT o produeixen alteracions electrolítiques
- Revisar la medicació concomitant\* .

###### **Suspendre el tractament quan:**

- Confirmació de pneumonitis/malaltia pulmonar intersticial

###### **Consideracions addicionals:**

- Revisar l'administració amb o sense aliments de cada ITK
- Osimertinib: ajustament de dosi també en IR greu i IH moderada

\*vegeu interaccions a l'annex 7



## ITK D'ALK

### ALECTINIB, CERITINIB, CRIZOTINIB, LORLATINIB

#### A recordar abans d'iniciar un ITK d'ALK:

- ✓ Confirmació de tumor amb alteració molecular ALK+ amb un test validat
- ✓ Anàlisi basal amb hemograma, ionograma, glucèmia, perfil lipídic, funció hepàtica (ALT, AST, bilirrubina total) i renal.
- ✓ Freqüència cardíaca i pressió arterial basal ; Avaluació basal de la FEVE (lorlatinib)
- ✓ ECG basal i correcció alteracions electrolítiques abans d'iniciar ceritinib i crizotinib.
- ✓ Ajustar la dosi si insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh C)
- ✓ Valoració de la medicació concomitant\* (evitar lorlatinib amb inhibidors potents del CYP3A4)
- ✓ Recomanar l'ús de protectors solars d'ampli espectre i evitar l'exposició solar.
- ✓ Advertir als pacients que si presenten alteracions visuals han de tenir precaució en la conducció o us de maquinària
- ✓ Recomanar l'ús de mètodes anticonceptius fins a 3 mesos després de l'última dosi
- ✓ Evitar la lactància

#### No es consideren pacients candidats a rebre un ITK d'ALK:

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients
- Pacients amb malaltia pulmonar intersticial evident que impliqui una repercussió clínica (≥ grau 2)
- Embaràs i lactància (benefici/risc)

#### A recordar durant el tractament amb un ITK d'ALK:

##### Principals efectes adversos:

- Diarrea, estrenyiment, nàusees, diarrea, dolor abdominal
- Anèmia
- Cansament
- Erupció cutània,
- Augment paràmetres hepàtics (AST, ALT, bilirubina,)
- Hiperglucèmia
- Bradicàrdia

- Trastorns visuals
- Malaltia pulmonar intersticial

##### EA diferencials clínicament significatius:

- **Alectinib:** perforació GI, miàlgia, augment CPK, fotosensibilitat, insuficiència renal aguda
- **Ceritinib:** pancreatitis, prolongació QT, hiperglucèmia, neuropatia perifèrica
- **Crizotinib:** neutropènia, prolongació QT, neuropatia
- **Lorlatinib:** hipercolesterolèmia, hipertriglicèridèmia, alteracions cognitives, bloqueig auriculo-ventricular, augment lipasa i amilasa

- Fer el **seguiment dels efectes adversos** i realitzar els controls següents:
  - Realitzar **controls analítics** quinzenals de les proves de funció hepàtica durant els dos/tres primers mesos d'iniciar un tractament amb qualsevol ITK ALK.
  - Monitorar la funció renal i CPK (alectinib)
  - Monitorar els nivells de colesterol i TG i instaurar tractament hipolipemiant si cal (lorlatinib)
  - Monitorar la freqüència cardíaca i la pressió arterial quan estigui clínicament indicat (bradicàrdia)
  - Realitzar un ECG i determinació d'electròlits si està clínicament indicat (ceritinib, crizotinib, QTc)
  - Monitoratge cardíac (FEVE) en pacients que desenvolupin signes/síntomes cardíacs durant el tractament (lorlatinib).
  - Seguiment de la funció cognitiva i alteracions de l'estat d'ànim (lorlatinib)
  - Cal realitzar un seguiment de la toxicitat pulmonar i realitzar una valoració molt acurada en pacients amb inici agut o empitjorament inexplicable de símptomes pulmonars (dispnea, tos, febre) per excloure pneumonitis/malaltia pulmonar intersticial.
- Tenir especial **precaució** en els casos següents:
  - Pacients amb bradicàrdia a l'inici o amb història de síncope, arítmia o aquells que prenen medicaments que disminueixen la freqüència cardíaca.
  - Alectinib: història de diverticulitis, metàstasi GI o medicació que augmenti el risc de perforació GI; pacients amb intolerància a galactosa, insuficiència de lactasa de Lapp o malabsorció de glucosa o galactosa
  - Ceritinib i crizotinib: història o predisposició a allargament QT o que prenguin medicaments que allarguen QT o produeixen alteracions electrolítiques
  - Crizotinib: valorar avaluació oftalmològica si símptomes visuals greus o persistents

#### Suspendre el tractament quan:

- Confirmació de pneumonitis/malaltia pulmonar intersticial
- Toxicitat hepàtica greu
- Bradicàrdia greu; Bloqueig auriculo ventricular

#### Consideracions addicionals:

- Revisar l'administració amb o sense aliments de cada ITK

\*vegeu interaccions a l'annex 7

## Immunoteràpia

## IMMUNOTERÀPIA

### ATEZOLIZUMAB, NIVOLUMAB I PEMBROLIZUMAB

**A recordar abans d'iniciar el tractament immunoteràpic:**

- ✓ Determinació de l'expressió de PD-L1 amb un test validat
- ✓ Anàlisi basal amb hemograma, funció hepàtica, renal, tiroïdal.
- ✓ Serologia VIH, VHC i VHB, per valorar si cal tractament o profilaxi
- ✓ Medicació concomitant\*: evitar l'ús de corticoides sistèmics i immunosupressors prèviament a l'inici de la immunoteràpia. Durant el tractament, es poden usar per a tractar les reaccions adverses immunomediades.
- ✓ Comorbiditats rellevants: malalties autoimmunes i infeccions.
- ✓ Recomanar l'ús de mètodes anticonceptius fins a 4 mesos (pembrolizumab) o 5 mesos (atezolizumab i nivolumab) després de l'última dosi
- ✓ Dietes amb baix contingut de sodi en el cas de nivolumab.

**No es consideren pacients candidats a rebre tractament immunoteràpic:**

- Pacients amb ECOG PS  $\geq$  2.
- Metàstasis simptomàtiques a SNC
- Requeriment de corticoides ( $\geq$  10 mg de prednisona o equivalent)
- Malaltia autoimmunitària greu o antecedents de reacció immunològica greu
- Tractament previ amb anti PD-L1, anti PD1, anti PD-L2, anti-CD137 o anti-CTLA4
- Malaltia intersticial pulmonar
- Embaràs i lactància (benefici/ risc)

**A recordar durant el tractament immunoteràpic:****Principals efectes adversos:**

- Nàusees i diarrea
- Anèmia
- Fatiga
- Tos i dispnea
- Disminució de la gana
- Dolor articular i musculoesquelètic.
- Erupció cutània i prurit
- Edema

**Desordres del sistema immune:**

- Endocrines: alteracions hormonals (hipo- i hipertiroidisme, insuficiència suprarenal, hipòfisis, diabetis mellits...).
- Gastrointestinals: colitis.
- Renals: nefritis.
- Respiratòries: pneumonitis.
- Cutànies: erupció cutània

**Elevació de transaminases.**

- Fer el **seguiment dels efectes adversos** i realitzar els controls següents:
  - Realitzar **controls analítics**, monitoritzar la funció tiroïdal, renal i hepàtica.
  - Monitorització de l'aparició signes/síntomes relacionats amb reaccions immunomediades.
- Tenir especial **precaució** en els casos següents:
  - Pacients amb dietes amb baix contingut amb sodi (nivolumab).
  - Reaccions infusionsals.
  - Risc d'infecció.
- Revisar la medicació concomitant\* .

**Suspendre el tractament quan:**

- Toxicitat inacceptable: especialment, efectes adversos immunomediats (pneumonitis, nefritis, hepatitis, colitis, endocrinopaties, reaccions cutànies) .
- Requeriment de corticoides sistèmics, la dosi dels quals no es pot disminuir fins a  $\leq$  10 mg de prednisona o equivalent un cop al dia en 12 setmanes.
- Persistència d'efectes adversos de grau 2-3 que no poden disminuir a grau 0-1 en 12 setmanes des de l'última dosi
- Efectes adversos de grau 3 recurrents.
- Qualsevol EA de grau 4.

**Consideracions addicionals:**

- Nivolumab:
  - Cada mil·lilitre de medicament conté 2,5mg de sodi.
- Pembrolizumab:
  - Evitar en combinació amb talidomida i dexametasona, per augment del risc de mortalitat.

\*vegeu interaccions a l'annex 7

## Quimioteràpia

## CARBOPLATÍ

**A recordar abans d'iniciar carboplatí:**

- ✓ Anàlisi basal amb hemograma, funció renal, hepàtica, ionograma
- ✓ Premedicació amb dexametasona i antagonista de 5HT3
- ✓ Revisió medicació concomitant\*: evitar fàrmacs nefrotòxics, amb potencial emètic, anticoagulants, immunosupressors
- ✓ Recomanar l'ús de mètodes anticonceptius fins a 6 mesos després de l'última dosi
- ✓ Evitar la lactància
- ✓ Consell sobre fertilitat en homes

**No es consideren pacients candidats a rebre carboplatí:**

- Insuficiència renal (TFG <30 ml/min)
- Amb mielosupressió greu
- Amb tumors amb sagnats significatius
- En combinació amb la vacuna de la febre groga
- En combinació amb fenitoïna com a ús profilàctic
- Embaràs (només utilitzar en situacions que amenacin la vida de la mare) i lactància

**A recordar durant el tractament amb carboplatí:****Principals efectes adversos:**

- Mielotoxicitat severa (neutropènia, leucopènia, trombopènia; dosi depenent, EA limitant)
- Neuropatia perifèrica<sup>‡</sup>
- Nàusees i vòmits

- Insuficiència renal<sup>‡</sup>
  - Alteracions paràmetres hepàtics
  - Alteracions hidroelectrolítiques (hipoCa, hipoMg<sup>‡</sup>, HipoNa, hipoK)
  - Ototoxicitat<sup>‡</sup>
- <sup>‡</sup> menor freqüència i gravetat que amb cisplatí

- Fer el **seguiment dels efectes adversos** i realitzar els controls següents:
  - Realitzar **controls analítics** abans de cada cicle: Hemograma, bioquímica amb funció hepàtica i renal.
  - Realitzar proves **audiomètriques** durant el tractament si s'observa algun canvi clínic
  - Realitzar exàmens **neurològics** regularment, especialment en pacients >65 anys i aquells que hagin rebut un tractament previ amb cisplatí
- Tenir especial **precaució** en els casos següents:
  - Pacients que prèviament han rebut cisplatí o radiació, d'edat avançada o baix nivell de funcionalitat → la gravetat de la toxicitat, especialment renal i mielosupressió, estan incrementades
  - No administrar vacunes amb virus vius ja que poden causar infeccions greus i mortals. Precaució amb l'administració de vacunes amb virus atenuats Aparició de reaccions d'hipersensibilitat
  - Alteracions hepàtiques o hipertensió portal no derivades de metastasis òssies, que podrien indicar malaltia venooclusiva hepàtica.
  - Signes de síndrome hemolític urèmic (suspensió immediata del tractament)
- Revisar la medicació concomitant\*.

**Suspendre el tractament quan:**

- Mielosupressió, alteració funció renal o hepàtica greu
- Complicacions infeccioses greus
- Davant del primer signe d'anèmia hemolítica microangiopàtica que sigui indicatiu de SHU.

**Consideracions addicionals:**

- En general, té una toxicitat renal inferior a cisplatí, però es pot veure agreujada en cas d'haver rebut cisplatí prèviament o presentar alteració de la funció renal prèviament.

\*vegeu interaccions a l'annex 7

# CISPLATÍ

## **A recordar abans d'iniciar cisplatí:**

- ✓Analítica basal amb hemograma, funció renal, hepàtica, ionograma
- ✓Pautes antiemètiques enèrgiques i mantenir una hidratació adequada
- ✓Revisió medicació concomitant\*: evitar fàrmacs nefrotòxics, potencial emetògen, ototòxics, vacunes amb virus vius, anticoagulants, antihistamínics, fenotiazines, anticonvulsius, entre d'altres.
- ✓Realitzar proves audiomètriques prèvies a l'inici del tractament
- ✓Recomanar l'ús de mètodes anticonceptius en dones fins a 6 mesos i en homes fins 2 anys després de l'última dosi
- ✓Evitar la lactància
- ✓Consell sobre fertilitat en homes

## **No es consideren pacients candidats a rebre cisplatí:**

- Insuficiència renal (TFG <60 ml/min)
- Amb mielosupressió
- Amb deshidratació
- Amb deteriorament auditiu
- En combinació amb la vacuna de la febre groga
- Embaràs i lactància

## **A recordar durant el tractament amb cisplatí:**

### **Principals efectes adversos:**

- Nàusees i vòmits
- Mielotoxicitat
- Neuropatia perifèrica
- Alteració paràmetres hepàtics
- Nefrotoxicitat
- Alteracions hidroelectrolítiques (hipoCa, hipoMg, hipoK)
- Ototoxicitat
- Reaccions en el lloc d'injecció, reaccions hipersensibilitat

- Fer el **seguiment dels efectes adversos** i realitzar els controls següents:
  - Realitzar **controls analítics** abans de cada cicle que incloquin especialment: Hemograma, bioquímica amb funció hepàtica i renal.
  - Realitzar proves **audiomètriques** durant el tractament si s'observa algun canvi clínic
  - Realitzar exàmens **neurològics** regularment, atès que s'han descrit casos greus que poden ser irreversibles. Poden manifestar-se com parestèsies, areflèxia, pèrdua propioceptiva, sensació de vibracions. També s'ha descrit pèrdua de funció motora.
- Mantenir una adequada hidratació:
  - En cada administració cal administrar una perfusió de clorur sòdic al 0.9% o una mescla de clorur sòdic al 0.9% i solució de glucosa al 5% (1:1) abans i després de l'administració de cisplatí.
  - Pot ser necessària una diüresi forçada (solució de mannitol o diürètic) en cas que la secreció d'orina sigui < a 100-200ml/h després de la hidratació i sempre que la dosi de cisplatí administrada superi els 60mg/m<sup>2</sup>.
  - S'ha d'assegurar una correcta ingesta hídrica per part dels pacients els dies posteriors a l'administració.
- Tenir especial **precaució** en els casos següents:
  - En pacients d'edat avançada o baix nivell de funcionalitat → la gravetat de la toxicitat, especialment renal i neurotoxicitat, estan incrementades
- Revisar la medicació concomitant\*.

## **Suspendre el tractament quan:**

- Mielosupressió, alteració funció renal o hepàtica greu,
- Ototoxicitat
- Neurotoxicitat greu

## **Consideracions addicionals:**

- Cisplatí + gemcitabina: Ajustar la dosi de gemcitabina en cas de mielotoxicitat i en cas de toxicitat pulmonar. En cas de microangiopatia trombòtica suspendre immediatament el tractament.
- Cisplatí + docetaxel: l'administració combinada pot induir més efectes neurotòxics greus.
- Cisplatí + vinorelbina: la combinació està associada amb major incidència de granulocitopènia que amb cisplatí sol i major incidència per les de grau 4. Ajustar les dosis de vinorelbina en cas de mielotoxicitat i d'hiperbilirrubinèmia.
- Cisplatí + pemetrexed: ajustar també dosis de pemetrexed en cas de mielotoxicitat i nefrotoxicitat.

\*vegeu interaccions a l'annex 7

## DOCETAXEL

### **A recordar abans d'iniciar docetaxel:**

- ✓ Control analític basal incloent funció hepàtica
- ✓ Premedicació amb dexametasona
- ✓ Revisió medicació concomitant\*: evitar inhibidors del CYP3A4
- ✓ Recomanar l'ús de mètodes anticonceptius fins a 6 mesos després de l'última dosi
- ✓ Evitar la lactància

### **No es consideren pacients candidats a rebre docetaxel :**

- Insuficiència hepàtica greu i paràmetres hepàtics alterats (bilirubina sèrica, AST, ALT, FA)
- Pacients amb recompte basal de neutròfils inferior a 1.500 cèl·lules / mm<sup>3</sup>
- Embaràs (valorar benefici/risc) i lactància

### **A recordar durant el tractament amb docetaxel :**

#### **Principals efectes adversos:**

- Neutropènia, anèmia
- Alopecia,
- Eritema cutani localitzat a les extremitats
- Nàusees, vòmits, estomatitis, diarrea i astènia,
- neuropatia,
- retenció de líquids
- Genotoxicitat, afecta fertilitat masculina

- Fer el **seguiment dels efectes adversos** i realitzar els controls següents:
  - Realitzar **controls analítics** regulars que incloguin especialment: Hemograma (neutròfils), funció hepàtica i renal.
  - Cal monitorar estretament els pacient en cas de manifestacions primerenques de toxicitat gastrointestinal greu (s'ha descrit enterocolitis)
  - Monitorització estreta de pacients amb retenció de líquids greu, com vessament pleural, pericàrdic o ascitis
- Tenir especial **precaució** en els casos següents:
  - Aparició de reaccions d'hipersensibilitat. Els pacients que prèviament han presentat una reacció d'hipersensibilitat a paclitaxel poden tenir risc de reacció a docetaxel.
  - Els pacients amb nivells basals elevats de ALT i/o AST tenen major risc de desenvolupar reaccions adverses greus.
- Revisar la medicació concomitant\*.

### **Suspendre el tractament quan:**

- Neutropènia febril persistent
- Diarrea grau 4
- Síndrome Stevens Johnson, necrolisis epidèrmica tòxica, pustolosi exantemàtica generalitzada aguda

### **Consideracions addicionals:**

- Increment de toxicitat atribuïble a la combinació amb altres agents.
  - Amb nintedanib: alteracions gastrointestinals, hemorràgies, neuropatia, alteració enzims hepàtics, mucositis, neutropenia
  - Amb cisplatí o amb carboplatí: neutropènia, anèmia, trombocitopènia, alteracions gastrointestinals, alopecia, alteració de les ungles, miàlgia, febre

\*vegeu interaccions a l'annex 7

## GEMCITABINA

### **A recordar abans d'iniciar gemcitabina:**

- ✓ Control analític basal incloent hemograma, funció hepàtica i renal
- ✓ Premedicació amb dexametasona
- ✓ Revisió medicació concomitant\*: evitar inhibidors del CYP3A4
- ✓ Recomanar l'ús de mètodes anticonceptius fins a 6 mesos després de l'última dosi
- ✓ Evitar la lactància

### **No es consideren pacients candidats a rebre gemcitabina:**

- Embaràs (valorar benefici/risc) i lactància

### **A recordar durant el tractament amb gemcitabina:**

#### **Principals efectes adversos:**

- Neutropènia, leucopènia anèmia
- Nàusees, mucositis, diarrea, estrenyiment
- Elevació transaminases
- Eruptió cutània, prurit
- Alopecia
- Retenció de líquids
- Dispnea lleu i de curta durada
- Hematúria, proteïnúria
- Somnolència
- Síndrome pseudogripal

- Fer el **seguiment dels efectes adversos** i realitzar els controls següents:
  - Realitzar **controls analítics** regulars que incloguin especialment: Hemograma (neutròfils), funció hepàtica i renal i analítica d'orina .
- Tenir especial **precaució** en els casos següents:
  - Pacients amb metàstasi hepàtica concurrent o amb història clínica preexistent d'hepatitis, alcoholisme o cirrosi hepàtica pot produir una exacerbació de la insuficiència hepàtica subjacent.
  - Conducció de vehicles
  - Signes de síndrome hemolític urèmic (suspensió immediata del tractament), s'han notificat casos de manera infreqüent.
  - Pacients amb dispnea progressiva, taquiapnea, hipoxèmia, infiltrats pulmonars, febre i tos, atès que rarament s'han notificat toxicitat pulmonar greus (edema pulmonar, pneumonitis intersticial o síndromes de distrés respiratori de l'adult).

### **Suspendre el tractament quan:**

- Davant del primer signe d'anèmia hemolítica microangiopàtica que sigui indicatiu de SHU
- Davant qualsevol símptoma de toxicitat pulmonar.

### **Consideracions addicionals:**

- Sense consideracions addicionals

\*vegeu interaccions a l'annex 7

## PACLITAXEL

### **A recordar abans d'iniciar paclitaxel:**

- ✓ Premedicació amb dexametasona, difenhidramina i ranitidina per evitar reaccions hipersensibilitat greus
- ✓ Control analític incloent funció hepàtica i hemograma
- ✓ Valoració de la medicació concomitant\* : evitar inhibidors o inductors potents de CYP2C8 o CYP3A
- ✓ Recomanar l'ús de mètodes anticonceptius fins a 6 mesos després de l'última dosi
- ✓ Evitar la lactància
- ✓ Consell sobre fertilitat en homes

### **No es consideren pacients candidats a rebre paclitaxel :**

- Al·lèrgia al principi actiu o excipients (oli de ricí polioxiètilat)
- Embaràs i lactància

### **A recordar durant el tractament amb paclitaxel:**

#### **Principals efectes adversos:**

- |  |  |
|--|--|
| • Nàusees/vòmits                       | • Reaccions d'hipersensibilitat.           |
| • Neutropènia, leucopenia, trombopenia | • Neuropatia perifèrica                    |
| • Elevació enzims hepàtics             | • Miopaties, artràlgies                    |
| • Exantema, urticària, alopecia        | • Hipotensió, bradicàrdia, alteracions ECG |

- Fer el **seguiment dels efectes adversos** i realitzar els controls següents:
  - Realitzar **controls analítics** regulars que incloguin especialment: Hemograma , funció hepàtica i renal i analítica d'orina .
  - Monitoritzar la **funció cardíaca** si està clínicament indicat
- Tenir especial **precaució** en els casos següents:
  - Reaccions d'hipersensibilitat significatives
  - Pacients amb depressió medul·lar, insuficiència hepàtica o alteració neurològica.
  - Els pacients d'edat avançada poden presentar més risc de mielosupressió, neuropatia i toxicitat cardíaca
- Revisar la medicació concomitant\* .

### **Suspendre el tractament quan:**

- Neuropatia perifèrica greu
- Reaccions d'hipersensibilitat greus

### **Consideracions addicionals:**

- Paclitaxel s'ha d'administrar prèviament a cisplatí quan s'utilitzi en combinació

\*vegeu interaccions a l'annex 7

## PEMETREXED

### **A recordar abans d'iniciar pemetrexed:**

- ✓ Premedicació amb àcid fòlic, vit B12, dexametasona per reduir toxicitat (neutropènia, mucositis, diarrea, reaccions cutànies)
- ✓ Control analític incloent funció renal, hepàtica i hemograma
- ✓ Valoració de la medicació concomitant\* : evitar fàrmacs nefrotòxics, AINE i AAS
- ✓ Recomanar l'ús de mètodes anticonceptius fins a 6 mesos després de l'última dosi
- ✓ Evitar la lactància
- ✓ Consell sobre fertilitat en homes

### **No es consideren pacients candidats a rebre pemetrexed:**

- Al·lèrgia al principi actiu o excipients
- Embaràs (valorar benefici/risc) i lactància
- Vacuna febre groga
- TFG <45 ml/min; recompte neutròfils < 1.500 cèl/mm<sup>3</sup>; plaquetes < 100.000 cèl/mm<sup>3</sup>; Bilirrubina > 1,5 LSN; FA, AST i ALT > 3 LSN

### **A recordar durant el tractament amb pemetrexed:**

#### **Principals efectes adversos:**

- Nàusees/vòmits
- Neutropènia i neutropènia febril, trombopènia, anèmia
- Augment de creatinina
- Exantema, eritema multiforme, alopecïa
- Neuropatia sensorial
- Genotoxicitat

- Fer el **seguiment dels efectes adversos** i realitzar els controls següents:
  - Realitzar **controls analítics** abans de cada administració que incloguin especialment: Hemograma (recompte diferencial de cèl·lules blanques i plaquetes), funció hepàtica i renal.
- Tenir especial **precaució** en els casos següents:
  - Reaccions d'hipersensibilitat significatives
  - Vigilància estreta si radiació concomitant o fàrmacs radiosensibilitzants per risc de pneumonitis
  - Pacients deshidratats, amb hipertensió i diabetis, ja que s'han notificat un major nombre de casos de nefrotoxicitat. Monitorar possibles signes de necrosi tubular aguda, funció renal disminuïda o diabetis insípida nefrogènica (ex.hipernatremia)
  - Administració de vacunes vives atenuades
- Revisar la medicació concomitant\* .

### **Suspendre el tractament quan:**

- Neurotoxicitat grau 3 o 4
- Toxicitat hematològica o no hematològica grau 3 o 4 després de dos reduccions de dosi.

### **Consideracions addicionals:**

- Si combinació amb cisplatí: hidratació, premedicació antiemètica. Administrar Pemetrexed abans que cisplatí.

\*vegeu interaccions a l'annex 7



## VINOURELBINA

### **A recordar abans d'iniciar vinorelbina:**

- ✓ Control analític inclouent hemograma, funció renal, hepàtica
- ✓ Valoració de la medicació concomitant\*
- ✓ Recomanar l'ús de mètodes anticonceptius fins a 6 mesos després de l'última dosi
- ✓ Evitar la lactància
- ✓ Consell sobre fertilitat en homes

### **No es consideren pacients candidats a rebre vinorelbina:**

- Al·lèrgia al principi actiu o excipients
- Antecedents de resecció quirúrgica significativa de l'estómac o de l'intestí prim (si oral). Malalties que afectin de forma significativa l'absorció
- Insuficiència hepàtica greu
- Recompte de neutròfils < 1.500 cèl./mm<sup>3</sup>; infecció greu actual o recent, plaquetes < 100,000 cèl./mm<sup>3</sup>
- Pacients que requereixen oxigenoteràpia crònica
- Vacuna febre groga
- Embaràs i lactància

### **A recordar durant el tractament amb vinorelbina:**

#### **Principals efectes adversos:**

- Nàusees/vòmits
- Anèmia, neutropènia i leucopènia
- Alopecia
- Neuropatia sensorial
- Reaccions hipersensibilitat

- Fer el **seguiment dels efectes adversos** i realitzar els controls següents:
  - Realitzar **controls analítics** abans de cada administració que incloguin especialment: Hemograma (recompte diferencial de cèl·lules blanques i plaquetes), funció hepàtica i renal.
- Tenir especial **precaució** en els casos següents:
  - Pacients amb antecedents de neuropatia
  - Pacients amb antecedents de cardiomiopatia isquèmica
  - No administrar concomitant amb radioteràpia si el camp de tractament inclou el fetge
  - Vacunes vives atenuades
- Revisar la medicació concomitant\* .

### **Suspendre el tractament quan:**

- Neuropatia severa
- Insuficiència hepàtica greu

### **Consideracions addicionals:**

- Sense consideracions addicionals

\*vegeu interaccions a l'annex 7

## Anitangiogènics

## BEVACIZUMAB

**A recordar abans d'iniciar bevacizumab:**

- ✓Control analític incloent hemograma, funció renal, hepàtica, coagulació, proteïnúria
- ✓Revisar antecedents patològics: hemorràgies, hemoptisi significativa recent, hematúria, aneurisma i hipertensió arterial; malaltia trombòtica
- ✓Revisió radiològica (evitar tumors centrals amb risc d'hemorràgia).
- ✓Determinació basal de la pressió arterial.
- ✓Valoració de la medicació concomitant\*
- ✓Recomanar l'ús de mètodes anticonceptius fins a 6 mesos després de l'última dosi
- ✓Evitar la lactància

**No es consideren pacients candidats a rebre bevacizumab :**

- Hipersensibilitat a el principi actiu o a algun dels excipients
- Hipersensibilitat a productes derivats de cèl·lules d'ovari de hamster xinès o a altres anticossos recombinants humans o humanitzats.
- Infiltració tumoral de grans vasos, diàtesis hemorràgica o coagulopatia,
- Hipertensió arterial mal controlada o cardiopatia clínicament significativa.
- Ferides i/o úlceres no cicatritzades o risc de perforació del tracte gastrointestinal
- Embaràs i lactància

**A recordar durant el tractament amb bevacizumab :****Principals efectes adversos:**

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>•Nàusees/vòmits, diarrea</li> <li>•Neutropènia i neutropènia febril, trombopenia, leucopenia</li> <li>•Problemes de cicatrització</li> <li>•Reaccions hipersensibilitat</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Proteïnúria</li> <li>•Hemorràgia, trombotosi arterial, trombotosi venosa, insuficiència cardíaca congestiva, cardiomiopatia</li> <li>•Hipertensió arterial</li> <li>•Neuropatia sensorial perifèrica</li> </ul> |
|---|---|

- Fer el **seguiment dels efectes adversos** i realitzar els controls següents:
  - Realitzar **controls analítics** abans de cada administració que incloguin especialment: Hemograma , funció hepàtica i renal. Analítica d'orina (proteïnúria)
  - Monitorització de la pressió arterial cada 2-3 setmanes
- Tenir especial **precaució** en els casos següents:
  - Perforacions gastrointestinals, fistules, complicacions en la cicatrització
  - Hipertensió
  - Proteïnúria
  - Tromboembolisme arterial o venós, hemorràgia
  - Pacients en tractament crònic amb anticoagulants i antiagregants.
  - Insuficiència cardíaca congestiva.
- Revisar la medicació concomitant\* .

**Suspendre el tractament quan:**

- Crisis o emergència hipertensiva o hipertensió refractària ( tot i us de 3 fàrmacs antihipertensius)
- Hemorràgia

**Consideracions addicionals:**

- En pacients prèviament tractats amb bifosfonats, també s'ha descrit osteonecrosis de maxil·lar.

\*vegeu interaccions a l'annex 7

## NINTEDANIB

### **A recordar abans d'iniciar nintedanib:**

- ✓ Control analític incloent hemograma, hepàtica (ALT, AST, bilirrubina), coagulació
- ✓ Revisar antecedents patològics: hemorràgies, hemoptisi significativa recent, hematúria, aneurisma i hipertensió arterial; malaltia trombòtica
- ✓ Revisió radiològica (evitar tumors centrals amb risc d'hemorràgia).
- ✓ Determinació basal de la pressió arterial.
- ✓ Valoració de la medicació concomitant\*
- ✓ Recomanar l'ús de mètodes anticonceptius fins a 6 mesos després de l'última dosi
- ✓ Evitar la lactància

### **No es consideren pacients candidats a rebre nintedanib:**

- Hipersensibilitat a el principi actiu o a algun dels excipients o als cacauets i la soja.
- Alteració de la funció hepàtica rellevant (IH moderada (Child Pugh B), greu (Child Pugh C))
- Metàstasi cerebrals simptomàtiques
- Tumors cavitat o necròtics, que envaeixen estructures vasculares
- Pacients amb antecedents de trombosi o sagnat en els darrers 6 mesos, hemoptisi significativa en els darrers 3 mesos
- Pacients amb predisposició hereditària al sagnat o la trombosi.
- Embaràs i lactància

### **A recordar durant el tractament amb nintedanib :**

#### **Principals efectes adversos:**

- Diarrea, nàusees/vòmits
- Neutropènia, trombopenia,
- Augment paràmetres hepàtics (AST, ALT, bilirrubina,)
- Problemes de cicatrització
- Hemorràgia
- Pèrdua de pes, disminució gana
- Erupció
- Hipertensió

- Fer el **seguiment dels efectes adversos** i realitzar els controls següents:
  - Realitzar **controls analítics** durant el primer mes i a intervals regulars durant els 2 mesos següents i periòdicament o quan estigui clínicament indicat, que incloquin especialment: Hemograma , funció hepàtica (ALT, AST, bilirrubina), renal.
  - Si es produeixen efectes adversos gastrointestinals greus cal una bona hidratació i monitorar els electrolòlits.
  - Monitorar la pressió arterial
- Tenir especial **precaució** en els casos següents:
  - Pacients en tractament crònic amb anticoagulants i antiagregants. En cas de sagnat valorar l'ajustament de dosi, la interrupció o la suspensió de tractament
  - Els pacients amb baix pes corporal (< 65 kg), raça asiàtica i les dones tenen major risc d'augment d'enzims hepàtics.
  - Pacients amb factors de risc d'insuficiència renal
- Revisar la medicació concomitant\* .

### **Suspendre el tractament quan:**

- Diarrea greu
- Nàusees i vòmits greus
- Augment paràmetres hepàtics (ALT, AST, FA, Bilirrubina)

### **Consideracions addicionals:**

- No s'ha de prendre el mateix dia que la quimioteràpia (docetaxel)

\*vegeu interaccions a l'annex 7

## Bibliografia

1. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):3-17.
2. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(September):iv192-iv237.
3. Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. Non-Small Cell Lung. 2020.
4. ICOPraxis para el tratamiento médico del cáncer de pulmón de célula no pequeña. 2ª edición: noviembre 2016. 1395.
5. Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de pulmón - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. 2019 [consulta: 7 juny 2020]. p. 2 pant. Disponible a: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon?start=1>
6. Borrs JM, Piñol JL, Izquierdo A, Borrs J. Analysis of incidence, survival and mortality according to main tumor localizations, 1985-2019: Lung cancer. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(SUPPL. 1):53-7.
7. Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Mons U, Jenab M, Freisling H, Bueno-de-Mesquita B, et al. Quantification of the smoking-associated cancer risk with rate advancement periods: Meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium. *BMC Med*. 2016;14(1).
8. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J* [Internet]. 2016;48(3):889-902. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00359-2016>
9. Bermejo JL, Hemminki K. Familial lung cancer and aggregation of smoking habits: A simulation of the effect of shared environmental factors on the familial risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(7):1738-40.
10. Genet Author manuscript N. Large-scale association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci and heterogeneity in genetic susceptibility across histological subtypes HHS Public Access Author manuscript. *Nat Genet* [Internet]. 2017 [consulta: 29 abril 2020];49(7):1126-32. Disponible a: <http://oncoarray.dartmouth.edu>
11. American Cancer Society. Acerca del cáncer de pulmón. 2019 [consulta: 21 octubre 2020];1-14. Disponible a: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/acerca/estadisticas-clave.html#:~:text=Alrededor del 13%25 de todos,116%2C300 hombres y 112%2C520 mujeres>)
12. Salvatierra Velázquez A, Casado PM, Fuentes GC, Guamán HD. Cáncer de pulmón. Estadificación. Tratamiento quirúrgico [Internet]. [consulta: 8 juny 2020]. Disponible a: [https://www.neumosur.net/files/publicaciones/ebook/51-CANCER-Neumologia-3\\_ed.pdf](https://www.neumosur.net/files/publicaciones/ebook/51-CANCER-Neumologia-3_ed.pdf)
13. Freeman RK, Van Woerkom JM, Vyverberg A, Ascioti AJ. The effect of a multidisciplinary thoracic malignancy conference on the treatment of patients with lung cancer §. [consulta: 29 abril 2020]; Disponible a: [www.elsevier.com/locate/ejcts](http://www.elsevier.com/locate/ejcts)
14. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al.

- Diagnosis of Lung Cancer in Small Biopsies and Cytology: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification HHS Public Access. Arch Pathol Lab Med. 2013;137(5):668-84.
15. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma.
  16. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. Nature [Internet]. 2018;553(7689):446-54. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1038/nature25183>
  17. Ettinger DS, Wood DE, Chair V, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 3.2020 Non-Small Cell Lung Cancer. 2020.
  18. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. by the ESMO Guidelines Committee Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up † 29 (suppl 4): iv192-iv237. Ann Oncol. 2018.
  19. Masood A, Kancha RK, Subramanian J. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: Focus on afatinib. Semin Oncol. 2019;46(3):271-83.
  20. Zago G, Muller M, Van Den Heuvel M, Baas P. Biologics: Targets and Therapy Dovepress New targeted treatments for non-small-cell lung cancer-role of nivolumab. 2016 [consulta: 7 juny 2020]; Disponible a: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.The license permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.
  21. (CAMH) CA de la MH de DAPHF. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Osimertinib per al tractament de pacients adults amb càncer de pulmó no microcític avançat o metastàtic amb mutació EGFR T790M positiva. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat. 2018.
  22. Yang JCH, Sequist L V., Geater SL, Tsai CM, Mok TSK, Schuler M, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: A combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. Lancet Oncol [Internet]. 2015;16(7):830-8. Disponible a: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00026-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00026-1)
  23. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de osimertinib (Tagrisso®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico en primera línea. Minist Sanidad, Consum y Bienestar Soc. 2019;1-9.
  24. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Alecensa® (alectinib). EMEA/H/C 004164/II/0001. Londres (Regne Unit): European Medicines Agency (EMA); octubre. 2017.
  25. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive

- advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1056-64.
26. Davare MA, Vellore NA, Wagner JP, Eide CA, Goodman JR, Drilon A, et al. Structural insight into selectivity and resistance profiles of ROS1 tyrosine kinase inhibitors. [consulta: 6 maig 2020]; Disponible a: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1515281112](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1515281112)
  27. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1974-82.
  28. Brody R, Zhang Y, Ballas M, Siddiqui MK, Gupta P, Barker C, et al. PD-L1 expression in advanced NSCLC: Insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review. *Lung Cancer [Internet]*. 2017;112(August):200-15. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.08.005>
  29. Amaral G, Bushee J, Cordani UG, KAWASHITA K, Reynolds JH, ALMEIDA FFMDE, et al. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Pembrolizumab. *J Petrol [Internet]*. 2013 [consulta: 24 juliol 2020];369(1):1689-99. Disponible a: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10153PembroNSQ-NSCLC\\_FnRec\\_approvedbyChair\\_Post\\_NOREDACT\\_31May2019\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10153PembroNSQ-NSCLC_FnRec_approvedbyChair_Post_NOREDACT_31May2019_final.pdf)
  30. Pawelczyk K, Piotrowska A, Ciesielska U, Jablonska K, Gletzel-Plucinska N, Grzegorzolka J, et al. Role of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer and their prognostic significance according to clinicopathological factors and diagnostic markers. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):1-15.
  31. Yu H, Boyle TA, Zhou C, Rimm DL, Hirsch FR. PD-L1 expression in lung cancer. *J Thorac Oncol [Internet]*. 2016;11(7):964-75. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.04.014>
  32. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
  33. Peters S, Reck M, Smit EF, Mok T, Hellmann MD. How to make the best use of immunotherapy as first-line treatment of advanced/metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(6):884-96.
  34. Burdett S. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials. *Soc Clin Oncol-ogy [Internet]*. [consulta: 29 abril 2020];26:4617-25. Disponible a: [www.jco.org](http://www.jco.org)
  35. D'Addario G, Pintilie M, Leigh NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2926-36.
  36. Pujol J-L, Barlesi F, Daurès J-P. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer*. 2006;51:335-45.
  37. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR Alecensa® (alectinib).EMA/197343/2017. London (United Kindom: European Medicines Agency (EMA). Vol. 44. 2016.
  38. Stewart LA, Pignon JP. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J*.



- 1995;311(7010):899-909.
39. Lung NC, Collaborative C. Group-2010-The\_Cochrane\_Library 21. 2012;(5).
  40. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria, Jean-Charles Chevalier T Le, Pignon J-P. Benefits of Adding a Drug to a Single-Agent or a 2-Agent Chemotherapy Regimen in Advanced Non – Small-Cell Lung Cancer. *Jama*. 2004;292(4):470-84.
  41. Rossi A, Chiodini P, Sun JM, O'Brien MER, von Plessen C, Barata F, et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1254-62.
  42. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol [Internet]*. 2018;29(Supplement\_4):iv192-iv237. Disponible a: [https://academic.oup.com/annonc/article/29/Supplement\\_4/iv192/5115264](https://academic.oup.com/annonc/article/29/Supplement_4/iv192/5115264)
  43. Vasconcellos VF, Marta GN, da Silva EMK, Gois AFT, de Castria TB, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(1).
  44. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92-8.
  45. Grossi F, Aita M, Defferrari C, Rosetti F, Brianti A, Fasola G, et al. Impact of Third-Generation Drugs on the Activity of First-Line Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analytical Approach. *Oncologist*. 2009;14(5):497-510.
  46. Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A systematic review. *J Thorac Oncol*. 2010;5(2):260-74.
  47. Santana-Davila R, Szabo A, Arce-Lara C, Williams CD, Kelley MJ, Whittle J. Cisplatin versus carboplatin-based regimens for the treatment of patients with metastatic lung cancer. An analysis of veterans health administration data. *J Thorac Oncol*. 2014;9(5):702-9.
  48. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3543-51.
  49. Li M, Zhang Q, Fu P, Li P, Peng A, Zhang G, et al. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2012;7(5).
  50. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542-50.
  51. Reck M, Von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol*.

2009;27(8):1227-34.

52. (CAMH) CA de la MH de DAPHF. Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre nintedanib en combinació amb docetaxel per al tractament de pacients adults amb càncer de pulmó no microcític localment avançat, metastàtic o local. [consulta: 11 novembre 2020]; Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/nintedanib-CPNM/dictamen-PHMHDA-nintedanib-CPNM.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/nintedanib-CPNM/dictamen-PHMHDA-nintedanib-CPNM.pdf)
53. Trigo Pérez JM, Garrido López P, Felip Font E, Isla Casado D. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small-cell lung cancer: An updated edition. Clin Transl Oncol [Internet]. 2010;12(11):735-41. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1978-1>
54. Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (Servei Català de la Salut). Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús de pembrolizumab en el tractament en primera línia del càncer de pulmó no microcític metastàtic en adults amb . 2018;1-6.
55. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fülöp A, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. J Clin Oncol. 2019;37(7):537-46.
56. CatSalut. Informe tècnic CAMH Pembrolizumab per al càncer de pulmó no microcític 1a línia [Internet]. [consulta: 21 octubre 2020]. Disponible a: [www.catsalut.gencat.cat](http://www.catsalut.gencat.cat)
57. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 31 maig 2018;378(22):2078-92.
58. Gadgeel S, Rodr D. rapid communications abstract Updated Analysis From KEYNOTE-189 : Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non – Small-Cell Lung Cancer. 2020;38(14).
59. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018;378(24):2288-301.
60. CatSalut. Nivolumab. Indicació avaluada: tractament de pacients adults amb càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic, després de quimioteràpia prèvia.
61. CatSalut. Informe tècnic CAMH Pembrolizumab per al càncer de pulmó no microcític 2a línia [Internet]. [consulta: 21 octubre 2020]. Disponible a: [www.catsalut.gencat.cat](http://www.catsalut.gencat.cat)
62. CatSalut. Informe tècnic CAMH. Atezolizumab per al càncer de pulmó no microcític 2a línia [Internet]. 2018 [consulta: 21 octubre 2020]. Disponible a: [www.gencat.cat/catsalut](http://www.gencat.cat/catsalut)
63. Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (Servei Català de la Salut). Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús de pembrolizumab en el tractament del càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic en adults a. 2018;1-5.
64. Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria



- (Servei Català de la Salut). Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús d'atezolizumab per al tractament del càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic en adults. :1-5.
65. Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (Servei Català de la Salut). Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús de nivolumab en el tractament de pacients adults amb càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic. 2018;1-5.
  66. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, et al. Articles Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *www.thelancet.com/oncology* [Internet]. 2014 [consulta: 21 octubre 2020];15:143. Disponible a: [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology)
  67. CAMHDA. Erlotinib, Gefitinib i Afatinib [Internet]. 2014 [consulta: 21 octubre 2020]. Disponible a: [http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/phf\\_mhda/informes/afatinib/informe\\_afatinib.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_mhda/informes/afatinib/informe_afatinib.pdf)
  68. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017;18(11):1454-66. Disponible a: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30608-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30608-3)
  69. Ramalingam SS, O'Byrne K, Boyer M, Mok T, Jänne PA, Zhang H, et al. Dacomitinib versus erlotinib in patients with EGFR-mutated advanced nonsmall-cell lung cancer (NSCLC): Pooled subset analyses from two randomized trials. *Ann Oncol* [Internet]. 2016;27(3):423-9. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv593>
  70. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-Mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-25.
  71. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50.
  72. Schuler M, Tan E-H, Zhang L, Boyer M, Mok T, Hirsh V, et al. First-line afatinib vs gefitinib for patients with EGFR mutation-positive NSCLC (LUX-Lung 7): impact of afatinib dose adjustment and analysis of mode of initial progression for patients who continued treatment beyond progression. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2019 [consulta: 21 octubre 2020];145:1569-79. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02862-x>
  73. Cho JH, Lim SH, An HJ, Kim KH, Park KU, Kang EJ, et al. Osimertinib for patients with non-small-cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: A multicenter, open-label, phase II trial (KCSG-Lu15-09). *J Clin Oncol*. 2020;38(5):488-95.
  74. Novello S, Mazières J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland A, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinibpretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: Results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol* [Internet].

- 2018 [consulta: 1 febrer 2019];29(6):1409-16. Disponible a:  
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L623320362%0Ahttp://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy121>
75. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated *ALK*-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;NEJMoa1704795. Disponible a:  
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1704795>
  76. Greenwel P, Wyler DJ, Rojkind M, Prakash S. Fibroblast-stimulating factor 1, a novel lymphokine produced in schistosomal egg granulomas, stimulates liver fat-storing cells in vitro. *Infect Immun*. 1993;61(9):3985-7.
  77. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced *ALK*-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(25):2385-94. Disponible a: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1214886>
  78. Shaw AT, Kim TM, Crinó L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with *ALK*-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):874-86.
  79. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced *ALK*-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389(10072):917-29.
  80. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with *ALK*-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. desembre 2018 [consulta: 1 febrer 2019];19(12):1654-67. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518306491>
  81. (CAMH) CA de la MH de DAPHF. Alectinib, ceritinib, crizotinib i brigatinib per al tractament del càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic , positiu per la cinasa del limfoma anaplàstic ( *ALK* ). 2019 [consulta: 30 abril 2020]; Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa->
  82. CatSalut. Informe tècnic CAMH Alectinib, ceritinib i crizotinib. Càncer de pulmó no microcític *ALK*+.
  83. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with *ALK* or *ROS1* rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. desembre 2017 [consulta: 1 febrer 2019];18(12):1590-9. Disponible a:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517306800>
  84. Ficha técnica lorviqua 100 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. [consulta: 3 febrer 2021]. Disponible a:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191355002/FT\\_1191355002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191355002/FT_1191355002.html)
  85. Shaw AT, Riely GJ, Bang Y, Kim D, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Crizotinib in *ROS1*-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. 2019.

86. ICOPraxis para el tratamiento médico del cáncer de pulmón de célula no pequeña. *Anim Genet* [Internet]. 2008;39(5):561-3. Disponible a: [http://ico.gencat.cat/ca/professionals/guies\\_i\\_protocols/](http://ico.gencat.cat/ca/professionals/guies_i_protocols/)
87. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):96-112.
88. Komagata H, Yoneda S. Lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2004;31(10):1609-13.
89. Osman H, Shrestha S, Temin S, Ali Z V., Corvera RA, Ddungu HD, et al. Palliative care in the global setting: ASCO resource-stratified practice guideline. *J Glob Oncol*. 2018;2018(4).
90. Gaertner J, Wolf J, Voltz R. Early palliative care for patients with metastatic cancer. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(4):357-62.
91. Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C, Blanco R, Saldaña J, Feliú J, Antonio M, et al. Delphi consensus of an expert committee in oncogeriatrics regarding comprehensive geriatric assessment in seniors with cancer in Spain. *J Geriatr Oncol* [Internet]. 2018;9(4):337-45. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2017.11.012>
92. Bhattacharya P, Dessain SK, Evans TL. Palliative Care in Lung Cancer: When to Start. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(11):1-7.
93. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1608-32.
94. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: The multicenter Italian lung cancer in the elderly study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(5):362-72.
95. The Elderly LungCancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Pneumologie*. 1999;53(5).
96. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Katakami N, Matsui K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3657-63.
97. Hanna N, Shepherd FA, Fossella F V., Pereira JR, Demarinis F, Von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1589-97.
98. Santos FN, Cruz MRS, Riera R. Chemotherapy for non-small cell lung cancer in the elderly population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(3).
99. Zaarour M, Nazha B, Weerasinghe C, Moussaly E, Terjanian T. Anaplastic lymphoma kinase inhibitors in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(8):877-83.
100. Corre R, Gervais R, Guisier F, Tassy L, Vinas F, Lamy R, et al. Octogenarians with

- EGFR-mutated non-small cell lung cancer treated by tyrosine-kinase inhibitor: A multicentric real-world study assessing tolerance and efficacy (OCTOMUT study). *Oncotarget*. 2018;9(9):8253-62.
101. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, Ribeiro RDA, Beato CADM, Do Nascimento YN, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2849-53.
  102. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9796):1079-88.
  103. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: The TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(16):3016-24.
  104. Bronte G, Rolfo C, Passiglia F, Rizzo S, Gil-Bazo I, Fiorentino E, et al. What can platinum offer yet in the treatment of PS2 NSCLC patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2015;95(3):306-17. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.03.010>
  105. Gandara DR, Kowanetz M, Mok TSK, Rittmeyer A, Fehrenbacher L, Fabrizio D, et al. Blood-based biomarkers for cancer immunotherapy: Tumor mutational burden in blood (bTMB) is associated with improved atezolizumab (atezo) efficacy in 2L+ NSCLC (POPLAR and OAK). *Ann Oncol*. 2017;28(January):v460.
  106. Tecnologies de la informació i portal d'aplicacions. *CatSalut*. Servei Català de la Salut [Internet]. [consulta: 12 novembre 2020]. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/portal-aplicacions/>
  107. Puig-Junoy J, Ortún-Rubio V, Pinto-Prades JL. Los costes en la evaluación económica de tecnologías sanitarias. *Atención Primaria*. 2001;27(3):186-9.
  108. CAEIP- *CatSalut*. Guia i recomanacions per a la realització i presentació d'avaluacions econòmiques i anàlisi d'impacte pressupostari de medicaments. 2014 [consulta:12 novembre 2020];0-101. Disponible a: [www.catsalut.cat](http://www.catsalut.cat)
  109. Clèries R, Ameijide A, Marcos-Gragera R, Pareja L, Carulla M, Vilardell ML, et al. Predicting the cancer burden in Catalonia between 2015 and 2025: the challenge of cancer management in the elderly. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(5):647-57.
  110. CHMP. Anexo I: ficha técnica o resumen de las características del producto - Alectinib [Internet]. [consulta: 25 octubre 2018]. Disponible a: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216136901/anx\\_136901\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216136901/anx_136901_es.pdf)
  111. CHMP. Anexo I: ficha técnica o resumen de las características del producto - Brigatinib [Internet]. [consulta: 1 febrer 2019]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_es.pdf)

112. CHMP. Anexo I: ficha técnica o resumen de las características del producto - Ceritinib [Internet]. [consulta: 25 març 2019]. Disponible a:  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/115999001/FT\\_115999001.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/115999001/FT_115999001.html.pdf)
113. Roche Pharma AG. Anexo I: ficha técnica o resumen de las características del producto - Crizotinib [Internet]. 2018 [consulta: 25 octubre 2018]. p. 195. Disponible a:  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180118139829/anx\\_139829\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180118139829/anx_139829_es.pdf)
114. Agencia Europea de Medicamentos. Anexo I: ficha técnica o resumen de las características del producto Lorviqua [Internet]. Agencia Europea de Medicamentos. 2018 [consulta: 4 maig 2020]. Disponible a:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caelyx-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caelyx-epar-product-information_es.pdf)