

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 2.0 (30 de juny de 2022)

Substitueix la versió de 16 de març de 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

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. Versió 2.0. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2022.**

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

Alguns drets reservats

© 2022, 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
Punts clau del tractament del CPNM metastàtic.....	7
1. Introducció	11
2. Metodologia	11
2.1. Novetats de l'actualització 2022.....	12
3. Càncer de pulmó no microcític	13
3.1. Biomarcadors en el CPNM.....	14
3.1.1. Mutació <i>EGFR</i>	15
3.1.2. Translocacions d' <i>ALK</i>	16
3.1.3. Reordenament de <i>ROS1</i>	16
3.1.4. Expressió de PD-L1	16
4. Objectius generals del tractament del CPNM metastàtic.....	17
5. Opcions terapèutiques del CPNM metastàtic.....	17
5.1. Consideracions generals del tractament farmacològic	18
5.2. Tractament farmacològic del CPNM sense diana accionable	19
5.2.1. Tractament de pacients amb CPNM no escatós	22
5.2.2. Tractament de pacients amb CPNM escatós	25
5.3. Tractament farmacològic del CPNM amb diana accionable	27
5.3.1. Tractament de pacients amb CPNM metastàtic amb mutació <i>EGFR</i>	27
5.3.2. Tractament de pacients amb CPNM metastàtic <i>ALK</i> positiu	31
5.3.3. Tractament de pacients amb CPNM metastàtic <i>ROS1</i> positiu	35
5.4. Poblacions vulnerables	36
6. Algorisme de tractament farmacològic del CPNM sense diana accionable.....	39
7. Algorisme de tractament farmacològic del CPNM amb diana accionable	41
8. Impacte econòmic.....	44
8.1. Metodologia.....	44
8.2. Impacte econòmic retrospectiu del tractament farmacològic del càncer de pulmó	46
8.3. Impacte econòmic prospectiu del tractament farmacològic del CPNM metastàtic.....	47

8.4.	Limitacions de l'impacte econòmic.....	60
8.5.	Valoració de l'impacte econòmic.....	61
9.	Informació per als pacients.....	62
	Annexos.....	66
	Annex 1. Indicacions autoritzades i condicions de finançament.....	66
9.1.	Taula 1. Indicacions autoritzades i condicions de finançament dels ITK d'EGFR.....	66
9.2.	Taula 2. Indicacions autoritzades i condicions de finançament dels ITK d'ALK.....	67
9.3.	Taula 3. Indicacions autoritzades i condicions de finançament dels ITK de ROS1.....	67
9.4.	Taula 4. Indicacions autoritzades i condicions de finançament en altres biomarcadors.....	67
9.5.	Taula 5. Indicacions autoritzades i condicions de finançament de la immunoteràpia sola o combinada.....	68
9.6.	Taula 6. Indicacions autoritzades i condicions de finançament de fàrmacs dirigits contra factors de creixement diversos.....	69
	Annex 2. Classificació TNM del càncer de pulmó no microcític 8a edició.....	71
	Annex 3. Escales de valoració de l'estat funcional del pacient.....	72
	Annex 4. Característiques de la immunoteràpia.....	73
	Annex 5. Característiques dels inhibidors de la tirosina-cinasa d'EGFR.....	75
	Annex 6. Característiques dels inhibidors de la tirosina-cinasa d'ALK.....	76
	Annex 7. Interaccions farmacològiques.....	77
	Annex 8. Consideracions dels tractaments farmacològics.....	84
	Bibliografia.....	97

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
CTLA-4	antigen 4 associat al limfòcit T citotòxic
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, amb el tractament adequat la supervivència d'alguns pacients pot ser prolongada. L'objectiu del tractament farmacològic 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 de menys de 50 anys, no fumadors o amb poca exposició al tabac (< 15 paquets - any) 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 (< 15 paquets - any), 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 i l'antigen 4 associat al limfòcit T citotòxic (CTLA-4).
- Es recomana la teràpia sistèmica a tots els pacients en estadi IV amb ECOG PS 0-2.

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 doblets de platí.
- El tractament d'elecció per els pacients amb ECOG 0-1 és la immunoteràpia o la immunoteràpia combinada amb quimioteràpia. L'esquema de tractament dependrà del percentatge d'expressió de PD-L1, així com de la histologia del tumor.
- En pacients amb elevada expressió de PD-L1 ($\geq 50\%$) 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 nivolumab més ipilimumab), o immunoteràpia més antiangiogènica (atezolizumab més bevacizumab). Per a la histologia escatosa, el tractament preferent consisteix en els esquemes de quimioteràpia basats en platí combinada amb immunoteràpia (pembrolizumab)
- Per als pacients no candidats a immunoteràpia, el tractament d'elecció segueix sent la quimioteràpia basada en doblets 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 ROS1 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 l'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 és d'elecció el tractament amb osimertinib.
- En els pacients amb reordenaments d'ALK, els fàrmacs d'elecció són els ITK de segona generació alectinib i brigatinib. Ceritinib es recomana com a opció alternativa als fàrmacs d'elecció.
- En els pacients amb reordenaments de ROS1, 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, EGFR i ROS1).

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 ROS1, 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.

Impacte econòmic

- Per al període 2014 - 2021, destaca l'increment dels pacients tractats amb immunoteràpia, i una disminució dels pacients tractats amb quimioteràpia. La projecció teòrica per els anys 2022 - 2024, continuaria amb aquesta tendència, especialment el creixement del nombre de tractaments que inclouen immunoteràpia.
- La tendència de l'impacte econòmic durant els dos períodes d'estudi també és creixent. Concretament, durant el període 2016 - 2021 destaca un augment dels tractaments dirigits i la immunoteràpia, que estaria relacionat amb el finançament de diferents indicacions dels anti-PD1 i anti-PD-L1 i dels ITK d'EGFR, ALK i ROS-1.
- Per als anys 2022-2024 s'estima un increment de l'impacte des de 16,9 M€ fins a 39,9 M€, que pot estar associat a la utilització dels nous esquemes d'immunoteràpia de primera

línia, on s'esperen, durades de tractament majors respecte dels dobles de platí, i també al finançament de nous fàrmacs dirigits.

1. Introducció

Les pautes d'harmonització farmacoterapèutica, elaborades en el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF) del Servei Català de la Salut (CatSalut), 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. ICOpraxi 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, la indicació dels quals disposa d'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 argumentari dels aspectes clau i 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.

2.1. Novetats de l'actualització 2022

Les novetats més rellevants respecte a les pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic del càncer de pulmó no microcític metastàtic publicades l'any 2021 són:

- La incorporació de la “Instrucció 03/2021- Implantació del Programa d'oncologia de precisió en el sistema sanitari públic de Catalunya” com a marc d'actuació del sistema sanitari català en relació a les alteracions moleculars o genètiques com a factors pronòstics o predictors de la resposta terapèutica (apartat 5).
- L'actualització del tractament farmacològic del CPNM sense diana accionable (apartat 5.2) i dels algorismes de tractament CPNM metastàtic sense dianes accionables, tant en la histologia escatosa com no escatosa (apartat 6).
- L'actualització del tractament de pacients amb CPNM metastàtic ALK positiu (apartat 5.3.2) i l'algorisme de tractament del CPNM metastàtic amb diana accionable ALK (apartat 7).
- L'actualització de l'impacte pressupostari estimat a tres anys d'acord als nous algorismes i nous preus finançats (PVL) dels medicaments (apartat 8).
- L'actualització dels annexos 1, 4, 6, 7 i 8 atesa la incorporació de nous fàrmacs (nivolumab i ipilimumab i brigatinib).

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 2021 va ser de 29.549 casos, dels quals un 27% 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 (6), i al temps de latència d'aproximadament 30 (7) anys que hi ha entre l'exposició als carcinògens del tabac i el desenvolupament de la malaltia.

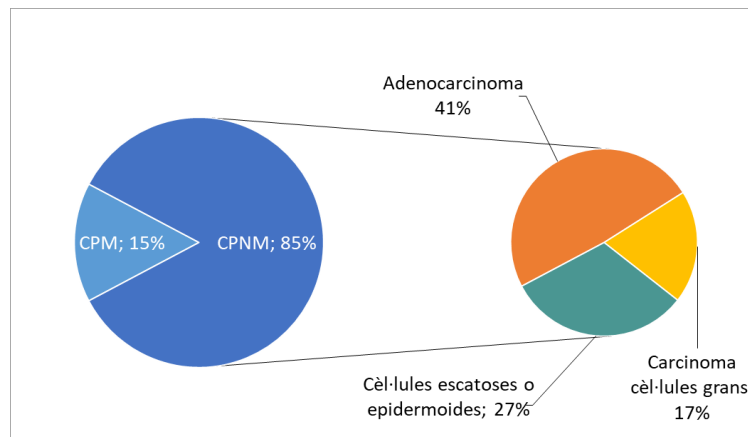
El CP continua sent la primera causa de mort per càncer a Espanya en els dos sexes amb una supervivència a 5 anys global del 13% que disminueix fins a l'1% en l'estadi metastàtic. (4) Entre les dones, la mortalitat per càncer de pulmó l'any 2017 es va incrementar un 6,4% respecte a anys previs. (6)

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. (8) (9) 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 (≈ 40%), carcinoma de cèl·lules grans (15%) i carcinoma de cèl·lules escatoses o epidermoides (≈

25-30%). (12) 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 metàstasis 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. (12)

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. (13)

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. (14–16)

L'estratègia de tractament dels pacients amb CPNM metastàtic ha de ser realitzada en el context dels comitès de tumors multidisciplinaris. (17)

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* (mutació de *skipping* de l'exó 14 de *MET*), els reordenaments o fusions d'*ALK*, *ROS1* i *RET* i l'expressió del lligand de la proteïna de mort cel·lular programada (PD-L1). Per una altra banda, l'oncogen *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* (18).

Els biomarcadors *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *KRAS*, *BRAF*, *NTRK*, *METex14* i *RET* són més freqüents en els pacients amb CPNM amb histologia d'adenocarcinoma (19) i normalment no se solen trobar de forma concomitant (18,20). (vegeu taula 1)

Taula 1. Característiques dels biomarcadors del CPNM

Biomarcador	Incidència	Histologia principal	Hàbit tabàquic
ALK	2-5%	Adenocarcinoma	No fumadors o poc fumadors
BRAF	2-5%	Adenocarcinoma	Fumadors o exfumadors
EGFR	35-50 % asiàtics 10-14 % caucàsics	Adenocarcinoma	No fumadors
KRAS	16- 40%	Adenocarcinoma	Fumadors
MET	5%	Adenocarcinoma	Independent de l'hàbit tabàquic
NTRK	0,1-3%	Adenocarcinoma	No fumador
PD-L1	20-60%	CPNM no escatós i escatós	Independent de l'hàbit tabàquic
RET	1-2%	Adenocarcinoma	No fumadors
ROS1	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 *ROS1*.

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 (19). 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 deleccions de l'exó 19 o mutacions puntuals de l'exó 21 L858R (mutacions comuns o clàssiques). (21–23). 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*. (21) Les mutacions no comunes més habituals són la G719X, S768I i L861Q que es troben als exons 18, 20 i 21, respectivament (24). Actualment, el tractament dirigit amb ITK d'*EGFR* és el tractament d'elecció per als pacients amb mutacions activadores. (21) La resposta al tractament de primera línia amb ITK d'*EGFR* és bona, amb taxes de resposta aproximadament entre el 60 i 80%. Hi ha altres mutacions menys comunes relacionades amb l'exó20, que presenten pitjors respostes al tractament dirigit amb ITK d'*EGFR*, i en les quals s'utilitza la quimioteràpia basada en platí (actualment es troben diverses molècules en

estudi davant d'aquest tipus. de mutacions).(25) 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%) (26).

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. (20) 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(27)(27)(27)(27)(26)(26)(26). (27)

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. (28)

3.1.3. Reordenament de ROS1

Els gens de fusió ROS1 són *drivers* oncogènics que es presenten entre 1-4% de la població amb CPNM i histologia d'adenocarcinoma. (20) El gen ROS1 codifica per un receptor transmembrana amb activitat tirosina-cinasa. Les proteïnes de fusió ROS1 són impulsores que contribueixen a la progressió tumoral en múltiples sistemes de models experimentals. (29)

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

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*). (30)

Actualment, s'han desenvolupat anticossos monoclonals dirigits contra els punts de control immunològic (immunoteràpia). Actualment només es realitza la determinació de l'expressió de PD-L1, tot i que es disposa de fàrmacs actius per tots els punts de control descrits anteriorment.

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. (30,31)

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. (31–36)

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). (37) (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 que es coneix com doblats de platí. (38,39) 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. (40)

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 o combinat amb ipilimumab i doblet de platí); anti-PD-L1: atezolizumab (en monoteràpia o combinat amb bevacizumab i doblet de platí), i anti-CTLA-4: ipilimumab (en combinació amb nivolumab i doblet de platí).
- **Teràpia dirigida:** inhibidors de tirosina-cinasa (ITK) d'EGFR: afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, osimertinib; ITK d'ALK: alectinib, brigatinib, ceritinib, crizotinib, lorlatinib; ITK de ROS1: crizotinib.

Actualment, es realitzen **proves moleculares** 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 (NGS) . Amb la finalitat de garantir un accés equitatiu a les determinacions moleculares per a tots els pacients i que l'elecció de les alteracions moleculares a determinar estiguin basades en l'evidència i/o les indicacions de les agències reguladores dels medicaments, s'ha desenvolupat el "Programa d'oncologia de precisió en el sistema sanitari públic de Catalunya" per a definir un marc d'actuació i organització homogeni en el nostre territori. En concordança amb el document "Determinacions del perfil genètic de tumors sòlids de l'adult" (41):

- Es recomana realitzar, amb tècniques validades, les determinacions dels biomarcadors de mutació EGFR, reordenaments d' ALK i ROS1, i expressió de PD-L1 en els pacients amb CPNM d'histologia no escatosa i aquells amb histologia escatosa de menys de 50 anys, que no són fumadors o amb poca exposició al tabac (< 15 paquets - any)¹.

5.1. Consideracions generals del tractament farmacològic

- L'atenció a les persones amb CPNM metastàtic ha de ser multidisciplinària.

¹ El "Programa d'oncologia de precisió en el sistema sanitari públic de Catalunya" (135) i el document de "Determinacions del perfil genètic de tumors sòlids de l'adult" (41) es consideren de referència en la determinació dels biomarcadors tumorals. Les recomanacions aquí descrites estan subjectes als canvis i actualitzacions d'aquests documents i pot ser que no coincideixin amb la versió actual de les Pautes per a l'harmonització del tractament farmacoterapèutic del càncer de pulmó no microcític metastàtic.

- 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 de tractament disponible o no és adequada, 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. (42) Una revisió posterior confirma aquests resultats, amb un augment relatiu de la supervivència del 23% i un augment absolut del 9%. (43) 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. (44)
- 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. (45)
- 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. (39) Les metanàlisis han mostrat taxes de resposta i SG lleugerament superiors per a les combinacions amb cisplatí en comparació amb esquemes de carboplatí. (46) 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. (47)

- 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. (48–51)
- 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. (52) 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. (53)

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, la qual cosa ha fet excloure aquests pacients dels assajos de fase III. L'addició de bevacizumab als doblats 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. (54,55)
- 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. (56) L'evidència sobre l'ús de nintedanib després d'esquemes que incloquin 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. (2,57)

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, la combinació d'atezolizumab amb bevacizumab, carboplatí i paclitaxel i la combinació de nivolumab amb ipilimumab, platí i pemetrexed. Per als tumors d'histologia escatosa, les opcions disponibles són: pembrolizumab en monoteràpia i pembrolizumab combinat amb carboplatí i paclitaxel.

- Pembrolizumab en monoteràpia s'ha avaluat en un estudi de fase III, obert i aleatoritzat, comparat amb doblats 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. (58–60)
- Pembrolizumab en combinació amb platí i pemetrexed ha estat avaluat en un estudi de fase III, cegament doble i aleatoritzat, comparat amb platí i 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 PD-L1, amb una TRO que es correlaciona amb l'expressió de PD-L1. (60)
- Nivolumab en combinació amb ipilimumab, i dos cicles de platí i pemetrexed ha estat avaluat en un estudi fase III, obert, aleatoritzat i comparat amb quimioteràpia basada en platí, en pacients amb CPNM metastàtic d'histologia no escatosa i escatosa que no havien rebut tractament previ per a la malaltia avançada i sense alteracions moleculars d'EGFR o ALK. La combinació ha mostrat resultats en SG i SLP superiors a la quimioteràpia. El benefici de nivolumab, ipilimumab i 2 cicles de quimioteràpia en els subgrups va ser consistent amb el de la població global i es van observar diferències a favor del braç experimental independentment de la histologia del tumor i de l'expressió de PD-L1 (63)
- 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). (64)
- Pembrolizumab en combinació amb carboplatí i paclitaxel ha estat avaluat en un estudi fase III, doble cec, aleatoritzat i comparat amb quimioteràpia basada en platí, en pacients amb CPNM escatós, metastàtic que no havien rebut tractament previ per a la malaltia avançada. La combinació ha mostrat resultats en SG i SLP superiors a la quimioteràpia i independent de l'expressió de PD-L1.(65)

- 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 o 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 (66), pembrolizumab (67) i atezolizumab (68) 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. (69–71)
- 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 ≥ 1% (TPS, de l'anglès, *Tumor Proportion Score*). (69)
- 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 ≥ 50%.
 - Un règim d'immunoteràpia en combinació amb quimioteràpia basada en platí en tumors que expressen una baixa proporció de PD-L1 (< 50%) o aquesta és desconeguda. L'elecció entre l'esquema de pembrolizumab en combinació amb quimioteràpia (cisplatí o carboplatí i pemetrexed), l'esquema de nivolumab en combinació amb ipilimumab, platí i pemetrexed, i l'esquema quàdruple d'atezolizumab en combinació amb bevacizumab i quimioteràpia (carboplatí i paclitaxel) ha de ser individualitzada tenint en compte les característiques dels

pacients, el perfil de toxicitat de cada fàrmac (vegeu annex 8), valorant els beneficis i els riscos esperats en cada pacient i criteris d'eficiència.

- 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] ≤ 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 ≥ 45 ml/min.
 - En pacients amb contraindicació al règim de pemetrexed, cal considerar com a alternativa els altres doblets 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 doblets 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 \geq 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). (72)
- 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).

- La durada del tractament amb pembrolizumab (en monoteràpia o combinat amb quimioteràpia) en els assajos clínics es va limitar a un màxim de 24 mesos (35 cicles). En conseqüència, es recomana realitzar una adequada valoració del balanç benefici-risc sobre la continuïtat del tractament més enllà de 24 mesos. D'altra banda, els assajos clínics de nivolumab i ipilimumab en combinació amb quimioteràpia van limitar la durada de tractament en 24 mesos i així ho estableix també la fitxa tècnica.
- 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 antiangiogènec.
- 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 \geq 50%.

- Pembrolizumab en combinació amb carboplatí i paclitaxel en tumors amb una baixa expressió de PD-L1 (< 50%) o aquesta és desconeguda.
- 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, 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 ≤ 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 aquells pacients que han rebut immunoteràpia i quimioteràpia en primera línia (PD-L1 < 50% o desconegut), es recomana docetaxel en monoteràpia.
- 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 $\geq 1\%$. 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).
- La durada del tractament amb pembrolizumab en els assajos clínics en monoteràpia o en combinació 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.
- 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 ROS1. 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. (73)
- 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). (74–78)
- 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 (79). Els ITK de primera generació no semblen mostrar benefici en aquest context. (24) Els tumors amb insercions de l'exó 20 d'EGFR (EGFR exon 20ins, diferents a S768I i T790M, (80)s'han associat a resistència primària als ITK d'EGFR disponibles actualment (81) i el tractament d'elecció és la quimioteràpia basada en platí actualment. (25)
- 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. (23)

- 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* (G719X, S768I i L861Q). Per a la resta de mutacions no comunes de l'exó 20 (diferents a S768I i T790M), el tractament d'elecció és actualment la quimioteràpia basada en platí.
- 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 ≥ 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 0.

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 comorbiditats, 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 5 ITK d'ALK finançats: crizotinib (1a generació), ceritinib, alectinib i brigatinib (2a generació) i lorlatinib (3a generació).
- Crizotinib, ceritinib, alectinib i brigatinib estan autoritzats i finançats 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. (82–90)
- 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.
 - Brigatinib és un inhibidor de l'oncogèn *ROS1* i el receptor 1 del factor insulínic de creixement (IGF-1R).
 - Ceritinib és un inhibidor altament selectiu i potent del IGF-1R i de l'oncogèn *ROS1*, però no de *MET*.
 - Crizotinib inhibeix l'activitat tirosina-cinasa del receptor del factor de creixement dels hepatòcits (HGFR, c-MET), *ROS1* i del receptor de Nantes (RON).
 - Lorlatinib: inhibidor de l'oncogèn *ROS1*.
- 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. (91,92) Alectinib i brigatinib van mostrar superioritat en la SLP enfront de crizotinib en pacients no tractats prèviament pel CPNM metastàtic, també en assajos clínics de fase III. (28,93)
- 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. (88,94) En el moment que es va realitzar l'assaig clínic de lorlatinib, brigatinib encara no estava disponible. Es disposa de dades de tractament amb lorlatinib després de brigatinib provinents de l'estudi pivot de brigatinib, on un percentatge significatiu de pacients que van rebre teràpia dirigida posterior a brigatinib ho van fer amb lorlatinib. (95)
- Crizotinib, és l'ITK d'ALK que presenta menys penetrabilitat en el SNC.
- 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. (96) Per a

brigatinib, destaca la hipertensió arterial com a efecte advers freqüent no observat prèviament amb altres ITK d'ALK.

- En els estudis comparatius directes disponibles entre ITK d'ALK, alectinib va mostrar millor tolerabilitat enfront a crizotinib, en canvi brigatinib va mostrar un perfil de seguretat inferior a crizotinib amb més efectes adversos de grau 3 o superior i major nombre de discontinuacions. La resta de ITK d'ALK no han estat comparats directament entre ells.
- 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 o brigatinib són d'elecció davant la monoteràpia amb altres ITK d'ALK.
- El tractament amb ceritinib es considera una alternativa com a tractament de primera línia. L'ús de l'ITK d'ALK de 1a generació, crizotinib, està en desús i només es consideraria en casos de toxicitat greu o intolerància que requereixin la retirada del tractament amb els ITK de 2a generació.
- 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 del tractament amb brigatinib està indicat el tractament amb quimioteràpia basada en platí. No obstant, malgrat la limitada evidència disponible i "segons un acord de consens" del grup de treball, actualment es contempla la possibilitat d'utilitzar lorlatinib després d'una valoració individualitzada.
- 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 de forma preferent o ceritinib de forma alternativa. Posteriorment estaria indicat l'ús de 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 ROS1 positiu

- El crizotinib és l'únic fàrmac finançat per als pacients amb CPNM ROS1 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 ROS1 positius, dels quals la majoria havia rebut prèviament tractament amb quimioteràpia per a la malaltia avançada. (97)

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 ROS1 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 ROS1 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 ROS1 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 6.

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 ROS1 (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 (≥ 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. (2,57,98)

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. (99)

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. (100–106)

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 ≥ 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. (107) 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. (108) Pemetrexed ha demostrat una SG comparable a docetaxel en un assaig aleatoritzat de fase III, amb menys toxicitat. (109) 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. (110)

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 (61,64) mentre que en els estudis en segona línia, els resultats de subgrups suggereixen una resposta similar en aquesta població respecte a la població global. (46)

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. (111,112)

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. (113–115)

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. (116) 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. (106,113,114)

Els estudis de fase III amb immunoteràpia van excloure els pacients amb ECOG PS ≥ 2 . Per tant, a causa de la infrarepresentació d'aquesta població en els principals assaigs clínics amb immunoteràpia, no es pot emetre cap recomanació. (117)

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 . (20)

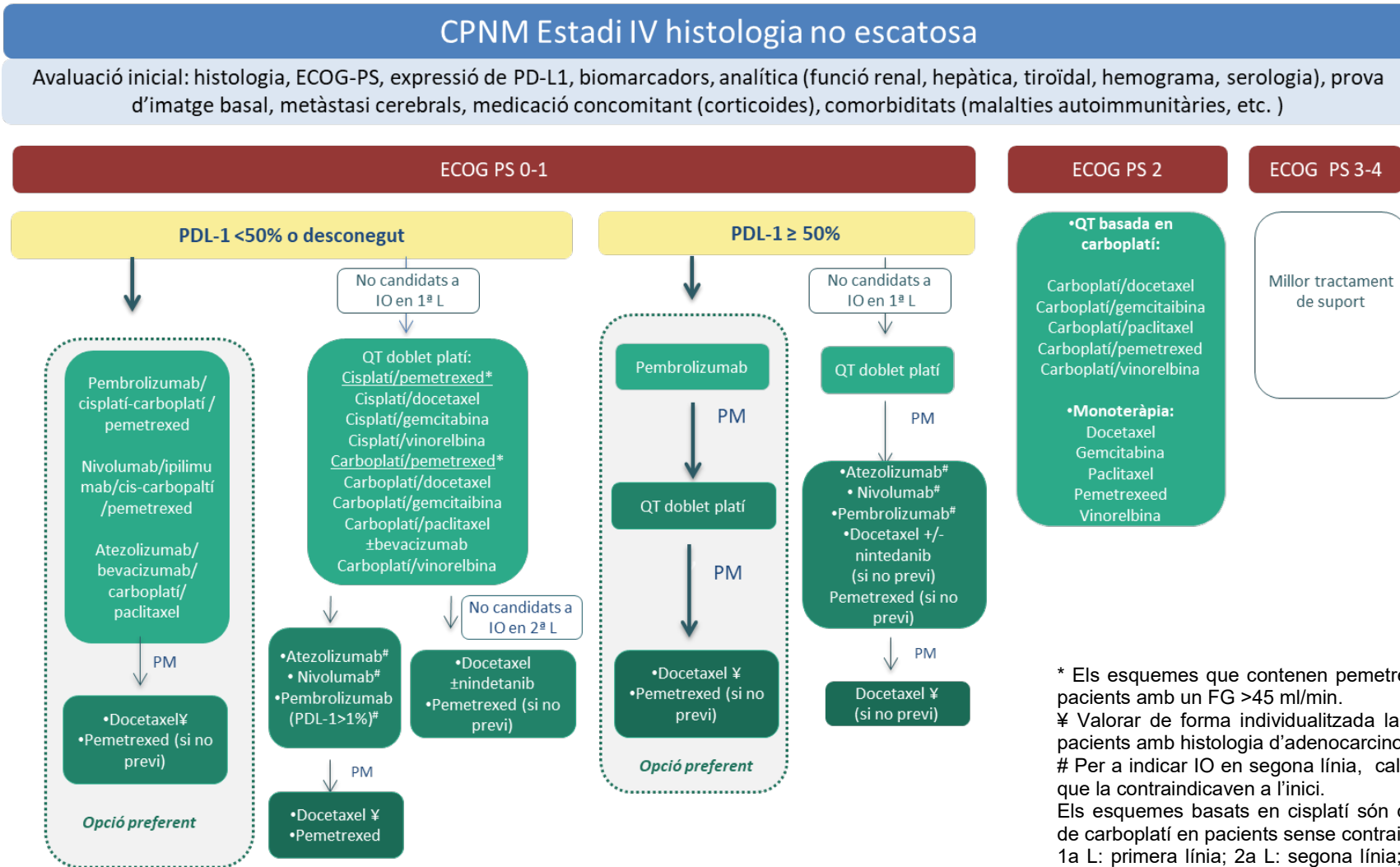
Tenint en compte l'edat avançada i l'estat funcional, realitzar una avaluació oncogeriàtrica integral ajuda a detectar els problemes en l'esfera clínica, funcional, cognitiva i social del pacient, i així poder adequar els objectius terapèutics a la realitat del pacient.

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.

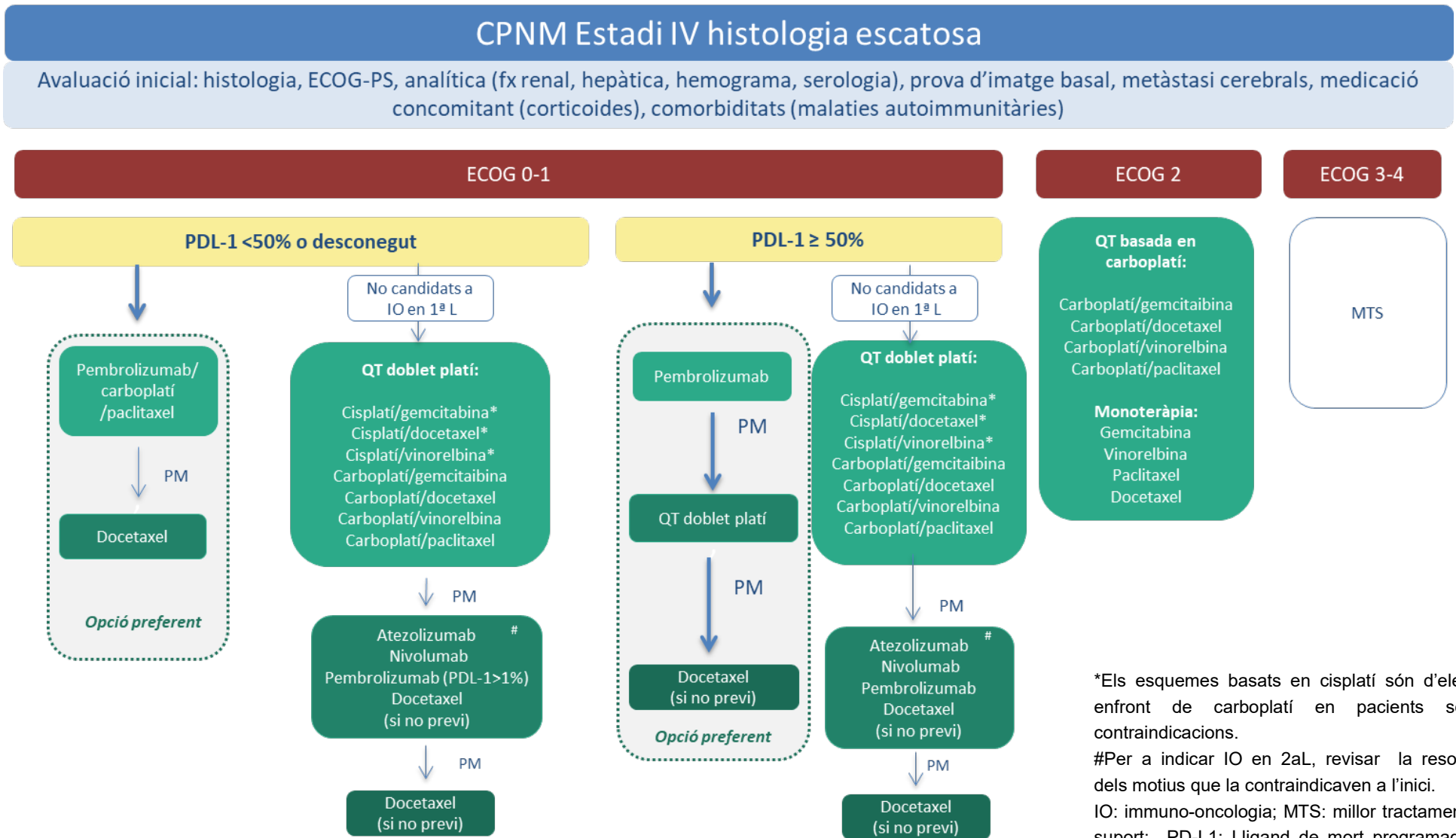
6. Algorisme de tractament farmacològic del CPNM sense diana accionable

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.
 # Per a indicar IO en segona línia, cal revisar la resolució dels motius que la contraindicaven a l'inici.
 Els esquemes basats en cisplati són d'elecció enfront dels esquemes de carboplatí en pacients sense contraindicacions.
 1a L: primera línia; 2a L: segona línia; IO: immuno-oncologia; 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



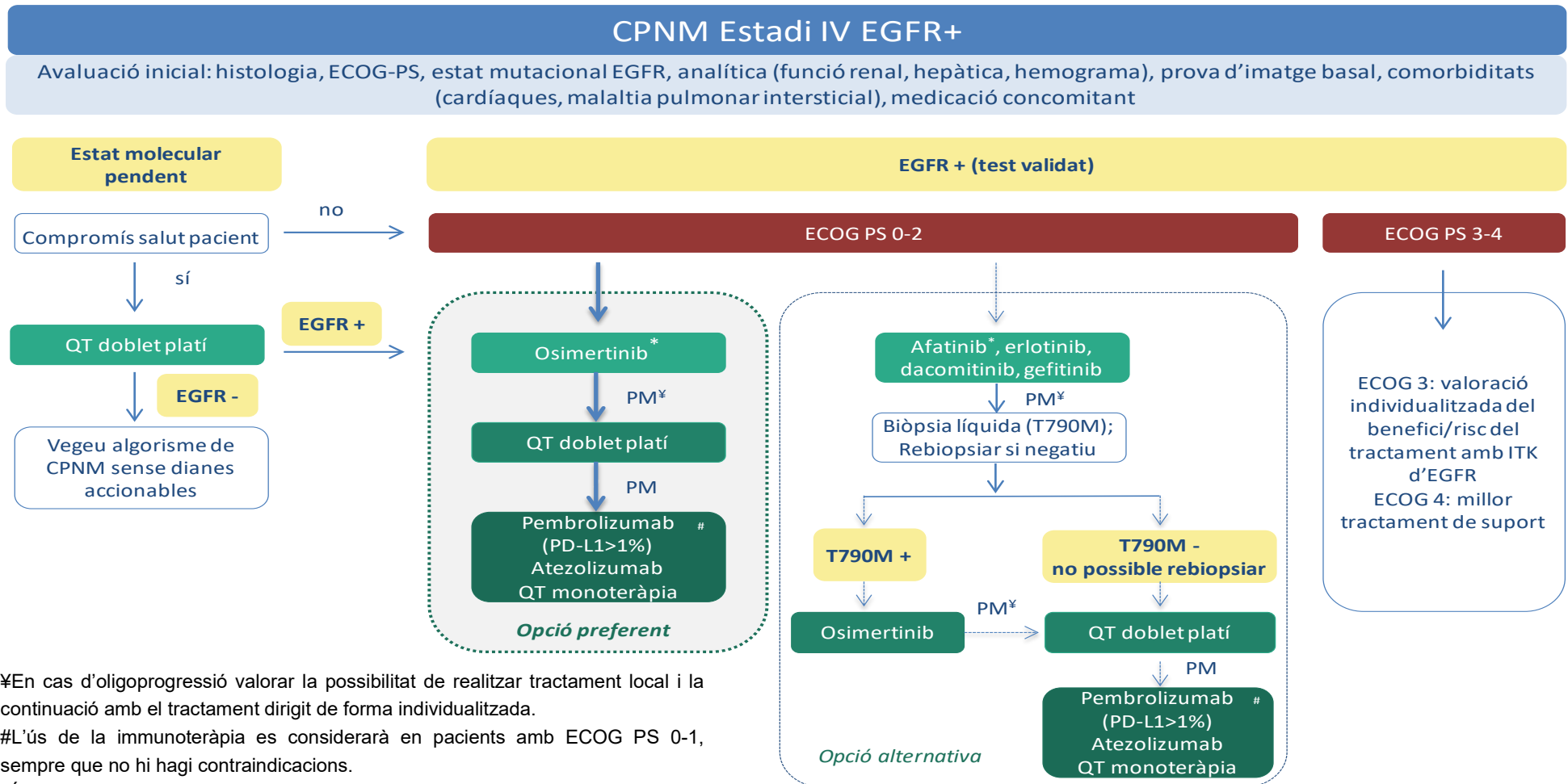
*Els esquemes basats en cisplati són d'elecció enfront de carboplatí en pacients sense contraindicacions.

#Per a indicar IO en 2aL, revisar la resolució dels motius que la contraindicaven a l'inici.

IO: immuno-oncologia; MTS: millor tractament de suport; 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 valorar la possibilitat de realitzar tractament local i la continuació amb el tractament dirigit de forma individualitzada.

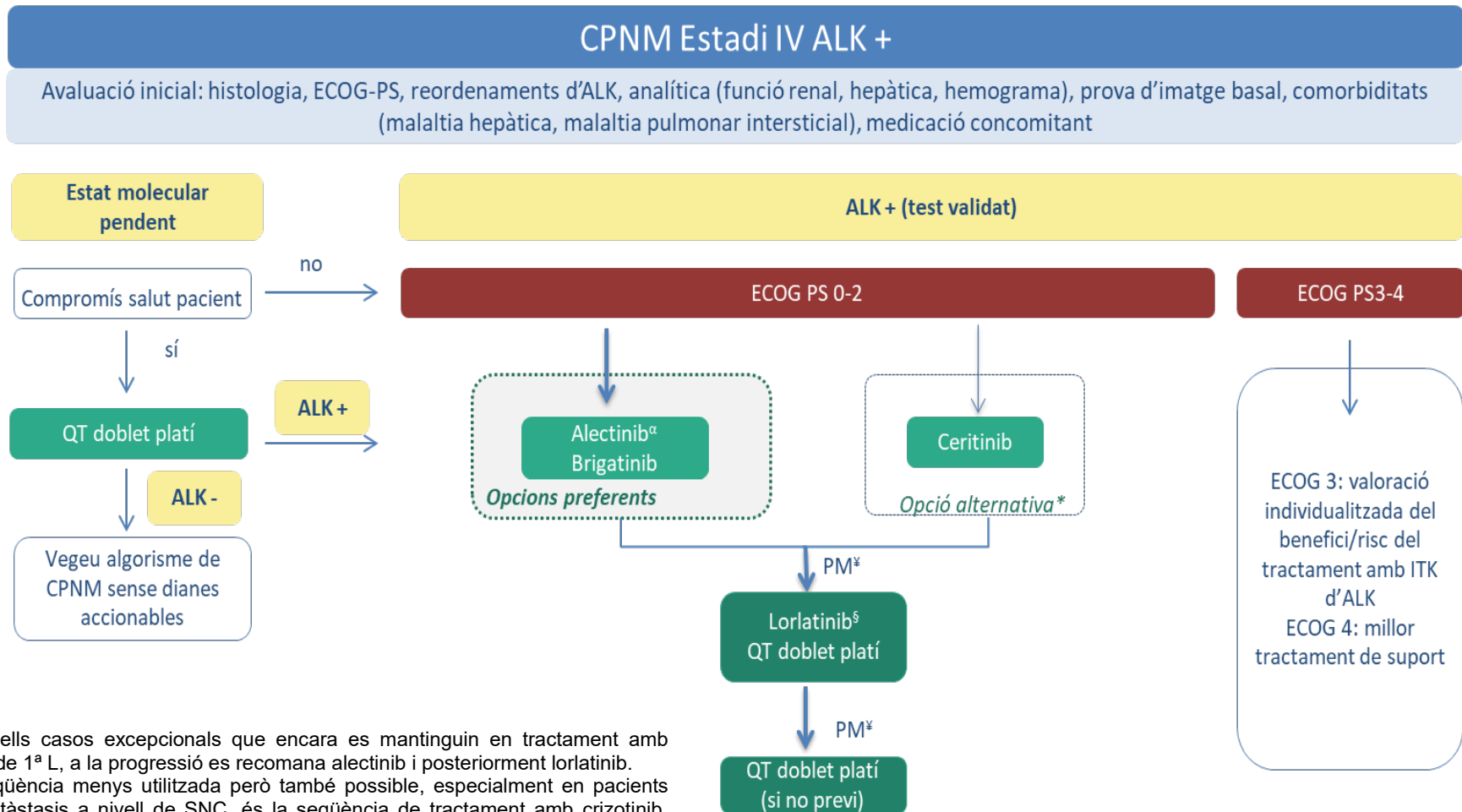
#L'ús de la immunoteràpia es considerarà en pacients amb ECOG PS 0-1, sempre que no hi hagi contraindicacions.

*Ús preferible en mutacions no comunes d'EGFR (G719X, S768I i L861Q). En el cas de mutacions no comuns de l'exó 20 (diferents S768I i T790M) el tractament d'elecció es quimioteràpia basada en platí

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-

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



α En aquells casos excepcionals que encara es mantinguin en tractament amb crizotinib de 1^a L, a la progressió es recomana alectinib i posteriorment lorlatinib.

* Una seqüència menys utilitzada però també possible, especialment en pacients sense metàstasis a nivell de SNC, és la seqüència de tractament amb crizotinib, seguit de ceritinib i posteriorment lorlatinib.

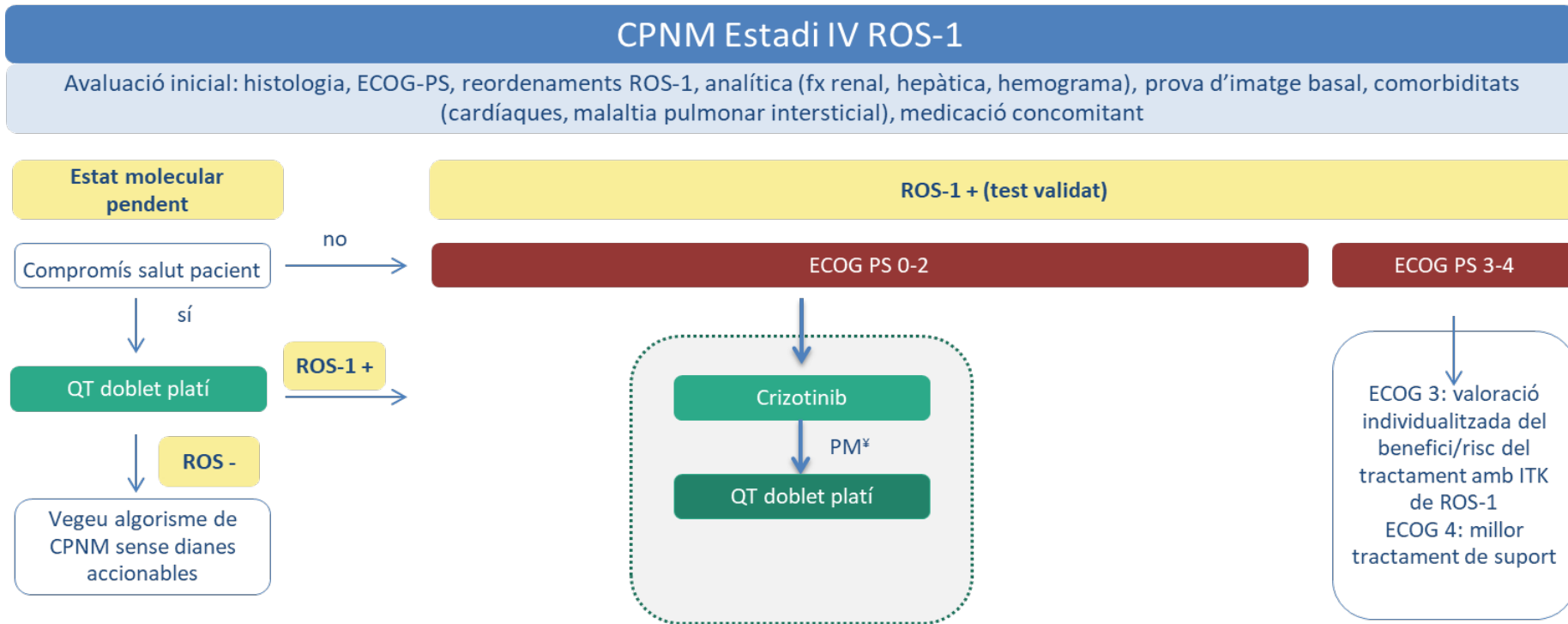
‡ En cas d'oligoprogressió es valorarà la possibilitat de realitzar tractament local i la continuació amb el tractament dirigit de forma individualitzada.

§ Lorlatinib està autoritzat després de alectinib o ceritinib com a primers inhibidors d'ALK, o crizotinib i almenys un altre ITK d'ALK. La indicació en primera línia de brigatinib és posterior a l'autorització de lorlatinib.

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

ALK: quinasa de linfoma anaplàstic ; ITK: inhibidor de tirosina quinasa; PM: Progressió de la malaltia i/o pèrdua de benefici clínic; QT: quimioteràpia

Figura 6. Algorisme de tractament farmacològic dels pacients amb reordenaments de ROS1



‡ 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. Impacte econòmic

Es determina l'impacte econòmic retrospectiu del tractament farmacològic dels pacients diagnosticats de càncer de pulmó des de 2014 fins a 2021 i es realitza una estimació de l'impacte econòmic prospectiu dels pacients amb càncer de pulmó no microcític (CPNM) metastàtic des de 2022 fins a 2024, a Catalunya

8.1. Metodologia

Per determinar l'impacte econòmic es considera la perspectiva del Servei Català de la Salut (CatSalut) i un enfocament de la prevalença (118). Per aquesta estimació, s'han inclòs únicament els costos directes mèdics relacionats amb l'adquisició dels tractaments farmacològics (119,120).

En primer lloc, es descriu la **tendència retrospectiva** del nombre de pacients tractats i de la despesa farmacològica des del 2014 fins al 2021, a partir de la combinació de dades dels registres assistencials i de facturació del CatSalut (Conjunt mínim bàsic de dades d'hospitals aguts (CMBD-HA) i del DataMart de Facturació de Serveis (DFS)) (121). S'han inclòs els pacients amb diagnòstic de "neoplàsia maligna de bronquis i pulmó" (codis 162.X (CIM9MC) i C34 (CIM10MC)) (122). La informació continguda en el CMBD-HA recull la informació sobre l'activitat assistencial de l'hospitalització de pacients aguts i permet identificar els pacients amb ingrés hospitalari per causes relacionades amb el càncer de pulmó. Tot i això, no s'inclou informació referent a les característiques clínico-patogèniques dels pacients, com ara, la histologia del tumor (per exemple, càncer de pulmó microcític o no microcític o CPNM escatós o no escatós), l'estadi de la malaltia (per exemple, localment avançat o metastàtic) o biomarcadors (per exemple, mutació en *EGFR* o expressió de la PD-L1, entre d'altres). En el cas del DFS, es recullen les dades de facturació específica de la medicació hospitalària de dispensació ambulatoria, però no s'inclou la indicació dels diferents tractaments, i per tant, no és possible identificar ni la línia del tractament ni les combinacions dels medicaments. Per aquesta anàlisi s'han inclòs els pacients amb el diagnòstic de neoplàsia de bronquis i pulmó i s'han classificat en funció del grup terapèutic que han rebut (123): quimioteràpia, ITK d'EGFR, ITK d'ALK, immunoteràpia i antiangiogènics. Amb l'objectiu d'ajustar-se al màxim a la condició de les pautes d'aquest document, s'han exclòs aquells pacients en tractaments que no estan indicats per al tractament del CPNM metastàtic (per exemple, durvalumab o etopòsid) (vegeu amb més detall al material complementari).

En segon lloc, es determina l'**impacte econòmic prospectiu** del tractament farmacològic per un període de 3 anys (2022-2024). Aquest impacte, és una projecció teòrica que inclou

diferents algorismes de decisió desenvolupats mitjançant l'eina Microsoft Excel (118,124). Per aquesta projecció teòrica s'han contemplat les possibles seqüències de tractament farmacològic en el context de malaltia metastàtic, la histologia, l'expressió de biomarcadors i l'estat funcional. El nombre de nous casos de càncer de pulmó, concretament per als subtipus escatós i no escatós, s'han identificat a partir d'estudis poblacionals publicats (125,126). Els pacients susceptibles a rebre tractament farmacològic i les diferents característiques clínico-patològiques, s'han identificat mitjançant uns qüestionaris desenvolupats *ad-hoc*, que recullen la experiència i consideracions dels oncòlegs clínics del grup de treball. Finalment, els pacients amb CPNM metastàtic s'han classificat en 6 subgrups seguint els esquemes definits en les pautes d'aquest document en: no escatós i PD-L1 < 50% o desconegut, no escatós i PD-L1 ≥ 50%, escatós i PD-L1 < 50% o desconegut, escatós i PD-L1 ≥ 50%, amb *EGFR* o amb *ALK* translocat. No s'han tingut en compte els pacients amb CPNM amb reordenament de *ROS1* per la seva baixa incidència i per què els tractaments dirigits per a aquesta condició actualment tenen un impacte econòmic baix.

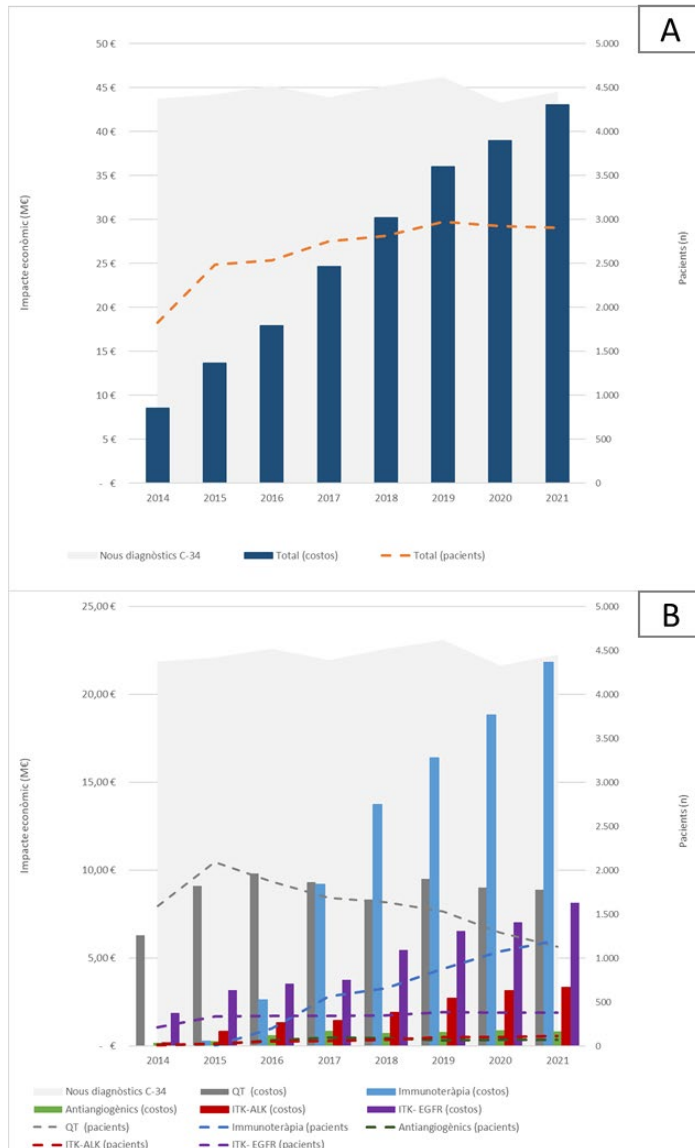
Així mateix, per a la projecció teòrica s'han considerat els supòsits següents: la posologia indicada en la fitxa tècnica del medicament vigent, el preu finançat pel Sistema Nacional de Salut (SNS) actualitzat en el moment de l'elaboració d'aquest document i la variable supervivència lliure de progressió (SLP) com a durada del tractament. En el cas de la quimioteràpia, s'ha suposat que la durada del tractament és equivalent a la mediana de la SLP dels estudis pivots publicats als EPAR de cada medicament. En el cas de la immunoteràpia, i els medicaments dirigits a dianes accionables s'han considerat les estimacions Kaplan-Meier (KM) de la SLP per determinar el nombre mensual de pacients en tractament. S'ha utilitzat la corba KM restringida (≥10% de supervivents respecte el total de pacients inicials a risc) i la corba exponencial per a extrapolar les estimacions de la SLP fins als 36 mesos (127,128). Addicionalment, s'ha calculat el cost mitjà ponderat per a la distribució de pacients segons línia terapèutica durant els tres anys i per a cadascuna de les seqüències.

Per a valorar la incertesa dels supòsits estructurals del model de projecció teòrica de l'impacte econòmic, 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 en l'impacte econòmic per a cada grup de pacients agregat per tres anys.

8.2. Impacte econòmic retrospectiu del tractament farmacològic del càncer de pulmó

A la figura 7 es presenta la tendència del nombre de pacients en tractament farmacològic per a l'abordatge del càncer de pulmó i la despesa farmacològica de manera agregada i en funció del grup terapèutic per a tot Catalunya, entre l'any 2014 i 2021.

Figura 7. Tendència del nombre de pacients amb diagnòstic de càncer de pulmó, en tractament farmacològic i la despesa de manera agregada (A) i en funció del grup terapèutic (B)



QT: quimioteràpia; ITK: inhibidor de la tirosina-cinasa; ALK: cinasa del limfoma anaplàstic; EGFR: receptor del factor de creixement epidèrmic humà. Els nous diagnòstics tractats corresponen al primer ingrés dels pacients amb diagnòstic de càncer de pulmó registrats (CIM9MC: 162.X i CIM10MC: C34). En els tractaments amb QT convencional s'inclouen els pacients que estan tractats amb cisplatí, carboplatí, docetaxel, gemcitabina, paclitaxel, pemetrexed i vinorelbina; en la immunoteràpia: atezolizumab, ipilimumab, nivolumab i pembrolizumab; en els antiangiogenics: bevacizumab i nintedanib; en els ITK-ALK: alectinib, brigatinib, ceritinib, crizotinib i lorlatinib; ITK-EGFR: afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib i osimertinib. S'han exclòs els pacients que han estat tractats amb capecitabina, cetuximab, dabrafenib, durvalumab, etopòsid, everolimus, fluorouracil, irinotecà, oxaliplatí, sunitinib, topotecan i trametinib.

El nombre de pacients amb nou diagnòstic de neoplàsia maligna de bronquis i pulmó es manté estable durant el període d'estudi (n=4.366 el 2014 i n=4.447 el 2021). Tot i això, s'observa un increment en el nombre de pacients que han rebut tractament farmacològic sistèmic durant el període 2014 - 2019 (n=1.830 el 2014 i n=2.977 el 2019) que es manté estable fins a 2021 (n= 2.905) (veure Figura 7A). En la Figura 7B s'observa una disminució de la quimioteràpia des de l'any 2015 fins al 2021. En canvi, durant tot el període d'estudi, s'observa un increment en el nombre de pacients en tractament amb la resta de grups terapèutics, especialment de la immunoteràpia a partir de 2016, moment en el qual es financen els primers tractaments.

La despesa de la quimioteràpia presenta una tendència creixent fins a 2016, i a partir d'aquest moment s'inicia una estabilització fins a 2021. En canvi, a partir de 2016 fins a 2021, s'observa un increment de la despesa per els ITK d'EGFR, ITK d'ALK, immunoteràpia i antiangiogènics, representant al 2016 el 45% i al 2021 el 79% del cost total dels tractaments farmacològics. Tot i les reduccions dels preus de venda al laboratori (PVL) finançats de determinats medicaments, el finançament de genèrics i/o biosimilars, així com el canvi en les dosificacions d'alguns tractaments, la despesa farmacològica continua augmentant. Aquest increment pot estar relacionat amb el finançament de les noves indicacions d'immunoteràpia o noves teràpies dirigides, així com, una major durada del tractament.

Considerant l'últim any de l'anàlisi retrospectiva (any 2021), s'identifica una despesa farmacològica total de 43,1 M€. La despesa corresponent a la immunoteràpia, ITK d'EGFR, ITK d'ALK i antiangiogènics és de 34,2 M€ (79% de la total), la qual es distribueix de la manera següent: 21,8 M€ (51%) per a 1.199 pacients tractats amb immunoteràpia, 8,2 M€ (19%) per a 384 pacients tractats amb ITK d'EGFR, 3,3 M€ (8%) per a 116 pacients tractats amb ITK d'ALK i 0,8 M€ (2%) per a 72 pacients tractats amb medicaments antiangiogènics.

8.3. Impacte econòmic prospectiu del tractament farmacològic del CPNM metastàtic

Pacients susceptibles a rebre tractament farmacològic

A la taula 2, es presenten els nous casos amb diagnòstic de càncer pulmó, i els subtipus histològics d'interès per l'estudi, per als anys 2022, 2023 i 2024. Aquestes estimacions s'han realitzat d'acord els estudis poblacionals publicats(125,126).

Taula 2. Estimació dels nous casos amb diagnòstic de càncer de pulmó per tipus histològic a Catalunya 2022-2025

	2022 (N)	2023 (N)	2024 (N)
Càncer de pulmó no microcític	3.117	3.166	3.215
Escatós	752	728	705
No escatós	2.365	2.438	2.510
Total càncer de pulmó	4.083	4.115	4.150

Nota: el nombre de nous casos s'ha estimat a partir dels resultats dels estudis poblacionals (125,126)

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

Per estimar els diferents tipus de pacients en tractament amb dianes accionables (mutacions EGFR i ALK translocat), s'han considerat els nous casos de càncer de pulmó no microcític (taula 2) i les característiques clínico-patològiques de la taula 3. En canvi, per determinar els diferents tipus de pacients en tractaments sense dianes accionables, s'han considerat els nous casos d'acord la histologia escatosa o no escatosa (taula 2) i les característiques clínico-patològiques de la taula 3.

Taula 3. Distribució de pacients amb càncer de pulmó segons característiques clínico-patogèniques i línies de tractament

Variables	Rang (%min-%max)
Pacients en un estadi IV	46-48%
Pacients sense dianes accionables (sense alteracions moleculars tipus EGFR, ALK i ROS1)	80-83%
% Pacients PD-L1 \geq 50%	25-32%
% Pacients PD-L1 < 50% o desconegut	68-75%
% Pacients amb ECOG 0-1	63-70%
Susceptibles a rebre tractament de 1L	89-90%
Susceptibles a rebre tractament de 2L	58-68%
Susceptibles a rebre tractament de 3L	35-42%
Pacients amb reordenaments ALK	3-5%
Pacients amb ECOG 0-2	85-86%
Susceptibles a rebre tractament de 1L	98-99%
Susceptibles a rebre tractament de 2L	81-83%
Susceptibles a rebre tractament de 3L	55-60%
Pacients amb mutació EGFR	11-13%
Pacients amb ECOG 0-2	78-83%
Susceptibles a rebre tractament de 1L	87-92%
Susceptibles a rebre tractament de 2L	68-73%
Susceptibles a rebre tractament de 3L	50-52%

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 i 3L: tercera línia. Nota: totes les línies de tractament farmacològic estan referides al context metastàtic.

Així mateix, també s'ha consultat el percentatge de pacients susceptibles de rebre qualsevol de les seqüències descrites pel grup de treball, considerant únicament les

alternatives amb decisió positiva de preu i finançament en el context del SNS espanyol. Per tant, s'exclouen els pacients que participen en assajos clínics.

Impacte econòmic prospectiu del tractament segons grup de pacients i seqüència farmacològica

Es presenta la projecció teòrica de l'impacte econòmic del tractament dels 6 subgrups de pacients: no escatós i PD-L1 < 50% o desconegut, no escatós i PD-L1 ≥ 50%, escatós i PD-L1 < 50% o desconegut, escatós i PD-L1 ≥ 50%, amb mutacions EGFR i amb ALK translocat.

L'impacte econòmic del tractament farmacològic pel CPNM metastàtic **no escatós i PD-L1 < 50% o desconegut** (vegeu taula 4), s'estima en 8.521.977 € per a l'any 2022, 15.319.414€ per a l'any 2023 i 17.768.520 € per a l'any 2024. L'impacte econòmic agregat per als tres anys correspondria a 41.609.911 € (35.972.725-43.234.566€). L'anàlisi de sensibilitat univariant es mostra en la Figura 15.

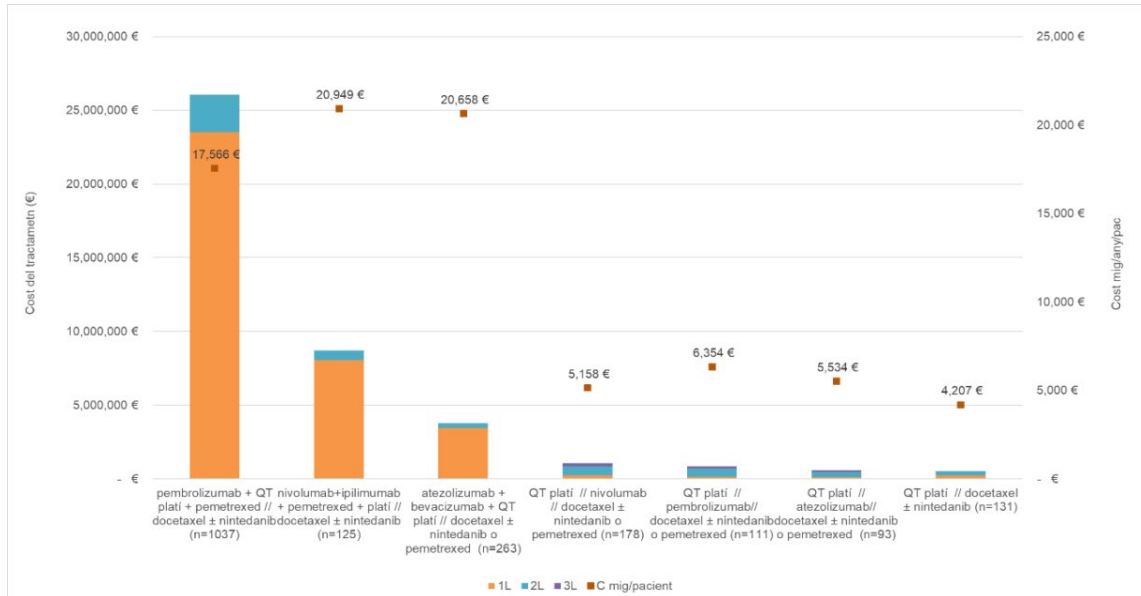
Taula 4. Projecció del cost anual per seqüència de tractament per als pacients amb CPNM metastàtic no escatós i PD-L1 < 50% o desconegut

Seqüències (% estimat d'utilització)	Any (pacients en tractament)		
	2022 (n=631)	2023 (n=836)	2024 (n=926)
Seq1: Pembrolizumab + QT platí + pemetrexed // docetaxel ± nintedanib (56%)	5.385.856 €	9.596.730 €	11.075.679 €
Seq2: Nivolumab+ipilimumab + pemetrexed + platí // docetaxel ± nintedanib (14%)	1.577.992 €	3.273.880 €	3.871.174 €
Seq3: Atezolizumab + bevacizumab + QT platí// docetaxel ± nintedanib o pemetrexed (7%)	741.337 €	1.374.548 €	1.654.664 €
Seq4: QT platí // nivolumab // docetaxel ± nintedanib o pemetrexed (8%)	276.663 €	373.425 €	409.329 €
Seq5: QT platí // pembrolizumab// docetaxel ± nintedanib o pemetrexed (5%)	205.841 €	306.154 €	344.943 €
Seq6: QT platí // atezolizumab// docetaxel ± nintedanib o pemetrexed (4%)	153.113 €	209.031 €	229.610 €
Seq7: QT platí // docetaxel ± nintedanib (7%)	181.175 €	185.646 €	183.122 €
Total	8.521.977 €	15.319.414 €	17.768.520 €

Nota: per a l'any 2022 es considera que tots els pacients han iniciat tractament durant aquest mateix any. Per als anys 2023 i 2024 s'inclouen pacients que han iniciat tractament durant aquest mateix any i també pacients que continuen en tractament. Per aquesta actualització s'ha revisat i millorat la identificació del nombre pacients susceptibles a tractament farmacològic. QT: quimioteràpia; // indica canvi de línia de tractament.

El cost del tractament agregat per als tres anys per seqüència farmacològica i el cost mig/anual per pacient es mostren en la figura 9.

Figura 9. Cost de tractament agregat per als tres anys per seqüència farmacològica i el cost mig/anual per pacient per als pacients amb CPNM metastàtic no escatós i PD-L1 < 50% o desconegut



QT: quimioteràpia ; // indica canvi de línia de tractament.

L'impacte econòmic del tractament farmacològic pel CPNM metastàtic **no escatós i PD-L1 ≥50%** (vegeu taula 5), s'estima en 2.416.971 € per a l'any 2022, 4.727.860 € per a l'any 2023 i 6.172.377 € per a l'any 2024. L'impacte econòmic agregat per als tres anys correspondria a 13.317.208 € (7.896.104-17.059.567€). L'anàlisi de sensibilitat univariant es mostra en la figura 15.

Taula 5. Projecció del cost anual per seqüència de tractament per als pacients amb CPNM metastàtic no escatós i PD-L1 ≥ 50%

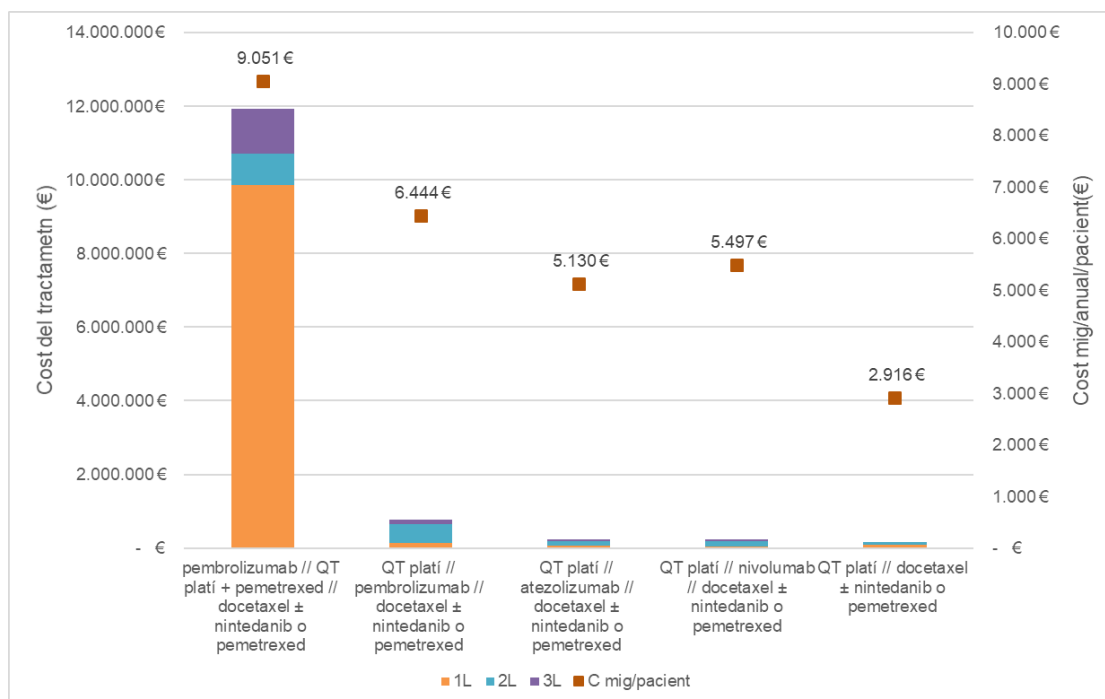
Any (pacients en tractament)

Seqüències (% estimat d'utilització)	2022 (n=335)	2023 (n=496)	2024 (n=561)
Seq1: Pembrolizumab // QT plati + pemetrexed // docetaxel ± nintedanib o pemetrexed (79%)	2.102.314 €	4.232.609 €	5.581.119 €
Seq2: QT plati // pembrolizumab // docetaxel ± nintedanib o pemetrexed (8%)	159.551 €	271.928 €	340.159 €
Seq3: QT plati // atezolizumab // docetaxel ± nintedanib o pemetrexed (3%)	52.157 €	82.526 €	93.363 €
Seq4: QT plati // nivolumab // docetaxel ± nintedanib o pemetrexed (3%)	54.643 €	85.617 €	96.535 €
Seq5: QT plati // docetaxel ± nintedanib o pemetrexed (6%)	48.307 €	55.180 €	- €
Total	2.416.971 €	4.727.860 €	6.172.377 €

Nota: per a l'any 2022 es considera que tots els pacients han iniciat tractament durant aquest mateix any. Per als anys 2023 i 2024 s'inclouen pacients que han iniciat tractament durant aquest mateix any i també pacients que continuen en tractament. Per aquesta actualització s'ha revisat i millorat la identificació del nombre pacients susceptibles a tractament farmacològic. QT: quimioteràpia; // indica canvi de línia de tractament.

El cost del tractament agregat per als tres anys per seqüència farmacològica i el cost mig/anual per pacient es mostren en la figura 10.

Figura 10. Cost de tractament agregat per als tres anys per seqüència farmacològica i el cost mig/anual per pacient per als pacients amb CPNM metastàtic no escatós i PD-L1 ≥ 50%



QT: quimioteràpia; // indica canvi de línia de tractament.

L'impacte econòmic del tractament farmacològic pel CPNM metastàtic **escatós PD-L1 < 50% o desconegut** (vegeu taula 6), s'estima en 1.309.538 € per a l'any 2022, 2.272.528€ per a l'any 2023 i 2.528.378€ per a l'any 2024. L'impacte econòmic agregat per als tres anys correspondria a 6.110.444€ (5.942.076-6.257.607 €). L'anàlisi de sensibilitat univariant es mostra en la figura 15.

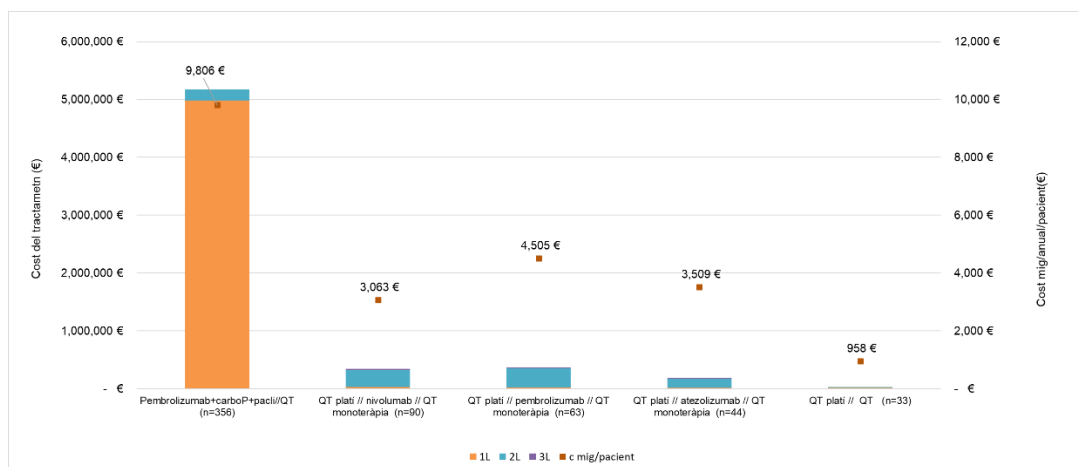
Taula 6. Projecció del cost anual per seqüència de tractament per als pacients amb CPNM metastàtic escatós i PD-L1 < 50% o desconegut

Seqüències (% estimat d'utilització)	Any (pacients en tractament)		
	2022 (n=200)	2023 (n=248)	2024 (n=258)
Seq1: Pembrolizumab+carboplatí+paclitaxel // QT (65%)	1.094.685 €	1.933.788 €	2.141.419 €
Seq2: QT platí // nivolumab // QT monoteràpia (13%)	81.554 €	126.877 €	137.420 €
Seq3: QT platí // pembrolizumab // QT monoteràpia (9%)	77.641 €	131.872 €	163.935 €
Seq4: QT platí // atezolizumab // QT monoteràpia (6%)	44.879 €	69.483 €	75.367 €
Seq5: QT platí // QT (6%)	10.779 €	10.508 €	10.238 €
Total	1.309.538 €	2.272.528 €	2.528.378 €

Nota: per a l'any 2022 es considera que tots els pacients han iniciat tractament durant aquest mateix any. Per als anys 2023 i 2024 s'inclouen pacients que han iniciat tractament durant aquest mateix any i també pacients que continuen en tractament. Per aquesta actualització s'ha revisat i millorat la identificació del nombre pacients susceptibles a tractament farmacològic. QT: quimioteràpia; // indica canvi de línia de tractament.

El cost del tractament agregat per als tres anys per seqüència farmacològica i el cost mig/anual per pacient es mostren en la figura 11.

Figura 11. Cost de tractament agregat per als res anys per seqüència farmacològica i el cost mig/anual per pacient per als pacients amb CPNM metastàtic escatós i PD-L1 < 50% o desconegut



QT: quimioteràpia; // indica canvi de línia de tractament.

L'impacte econòmic del tractament farmacològic pel CPNM metastàtic **escatós PD-L1 ≥ 50%** (Taula 7), s'estima en 526.775 € per a l'any 2022, 1.035.440 € per a l'any 2023 i 1.157.989 € per a l'any 2024. L'impacte econòmic agregat per als tres anys correspondria a 2.720.204€ (1.424.017-3.614.526 €). L'anàlisi de sensibilitat univariant es mostra en la figura 15.

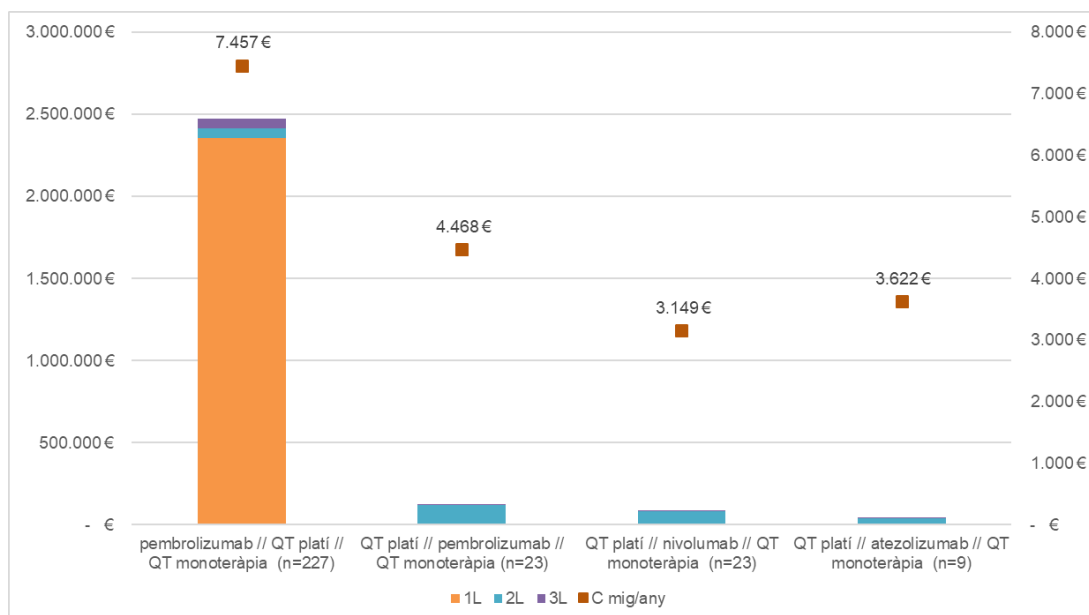
Taula 7. Projecció del cost anual per seqüència de tractament per als pacients amb CPNM metastàtic escatós i PD-L1 ≥ 50%

	Any (pacients en tractament)		
Seqüències (% estimat d'utilització)	2022 (n=96)	2023 (n=115)	2024 (n=121)
Seq1: Pembrolizumab // QT platí // QT monoteràpia (81%)	470.406 €	943.892 €	1.057.332 €
Seq2: QT platí // pembrolizumab // QT monoteràpia (8%)	27.447 €	46.620 €	51.973 €
Seq3: QT platí // nivolumab // QT monoteràpia (8%)	19.943 €	31.027 €	33.606 €
Seq4: QT platí // atezolizumab // QT monoteràpia (3%)	8.978 €	13.901 €	15.079 €
Total	526.775 €	1.035.440 €	1.157.989 €

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. Per aquesta actualització s'ha revisat i millorat la identificació del nombre pacients susceptibles a tractament farmacològic QT: quimioteràpia; // indica canvi de línia de tractament.

El cost del tractament agregat per als tres anys per seqüència farmacològica i el cost mig/anual per pacient es mostren en la figura 12.

Figura 12. Cost de tractament agregat per als tres anys per seqüència farmacològica i el cost mig/anual per pacient per als pacients amb CPNM metastàtic escatós i PD-L1 ≥ 50%



QT: quimioteràpia; // indica canvi de línia de tractament.

L'impacte econòmic del tractament farmacològic pel CPNM metastàtic amb mutacions EGFR (vegeu la taula 8), s'estima en 2.747.981 € per a l'any 2022, 5.986.063 € per a l'any 2023 i 7.930.332 € per a l'any 2023. L'impacte econòmic agregat per als tres anys correspondria a 16.664.377 € (12.094.826-16.669.233 €). L'anàlisi de sensibilitat univariant es mostra en la figura 15.

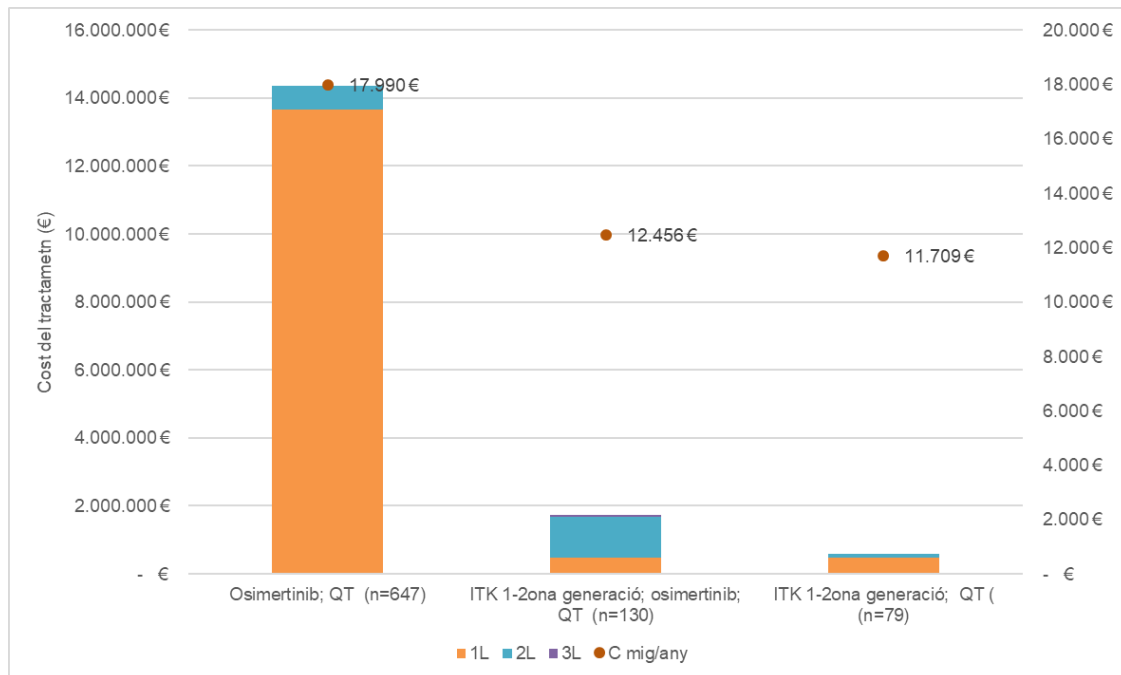
Taula 8. Projecció del cost anual per seqüència de tractament per als pacients amb CPNM metastàtic amb mutacions EGFR

Seqüències (% estimat d'utilització)	Any (pacients en tractament)		
	2022 (n=207)	2023 (n=294)	2024 (n=353)
Seq1: Osimertinib // QT (76%)	2.308.756 €	5.139.477 €	6.905.853 €
Seq2: ITK 1era-2ona generació // osimertinib // QT (12%)	321.152 €	635.740 €	769.421 €
Seq3: ITK 1era-2ona generació // QT (12%)	118.072 €	210.846 €	255.059 €
Total	2.747.981 €	5.986.063 €	7.930.332 €

Nota: per a l'any 2022 es considera que tots els pacients han iniciat tractament durant aquest mateix any. Per als anys 2023 i 2024 s'inclouen pacients que han iniciat tractament durant aquest mateix any i també pacients que continuen en tractament. QT: quimioteràpia; // indica canvi de línia de tractament.

El cost del tractament agregat per als tres anys per seqüència farmacològica i el cost mig/anual per pacient es mostren en la figura 13.

Figura 13. Cost de tractament agregat per als tres anys per seqüència farmacològica i el cost mig/anual per pacient per als pacients amb CPNM metastàtic amb mutacions EGFR



QT: quimioteràpia; // indica canvi de línia de tractament..

L'impacte econòmic del tractament farmacològic pel CPNM metastàtic amb **ALK translocat** (vegeu taula 9), s'estima en 1.361.149 € per a l'any 2022, 3.089.892 € per a l'any 2023 i 4.336.293 € per a l'any 2024.

L'impacte econòmic agregat per als tres anys correspondria a 8.817.334 € (6.299.563-10.416.005 €). L'anàlisi de sensibilitat univariant es mostra en la figura 15.

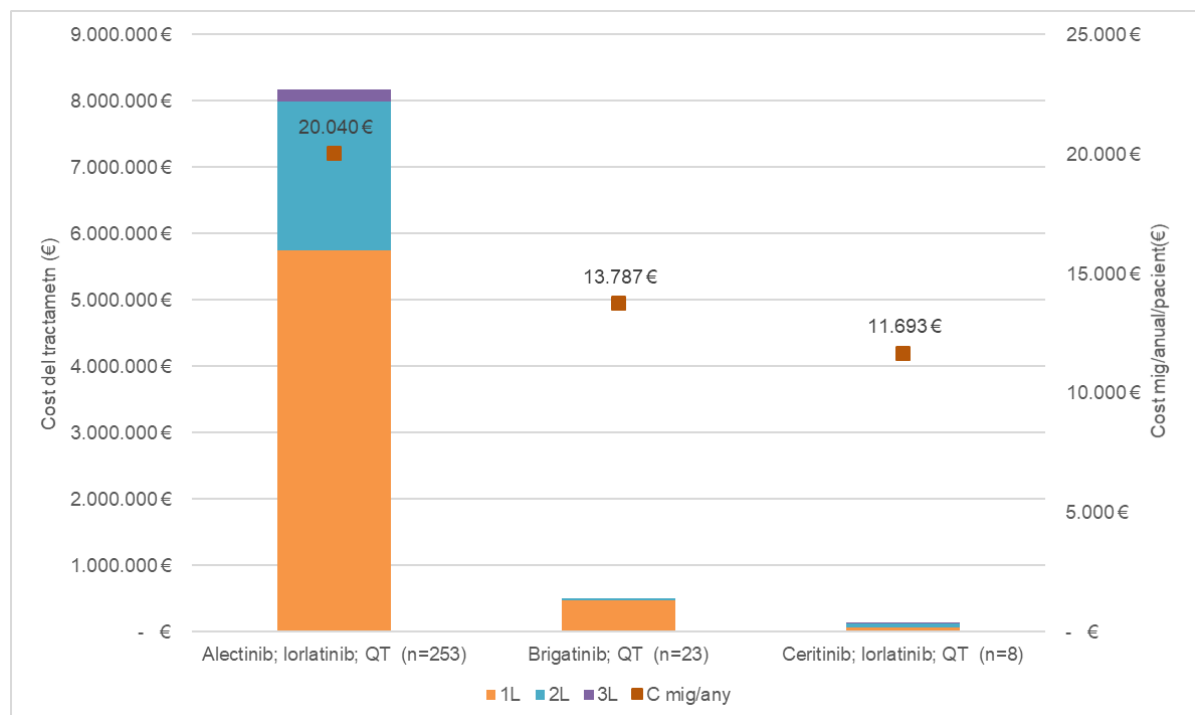
Taula 9. Projectió del cost anual de les seqüències de tractament per als pacients amb CPNM metastàtic ALK translocat

Seqüències (% estimat d'utilització)	Any (pacients en tractament)		
	2022 (n=95)	2023 (n=146)	2024 (n=179)
Seq1: Alectinib // lorlatinib // QT (88%)	1.258.784 €	2.864.847 €	4.051.847 €
Seq2: Brigatinib // QT (9%)	79.073 €	175.647 €	250.009 €
Seq3: Ceritinib // lorlatinib // QT (3%)	23.292 €	49.399 €	64.437 €
Total	1.361.149 €	3.089.892 €	4.366.293 €

Nota: per a l'any 2022 es considera que tots els pacients han iniciat tractament durant aquest mateix any. Per als anys 2023 i 2024 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; // indica canvi de línia de tractament..

El cost del tractament agregat per als tres anys per seqüència farmacològica i el cost mig/anual per pacient es mostren en la figura 14.

Figura 14. Cost de tractament agregat per als tres anys per seqüència farmacològica i el cost mig/anual per pacient per als pacients amb CPNM metastàtic amb ALK translocat



QT: quimioteràpia; // indica canvi de línia de tractament..

Taula 10. Valors utilitzats per a l'anàlisi de sensibilitat determinística univariant (part1/2)

Variable	Unitats	Valor del model	Rang mínim	Rang màxim	Referències
Pacients sense diàlisi terapèutica* no escatòs PD-L1 <50% o desconegut					
Pacients susceptibles a tractament	%	90%	89%	92%	Cleries et al. Clinical and Translational Oncology. 2018; Guarga, et al. Scientific Reports. 2021. Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq3	%	7%	6%	7%	Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq1	%	56%	54%	58%	Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq5	%	5%	5%	5%	Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq4	%	8%	7%	8%	Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq6	%	4%	4%	4%	Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq7	%	7%	7%	8%	Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq2	%	14%	13%	14%	Qüestionari experts
SLP - pembrolizumab pemetrexed i QT platí 1L	%	corba KM - reconstruïda	-14%*	+5%*	European public assessment report
SLP - pembrolizumab monoteràpia ≥2L	%	corba KM - reconstruïda	-23%	+3%	Herbst, etl al. The Lancet. 2016
SLP - atezolizumab, bevacizumab i QT platí 1L	%	corba KM - reconstruïda	-16*	+16*	European public assessment report
SLP - atezolizumab monoteràpia ≥2L	%	corba KM - reconstruïda	-7%*	+7%*	European public assessment report
SLP - nivolumab monoteràpia ≥2L	%	corba KM - reconstruïda	-5%*	+43%*	European public assessment report
SLP - nivolumab/ipilimumab i QT 1L	%	corba KM - reconstruïda	-19%	+12%	European public assessment report
PVL finançat pembrolizumab	€			n.a.	Nomenclàtor de Facturació SNS
PVL finançat atezolizumab	€			n.a.	Nomenclàtor de Facturació SNS
PVL finançat nivolumab	€			n.a.	Nomenclàtor de Facturació SNS
PVL finançat ipilimumab	€			n.a.	Nomenclàtor de Facturació SNS
Pacients sense diàlisi terapèutica* no escatòs PD-L1 ≥50%					
Pacients susceptibles a tractament	%	90%	89%	92%	Cleries et al. Clinical and Translational Oncology. 2018; Guarga, et al. Scientific Reports. 2021. Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq1	%	79%	77%	82%	Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq2	%	8%	8%	9%	Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq3	%	3%	3%	4%	Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq4	%	3%	3%	3%	Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq5	%	6%	5%	7%	Qüestionari experts
SLP - pembrolizumab monoteràpia 1L	%	corba KM - reconstruïda	-35%*	+35%*	European public assessment report
SLP - pembrolizumab monoteràpia ≥2L	%	corba KM - reconstruïda	-23%	+3%	Herbst, etl al. The Lancet. 2016
SLP - nivolumab monoteràpia (no escatòs) ≥2L	%	corba KM - reconstruïda	-5%*	+43%*	European public assessment report
SLP - atezolizumab monoteràpia ≥2L	%	corba KM - reconstruïda	-7%*	+7%*	European public assessment report
PVL finançat pembrolizumab	€			n.a.	Nomenclàtor de Facturació SNS
PVL finançat nivolumab	€			n.a.	Nomenclàtor de Facturació SNS
PVL finançat atezolizumab	€			n.a.	Nomenclàtor de Facturació SNS
Pacients sense diàlisi terapèutica* escatòs PD-L1 <50% o desconegut					
Pacients susceptibles a tractament	%	90%	82%	92%	Cleries et al. Clinical and Translational Oncology. 2018; Guarga, et al. Scientific Reports. 2021. Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq1	%	65%	65%	66%	Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq2	%	13%	12%	14%	Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq3	%	9%	9%	9%	Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq4	%	6%	6%	7%	Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq5	%	6%	6%	7%	Qüestionari experts
SLP - pembrolizumab monoteràpia ≥2L	%	corba KM - reconstruïda	-23%*	+3%*	Herbst, etl al. The Lancet. 2016
SLP - nivolumab monoteràpia ≥2L	%	corba KM - reconstruïda	-39%*	+40%*	European public assessment report
SLP - atezolizumab monoteràpia ≥2L	%	corba KM - reconstruïda	-7%*	+7%*	European public assessment report
SLP - Pembrolizumab i QT 1L	%	corba KM - reconstruïda	-3%*	+30%*	European public assessment report
PVL finançat pembrolizumab	€			n.a.	Nomenclàtor de Facturació SNS
PVL finançat nivolumab	€			n.a.	Nomenclàtor de Facturació SNS
PVL finançat atezolizumab	€			n.a.	Nomenclàtor de Facturació SNS
Pacients sense diàlisi terapèutica* escatòs PD-L1 ≥50%					
Pacients susceptibles a tractament	%	90%	89%	92%	Cleries et al. Clinical and Translational Oncology. 2018; Guarga, et al. Scientific Reports. 2021. Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq1	%	81%	80%	82%	Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq2	%	8%	7%	9%	Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq3	%	8%	7%	9%	Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq4	%	3%	3%	3%	Qüestionari experts
SLP - pembrolizumab monoteràpia 1L	%	corba KM - reconstruïda	-35%*	+35%*	European public assessment report
SLP - pembrolizumab monoteràpia ≥2L	%	corba KM - reconstruïda	-23%*	+3%*	Herbst, etl al. The Lancet. 2016
SLP - nivolumab monoteràpia ≥2L	%	corba KM - reconstruïda	-39%*	+40%*	European public assessment report
SLP - atezolizumab monoteràpia ≥2L	%	corba KM - reconstruïda	-7%*	+7%*	European public assessment report
PVL finançat pembrolizumab	€			n.a.	Nomenclàtor de Facturació SNS
PVL finançat nivolumab	€			n.a.	Nomenclàtor de Facturació SNS
PVL finançat atezolizumab	€			n.a.	Nomenclàtor de Facturació SNS

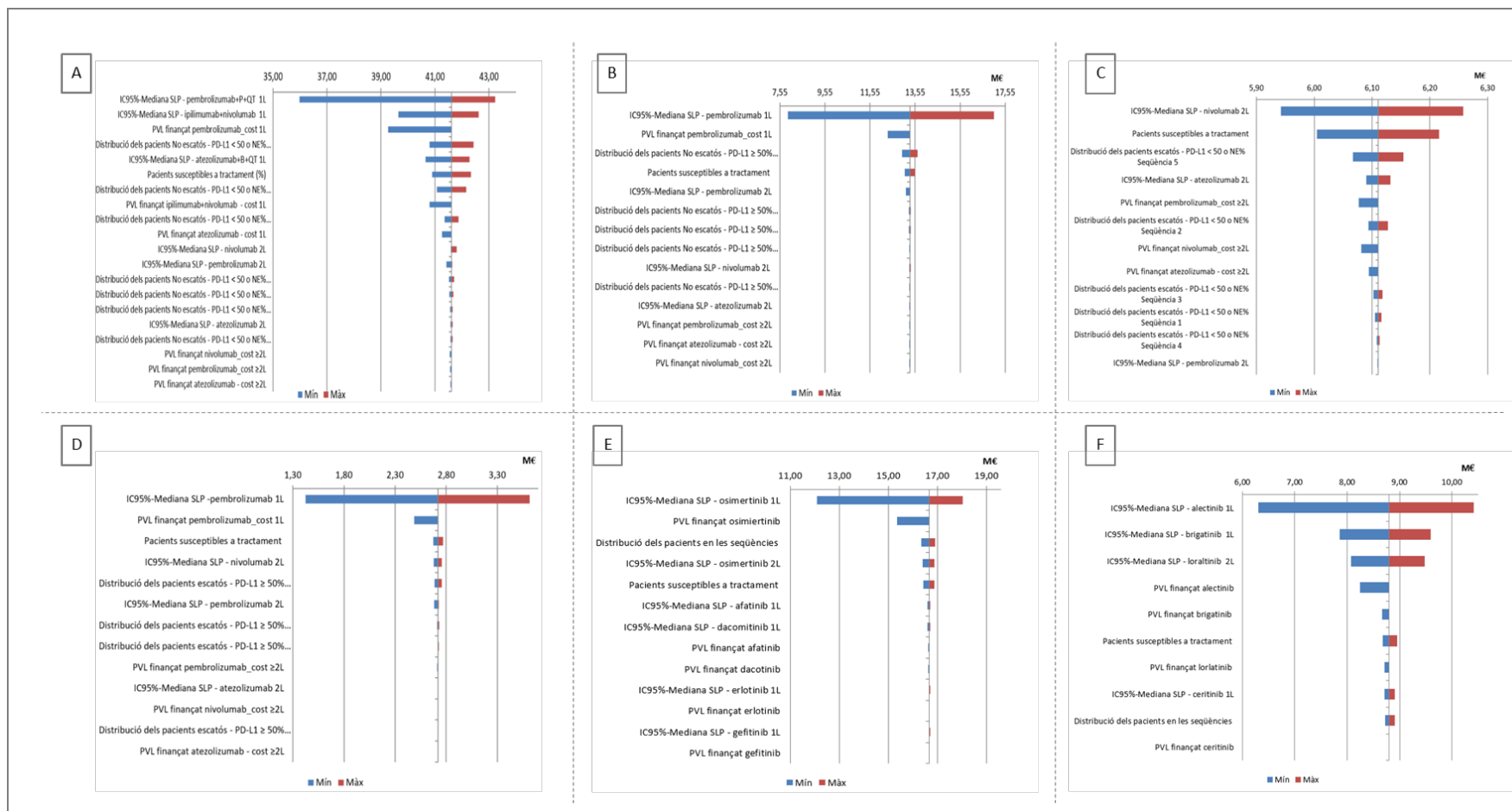
n.a.: en l'anàlisi de sensibilitat únicament s'ha considerat una baixada del PVL finançat; *variació mediana vs. límits de l'IC 95% (%). En el cas de no haver-se assolit, s'assumeix la mateixa distribució que el límit inferior; *sense alteracions moleculars tipus EGFR, ALK i ROS1; SLP: supervivència lliure de progressió; PVL: preu de venda al laboratori; SNS: Sistema Nacional de Salut; KM: Kaplan-Meier.

Taula 10. Valors utilitzats per a l'anàlisi de sensibilitat determinística univariant (part2/2)

Variable	Unitats	Valor del model	Rang mínim	Rang màxim	Referències
Pacients EGFR mutat					
Pacients susceptibles a tractament	%	92%	91%	93%	Cleries et al. <i>Clinical and Translational Oncology</i> . 2018; Guarga, et al. <i>Scientific Reports</i> . 2021; Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq1	%	76%	74%	77%	Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq2	%	12%	11%	13%	Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq3	%	12%	11%	13%	Qüestionari experts
SLP - osimertinib 1L	%	corba KM - reconstruïda	-20%*	+13%*	European public assessment report
SLP - osimertinib ≥2L	%	corba KM - reconstruïda	-17,82*	+22%*	European public assessment report
SLP - dacomitinib 1L	%	corba KM - reconstruïda	-10%*	+10%*	European public assessment report
SLP - gefitinib 1L	%	corba KM - reconstruïda	-10%*	+10%*	European public assessment report
SLP - erlotinib 1L	%	corba KM - reconstruïda	-10%*	+10%*	European public assessment report
SLP - afatinib 1L	%	corba KM - reconstruïda	-10%*	+10%*	European public assessment report
PVL finançat osimertinib	€			n.a.	Nomenclátor de Facturación SNS
PVL finançat dacomitinib	€			n.a.	Nomenclátor de Facturación SNS
PVL finançat gefitinib	€			n.a.	Nomenclátor de Facturación SNS
PVL finançat erlotinib	€			n.a.	Nomenclátor de Facturación SNS
PVL finançat afatinib	€			n.a.	Nomenclátor de Facturación SNS
Pacients ALK translocat					
Pacients susceptibles a tractament	%	96%	94%	97%	Cleries et al. <i>Clinical and Translational Oncology</i> . 2018; Guarga, et al. <i>Scientific Reports</i> . 2021; Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq1	%	88%	86%	91%	Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq2	%	9%	8%	11%	Qüestionari experts
Distribució dels pacients: seq3	%	3%	2%	4%	Qüestionari experts
SLP - alectinib 1L	%	corba KM - reconstruïda	-27%*	+27%*	European public assessment report
SLP - ceritinib 1L	%	corba KM - reconstruïda	-22%*	+68%*	European public assessment report
SLP - brigatinib 1L	%	corba KM - reconstruïda	-23%*	+80%*	European public assessment report
SLP - lorlatinib 2L	%	corba KM - reconstruïda	-47%*	+80%*	European public assessment report
PVL finançat alectinib	€			n.a.	Nomenclátor de Facturación SNS
PVL finançat ceritinib	€			n.a.	Nomenclátor de Facturación SNS
PVL finançat lorlatinib	€			n.a.	Nomenclátor de Facturación SNS
PVL finançat brigatinib	€			n.a.	Nomenclátor de Facturación SNS

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 ROS1; 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.a.: no aplica.

Figura 15. Anàlisi de sensibilitat determinística univariant de la projecció del cost de tractament per als pacients amb CPNM metastàtic (A) sense diana terapèutica* no escatós i PD-L1 < 50% o desconegut; (B) sense dianes accionables* no escatós i PD-L1 ≥ 50%; (C) sense dianes accionables* escatós i PD-L1 < 50% o desconegut; (D) sense dianes accionables* escatós i PD-L1 ≥ 50%; (E) mutacions EGFR i (F) ALK translocat

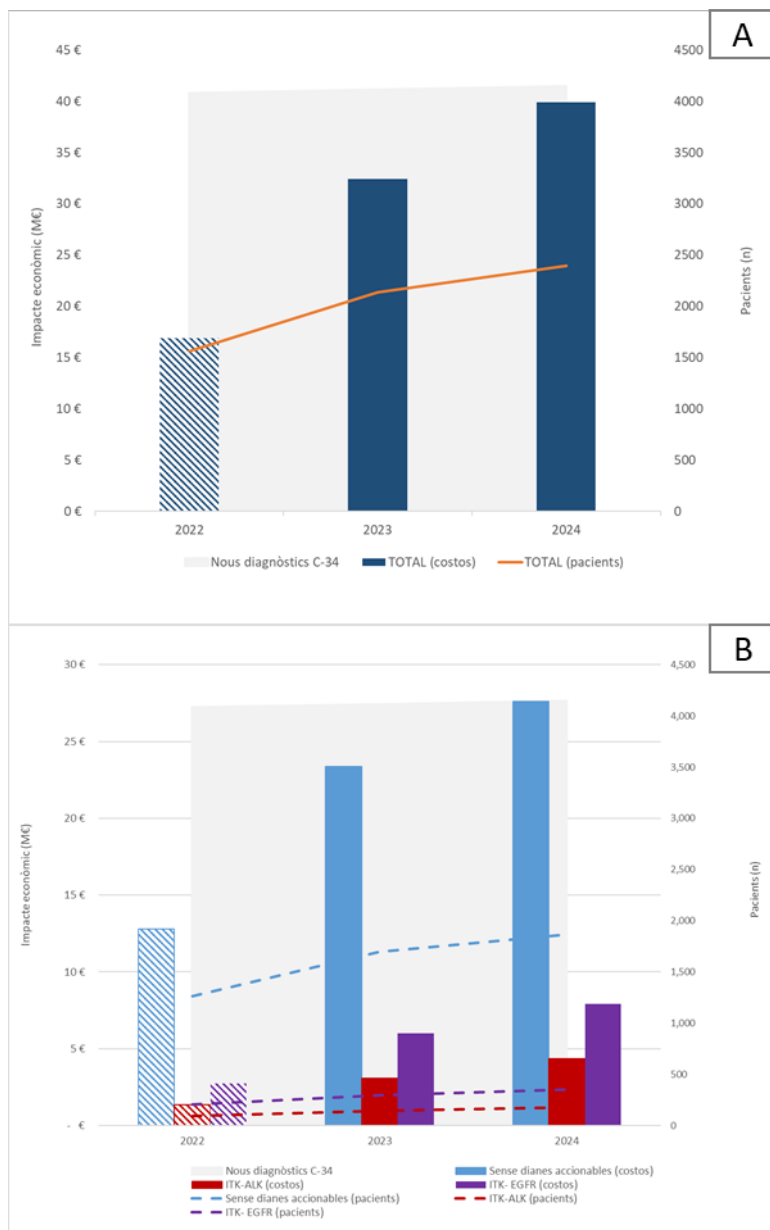


*sense alteracions moleculars tipus EGFR, ALK i ROS1.

Tendència de l'impacte econòmic prospectiu

A la Figura 16 es presenta la projecció del nombre de pacients en tractament farmacològic per a l'abordatge del CPNM metastàtic i l'impacte econòmic en funció del grup de pacients i agregada a Catalunya, per el període 2022 i 2024.

Figura 16. Projecció del nombre de pacients en tractament farmacològic per el CPNM metastàtic i l'impacte econòmic de manera agregada (A) i en funció del grup terapèutic (B)



QT: quimioteràpia; ITK: inhibidor de la tirosina-cinasa; ALK: cinasa del limfoma anaplàstic; EGFR: receptor del factor de creixement epidèrmic humà. NOTA: per l'any 2022 tots els pacients han iniciat tractament durant aquest mateix any. Per als anys 2023 i 2024 s'inclouen pacients que han iniciat tractament durant aquest mateix any i també pacients que continuen en tractament. Per aquesta actualització s'ha revisat i millorat la identificació del nombre pacients susceptibles a tractament farmacològic

S'estima que el nombre de pacients amb nou diagnòstic de neoplàsia maligna de bronquis i pulmó serà estable (n=4.083 el 2022 i n=4.150 el 2024). Així mateix, també es determina que el nombre de pacients en tractament per al CPNM metastàtic augmentarà durant el període 2022-2024,

sobretot en els pacients sense dianes accionables (Figura 16A). Aquesta tendència pot estar relacionada amb el finançament de nous medicaments que poden ampliar el nombre de pacients susceptibles a rebre tractament farmacològic, com també, poden implicar una durada de tractament major a un any en alguns dels casos.

En relació a l'impacte econòmic, es mostra un increment de 16,9 M€ per a l'any 2022 fins a 39,9 M€ per a l'any 2024, principalment associat al tractament dels pacients sense dianes accionables, que en aquesta anàlisi representa aproximadament el 69-76% del cost total (veure Figura 16B). Aquest increment es podria explicar per el finançament dels esquemes d'immunoteràpia en combinació amb quimioteràpia corresponent a tractaments sistèmics de primera línia.

8.4. Limitacions de l'impacte econòmic

La determinació de l'impacte econòmic retrospectiu té certes limitacions. Actualment, els registres assistencials i de facturació del CatSalut, no contenen informació corresponent a la indicació de la quimioteràpia, i per tant, limiten la identificació de la condició la qual va dirigida el tractament o si són tractaments en monoteràpia o combinació. Tampoc permeten la identificació de les diferents característiques clínicopatològiques d'aquests pacients. Això ha implicat una sobreestimació del nombre de pacients en tractament i de l'impacte econòmic, ja que l'anàlisi pot incloure tractaments farmacològics diferents als de la condició considerada en les pautes d'aquest document. Per exemple, tractaments que van dirigits a altres histologies (CPM), que tenen altres objectius terapèutics (neoaduvància o adjuvència) o dirigits a altres estadis de la malaltia (localment avançats). Això també ha implicat la necessitat de classificar els pacients de l'anàlisi retrospectiva de manera diferent als de l'anàlisi prospectiva. Per l'anàlisi retrospectiva, els pacients s'han classificat únicament en funció del grup terapèutic, sense poder considerar altres característiques clínicopatològiques. En canvi, per l'anàlisi prospectiva s'han classificat d'acord als grups de pacients descrits en les pautes d'aquest document, i que inclou pacients que poden rebre tractament farmacològic d'acord al tipus d'histologia (CPNM i carcinoma escatós i no escatós), estat funcional, presència de biomarcadors i les diferents seqüències considerades per el grup de treball. Aquestes dues aproximacions no permeten la comparació directa entre l'impacte econòmic retrospectiu i prospectiu.

Així mateix, el model per determinar l'impacte econòmic prospectiu també inclou altres limitacions. En el cas del primer any de l'impacte econòmic (que en aquesta actualització correspon a l'any 2022), únicament es comptabilitzen els pacients que han iniciat tractament durant aquest mateix període, i no s'inclouen pacients que han iniciat tractament durant anys previs i que continuen en tractament. Aquesta aproximació pot implicar una infraestimació, tant en el nombre de pacients en tractament com en l'impacte econòmic. Així mateix, s'han determinat el nombre de pacients susceptibles de rebre qualsevol de les seqüències descrites pel grup de treball en el moment de l'actualització de la pauta, que inclouen únicament, els tractaments finançats en el SNS. Tot i això, aquestes consideracions s'han mantingut iguals durant tot el període prospectiu, i no s'ha tingut en

compte, si en línies posteriors hi ha pacients que canvien de tractament, i per tant de seqüència, o són inclosos en un assaig clínic. Altres limitacions estan relacionades en determinats supòsits (per exemple, la utilització de la SLP com a durada de tractament o el fet de no considerar 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).

8.5. Valoració de l'impacte econòmic

- En general, s'observa una tendència estable en el nombre de nous pacients diagnosticats de neoplàsia maligna de bronquis i pulmó, i un increment dels pacients en tractament farmacològic sistèmic.
- En l'anàlisi retrospectiva, s'observa un increment dels pacients tractats amb immunoteràpia, així com, dels tractaments amb teràpies dirigides i una disminució dels pacients tractats amb quimioteràpia. La projecció teòrica en els pròxims anys, continuaria amb aquesta tendència, principalment en el cas del creixement del nombre de tractaments que inclouen immunoteràpia.
- Pel que fa l'impacte econòmic, la tendència durant els dos períodes d'estudi també és creixent. Des de 2016 fins a 2021 s'observa un increment d'aquest impacte, en concret, en els tractaments dirigits, la immunoteràpia i els antiangiogènics, que augmenten un 320% durant aquest període. Aquest augment pot estar relacionat amb les noves indicacions finançades d'immunoteràpia i teràpies dirigides, així com, una major durada del tractament.
- La tendència creixent de l'impacte econòmic per als anys 2022-2024 (des de 16,9 M€ fins a 39,9 M€), pot estar associada a la utilització dels nous esquemes d'immunoteràpia combinats amb altres medicaments com a tractaments de primera línia, on s'esperen, durades de tractament majors respecte dels doblats de platí, i també al finançament de noves opcions en teràpia dirigida.
- Les dues anàlisis no són comparables per la metodologia emprada en cada cas. Les limitacions anteriorment esmentades, com la identificació dels grups de pacients en l'anàlisi retrospectiva, i les assumpcions de l'anàlisi prospectiva, entre altres, poden justificar la diferència entre les magnituds del nombre de pacients tractats i de l'impacte econòmic en els dos períodes.

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

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

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

Taula 13. Enllaços d'interès per a professionals

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

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 maig 2022. 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"> Tractament de pacients adults sense tractament previ amb ITK d'EGFR amb CPNM localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores de l'EGFR. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat
	<ul style="list-style-type: none"> 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. 	<ul style="list-style-type: none"> NO finançat
Dacomitinib	<ul style="list-style-type: none"> En monoteràpia, per al tractament de 1L de pacients adults amb CPNM localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores d'EGFR. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat
Erlotinib	<ul style="list-style-type: none"> Tractament de 1L de pacients amb CPNM localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores d'EGFR. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat
	<ul style="list-style-type: none"> 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. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat
	<ul style="list-style-type: none"> Tractament de pacients amb CPNM localment avançat o metastàtic després de fracàs, almenys, a un tractament quimioterapèutic anterior. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat
Gefitinib	<ul style="list-style-type: none"> En monoteràpia, per al tractament de pacients adults amb CPNM localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores d'EGFR. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat
Osimertinib	<ul style="list-style-type: none"> Tractament de 1L de pacients adults amb CPNM localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores d'EGFR. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat
	<ul style="list-style-type: none"> Tractament de pacients adults amb CPNM localment avançat o metastàtic amb mutació positiva del EGFR T790M. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançament restringit*
Amivantamab	<ul style="list-style-type: none"> Tractament de pacients adults amb CPNM avançat amb mutacions activadores d'inserció en l'exó 20 del receptor d'EGFR, després de fracàs d'un tractament de teràpia basada en platí. 	<ul style="list-style-type: none"> Pendent de preu i finançament

*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"> En monoteràpia, per al tractament de 1L de pacients adults amb CPNM avançat, positiu per ALK. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat
	<ul style="list-style-type: none"> En monoteràpia, per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat, positiu per ALK, prèviament tractats amb crizotinib. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat
Ceritinib	<ul style="list-style-type: none"> En monoteràpia, per al tractament en 1L de pacients adults amb CPNM avançat, positiu per ALK. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat
	<ul style="list-style-type: none"> En monoteràpia, per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat, positiu per ALK, prèviament tractat amb crizotinib. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat
Crizotinib	<ul style="list-style-type: none"> Tractament de 1L de pacients amb CPNM avançat, positiu per ALK. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat
	<ul style="list-style-type: none"> Tractament de 1L de pacients amb CPNM avançat, positiu per ALK, prèviament tractat. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat
Brigatinib	<ul style="list-style-type: none"> En monoteràpia, per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat, positiu per ALK, sense tractament previ amb ITK d'ALK. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat
	<ul style="list-style-type: none"> En monoteràpia, per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat, positiu per ALK, prèviament tractat amb crizotinib. 	<ul style="list-style-type: none"> NO finançat
Lorlatinib	<ul style="list-style-type: none"> 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"> Alectinib o ceritinib com a primer tractament. Crizotinib i almenys un altre ITK d'ALK. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat

9.3. Taula 3. Indicacions autoritzades i condicions de finançament dels ITK de ROS1

Fàrmac	Indicació	Condicions de finançament a l'Estat espanyol
Crizotinib	<ul style="list-style-type: none"> Tractament de pacients amb CPNM avançat, positiu per ROS1. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat
Entrectinib	<ul style="list-style-type: none"> En monoteràpia per al tractament de pacients CPNM avançat, positiu per ROS1 no tractat prèviament amb inhibidors de ROS1. 	<ul style="list-style-type: none"> NO finançat

9.4. Taula 4. Indicacions autoritzades i condicions de finançament en altres biomarcadors

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

Fàrmac	Indicació	Condicions de finançament
Trametinib	<ul style="list-style-type: none"> En combinació amb dabrafenib, per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat, amb mutació BRAF V600. 	<ul style="list-style-type: none"> NO finançat
Pralsetinib	<ul style="list-style-type: none"> Pel tractament del CPNM avançat, amb fusió del gen <i>RET</i> no tractats prèviament amb un inhibidor de RET. 	<ul style="list-style-type: none"> Pendent de preu i finançament
Selpercatinib	<ul style="list-style-type: none"> Pel tractament del CPNM avançat, amb fusió del gen <i>RET</i> després d'un tractament previ amb immunoteràpia i/o quimioteràpia basada en platí. 	<ul style="list-style-type: none"> Pendent de preu i finançament
Tepotinib	<ul style="list-style-type: none"> Pel tractament del CPNM avançat, que presenten alteracions que produeixen omissió de l'exó 14 del gen <i>MET</i> després d'un tractament previ amb immunoteràpia i/o quimioteràpia basada en platí. 	<ul style="list-style-type: none"> Pendent de preu i finançament
Capmatinib	<ul style="list-style-type: none"> Pel tractament del CPNM avançat, que presenten alteracions que produeixen omissió de l'exó 14 del gen <i>MET</i> després d'un tractament previ amb immunoteràpia i/o quimioteràpia basada en platí. 	<ul style="list-style-type: none"> Pendent de preu i finançament
Sotorasib	<ul style="list-style-type: none"> Pel tractament del CPNM avançat, amb mutació <i>KRAS</i> G12C i que hagin progressat després d'almenys una línia de tractament sistèmic prèvia. 	<ul style="list-style-type: none"> Pendent de preu i finançament

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"> 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) \geq 50% sense mutacions tumorals positives d'EGFR o ALK. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat
	<ul style="list-style-type: none"> 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. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançament restringit*
	<ul style="list-style-type: none"> En combinació amb carboplatí i paclitaxel o nab-paclitaxel, per al tractament de 1L del CPNM escatós metastàtic en adults. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançament restringit*
	<ul style="list-style-type: none"> En monoteràpia, per al tractament del CPNM localment avançat o metastàtic en adults els tumors dels quals expressin PD-L1 amb una TPS \geq 1% 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. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat
Atezolizumab	<ul style="list-style-type: none"> En combinació amb bevacizumab, paclitaxel i carboplatí, per al tractament de 1L de CPNM no escatós metastàtic en pacients adults. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançament restringit*
	<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"> NO finançat per a pacients amb mutacions d'EGFR o ALK

Fàrmac	Indicació	Condicions de finançament
	<ul style="list-style-type: none"> 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. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat
	<ul style="list-style-type: none"> 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. 	NO finançat
	<ul style="list-style-type: none"> 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) \geq 50% sense mutacions tumorals positives d'EGFR o ALK.[§] 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat
Nivolumab	<ul style="list-style-type: none"> En monoteràpia, per al tractament del CPNM localment avançat o metastàtic després de quimioteràpia prèvia, en adults. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat
	<ul style="list-style-type: none"> En combinació amb ipilimumab i 2 cicles de quimioteràpia basada en platí per al tractament de 1L del CPNM metastàtic en adults, els tumors dels quals no presentin mutacions d'EGFR o translocació ALK. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançament restringit*
Ipilimumab	<ul style="list-style-type: none"> En combinació amb nivolumab i 2 cicles de quimioteràpia basada en platí per al tractament de primera línia del CPNM metastàtic en adults, els tumors dels quals no presentin mutacions d'EGFR o translocació ALK. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançament restringit*
Cemiplimab	<ul style="list-style-type: none"> 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) \geq 50% sense mutacions tumorals positives d'EGFR, ALK o ROS1.[§] 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat

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

§ Atezolizumab i cemiplimab s'han finançat posteriorment al procés d'actualització de la Pauta d'harmonització.

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"> 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. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat
	<ul style="list-style-type: none"> 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. 	<ul style="list-style-type: none"> NO finançat
Ramucirumab	<ul style="list-style-type: none"> En combinació amb erlotinib, per al tractament en 1L de pacients adults amb CPNM metastàtic amb mutacions 	NO finançat

Fàrmac	Indicació	Condicions de finançament
	activadores d'EGFR. <ul style="list-style-type: none"> 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. 	<ul style="list-style-type: none"> NO finançat
Necitumumab	<ul style="list-style-type: none"> 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. 	<ul style="list-style-type: none"> No hi informació disponible sobre les condicions de preu i finançament
Nintedanib	<ul style="list-style-type: none"> 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. 	<ul style="list-style-type: none"> Finançat

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

Tumor primari (T)	
Tx	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
T0	No hi ha evidència de tumor primari
Tis	Carcinoma preinvasiu (<i>in situ</i>)
T1	Tumor amb una dimensió màxima ≤ 3 cm, envoltat del parènquima pulmonar o pleura visceral, en la broncoscòpia no envaeix el bronqui principal ^a
T1(mi)	Adenocarcinoma mínimament invasiu ^b
T1a	Tumor amb una dimensió màxima ≤ 1 cm ^a
T1b	Tumor amb una dimensió màxima > 1 cm, però ≤ 2 cm ^a
T1c	Tumor amb una dimensió màxima > 2 cm, però ≤ 3 cm ^a
T2	Tumor amb una dimensió màxima > 3 cm, però ≤ 5 cm, o ≥ 1 de les característiques següents ^c : <ul style="list-style-type: none"> – envaeix bronquis principals sense incloure la bifurcació de la tràquea – envaeix la pleura visceral – 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
T2a	Tumor amb una dimensió màxima > 3 cm, però ≤ 4 cm
T2b	Tumor amb una dimensió màxima > 4 cm, però ≤ 5 cm
T3	Tumor amb dimensió màxima > 5 cm, però ≤ 7 cm o amb ≥ 1 de les característiques següents: <ul style="list-style-type: none"> – envaeix directament la pleura parietal, paret toràtica (inclús el tumor del vèrtex pulmonar), nervi frènic o pericardi – tumor amb diversos focus del càncer en el mateix lòbul pulmonar
T4	Tumor amb una dimensió màxima > 7 cm o ≥ 1 de les característiques següents: <ul style="list-style-type: none"> – envaeix el diafragma, mediastí, cor, grans vasos, tràquea, nervi laringe recurrent, esòfag, carina o cos vertebral – tumor amb diversos focus del càncer en un altre lòbul pulmonar del mateix pulmó
Metàstasis als ganglis limfàtics regionals (N)	
Nx	No es poden avaluar els ganglis limfàtics regionals
N0	No s'objectiven metàstasis en els ganglis limfàtics regionals
N1	Metàstasis en els ganglis peribronquials o hilars ipsilaterals o invasió directa
N2	Metàstasis en els ganglis mediastínic ipsilaterals i/o en els ganglis subcarinals
N3	Metàstasis en els ganglis hilars o mediastínic contralaterals
	Metàstasis en els ganglis supraclaviculars
Metàstasis a distància (M)	
Mx	No es pot avaluar la presència de metàstasi a distància
M0	No s'objectiva metàstasi a distància
M1a	– Focus de càncer en el pulmó contralateral
	– Focus de càncer en la pleura o pericardi, o vessament pleural/pericardíac ^d
M1b	Metàstasis a distància (fora del tòrax) aïllades ^e
M1c	Metàstasis a distància (fora del tòrax) múltiples en un o diversos òrgans
^a La infreqüent disseminació superficial d'un tumor d'un bronqui principal) també es classifica com a T1a. ^b Adenocarcinoma solitari ≤ 3 cm, amb patró de creixement lepidic, amb infiltració ≤ 5 mm en qualsevol focus. ^c Un tumor T2 amb aquestes característiques es classifica com a T2a, si la seva dimensió màxima es ≤ 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 ≤ 5 cm. ^d 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. ^e 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
Incapaç de treballar. Capaç de viure a casa, atendre la majoria de les necessitats personals. Es necessita ajuda moderada	70		Capacitat de cuidar-se, però no de dur a terme activitats normals o treball actiu
	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
Incapaç de cuidar-se sense ajuda. Requereix atenció institucional o hospitalària. La malaltia pot estar progressant ràpidament	40	3	Invàlid, incapacitat, necessita cures i atencions especials. Enllitat més del 50% del dia
	30		Invàlid greu, greument incapacitat, tractament de suport
	20	4	Enllitat per complet, pacient molt greu, necessita hospitalització i tractament actiu
	10		Moribund
	0		Mort

Annex 4. Característiques de la immunoteràpia

Taula 1. Característiques de la immunoteràpia i la seva dosificació

	Pembrolizumab (Keytruda®)	Atezolizumab (Tecentriq®)	Nivolumab (Opdivo®)	Ipilimumab (Yervoy®)
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).	5 mg/ml concentrat per a perfusió, vials de 10 i 40 mL. (mannitol, sodi 23 mg per vial de 10 ml i 92 mg per vial de 40 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-1 i PD-2.	Inhibidor del CTLA-4
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. - <u>Règim combinat amb ipilimumab i QT</u> : - QT basada en platí els dos primers cicles - Nivolumab: 360 mg cada 3 setmanes, fins a progressió, intolerància o fins a 24 mesos en pacients sense progressió de la malaltia.	- <u>Règim combinat amb nivolumab i QT</u> : - QT basada en platí els dos primers cicles - Ipilimumab: 1 mg/kg cada 6 setmanes. El tractament s'ha de mantenir fins a progressió de la malaltia, intolerància o fins a 24 mesos en pacients sense progressió de la malaltia.
Ajustament 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.	No es disposa de recomanacions específiques per IR ni IH. No hi ha recomanacions específiques per IR greu ni per 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.	Perfusió endovenosa, durant 30 min. Primer s'ha d'administrar nivolumab, seguit d'ipilimumab i posteriorment, QT.
Metabolisme	Catabolisme inespecífic.	No descrit, principalment per catabolisme.	No descrit. Possiblement igual a la via de degradació de les IgG endògenes.	No descrit. Possiblement igual a la via de degradació de les IgG endògenes.
Altres comentaris	-	No es recomanen reduccions de dosi.	-	No es recomanen reduccions ni augmentos de dosi.

CTLA-4: Antigen 4 associat al limfòcit T citotòxic. 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 (EGFRm) 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®)	Brigatinib (Alunbrig®)
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)	Comprimits recoberts amb pel·lícula 30, 90 i 180 mg (Lactosa, carboximetilimidó sòdic)
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'oncogen ROS1, c-MET ITK de 1a generació	Inhibidor selectiu de la TK d'ALK i l'oncogen ROS1	Inhibidor selectiu de la TK d'ALK, l'oncogen ROS1 i IGF-1R
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)	90 mg /24 hores els primers 7 dies i després 180 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	No administrar una dosi addicional i la següent dosi s'ha de prendre a l'hora programada.
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	IH greu: 60 mg /24 hores durant els primers 7 dies i posteriorment, 120 mg /24 hores IR greu (FGe < 30 ml/min): 60 mg /24 hores durant els primers 7 dies i posteriorment, 120 mg /24 hores
Forma d'administració	Oral, amb aliments	Oral, amb aliments	Oral, amb o sense aliments	Oral, amb o sense aliments	Oral, amb o sense aliments
Metabolisme	CYP3A4	CYP3A, P-gP	CYP3A4/5	CYP3A4 y la UGT1A4	CYP2C8 i CYP3A4
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	Inhibeix la viabilitat <i>in vivo</i> i <i>in vitro</i> de cèl·lules que expressen mutacions de EML4-ALK associades amb la resistència als inhibidors de ALK, inclosos G1202R i L1196M.







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; IGF-1R: receptor 1 del factor insulínic de creixement; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal; P-gP: glicoproteïna P; qd: un cop al dia; RET: receptor amb activitat tirosina-cinasa codificat per l'oncogen reorganitzat durant la transfecció (RET); ROS1: oncogen c-ROS1; SNC: sistema nerviós central; TK: tirosina-cinasa; UGT: uridindifosfatglucuronidotransferasa; IGF-1R: receptor 1 del factor insulínic de creixement.

Es recomana consultar la fitxa tècnica (129–134) 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 QUINASA EGFR				
Antineoplàsic	Grup de fàrmacs que interaccionen	Informació de la interacció	Gravetat Lexicomp	Gravetat Drugs.com
GEFITINIB	<i>Inhibidors de la bomba de protons (IBP)</i>	Descens de les concentracions plasmàtiques de gefitinib (possible pèrdua d'eficàcia). Separar 12 hores la pressa en cas de ser necessari l'ús concomitant.		
	<i>Antiàcids i anti-H2</i>	Descens de les concentracions plasmàtiques de gefitinib (possible pèrdua d'eficàcia). Separar 6 hores la pressa en cas de ser necessari l'ús concomitant.		
	<i>Inductors forts CYP3A4</i>	Descens de les concentracions plasmàtiques de gefitinib (possible pèrdua d'eficàcia). Evitar associació. Si no es possible, considerar augmentar la dosi de gefitinib (màxim 500 mg/dia).		
	<i>Inhibidors forts CYP3A4</i>	Augment de les concentracions plasmàtiques de gefitinib (risc de reaccions adverses). Monitoritzar toxicitat de gefitinib.		
ERLOTINIB	<i>IBP</i>	Descens de les concentracions plasmàtiques d'erlotinib (possible pèrdua d'eficàcia). Evitar associació d'erlotinib amb IBP. Valorar alternatives terapèutiques (antiàcids o anti-H2 separats d'erlotinib).		
	<i>Antiàcids</i>	Descens de les concentracions plasmàtiques d'erlotinib (possible pèrdua d'eficàcia). Prendre l'antiàcid al menys 4 hores abans o 2 hores després d'erlotinib.		

	<i>Anti-H2</i>	Descens de les concentracions plasmàtiques d'erlotinib (possible pèrdua d'eficàcia). Prendre erlotinib 2 hores abans o 10 hores després de l'antagonista H2.		
	<i>Inductors forts CYP3A4</i>	Descens de les concentracions plasmàtiques d'erlotinib (possible pèrdua d'eficàcia). Evitar associació. Si no es possible, augmentar dosi d'erlotinib progressivament (màxim 450 mg/dia).		
	<i>Inhibidors forts CYP3A4</i>	Augment de les concentracions plasmàtiques d'erlotinib (risc de reaccions adverses). Evitar associació. Si no es possible, considerar reducció de la dosi d'erlotinib (en disminucions de 50 mg).		
	<i>Inductors CYP1A2</i>	Descens de les concentracions plasmàtiques d'erlotinib (possible pèrdua d'eficàcia). Increment del risc de toxicitat hepàtica. Evitar associació. Si no es possible, monitoritzar resposta i toxicitat.		
	<i>Inhibidors CYP1A2</i>	Augment de les concentracions plasmàtiques d'erlotinib. Precaució; considerar reducció de dosi d'erlotinib o interrupció temporal en cas de toxicitat.		
	<i>Anticoagulants</i>	Possible augment en el Ràtio Internacional Normalitzat (INR) (risc d'hemorràgies). Monitoritzar INR i ajustar dosi d'anticoagulant en conseqüència.		
AFATINIB	<i>Inductors de la glicoproteïna P (gp-P) i ABCB1</i>	Descens de les concentracions plasmàtiques d'afatinib. Evitar aquesta associació i en cas de no poder-se evitar augmentar la dosi d'afatinib en 10 mg.		
	<i>Inhibidors de la gp-P i ABCB1</i>	Augment de les concentracions plasmàtiques d'afatinib. Administrar l'inhibidor de la gp-P de manera fraccionada (separat 6-12h de la presa d'afatinib).		
OSIMERTINIB	<i>Immunosupressors</i>	Efecte additiu immunosupressor. Valorar benefici-risc.		
	<i>Inductors forts CYP3A4</i>	Descens de les concentracions plasmàtiques d'osimertinib (possible pèrdua d'eficàcia). Evitar l'ús concomitant. En cas de no poder-se evitar, considerar augmentar la dosi d'osimertinib a 160 mg.		
	<i>Substrats gp-P i/o ABC1.</i>	Osimertinib pot augmentar les concentracions dels substrats de la glicoproteïna P (risc de reaccions adverses). Monitoritzar toxicitat del substrat de gp-P.		
	<i>Fàrmacs que allarguen l'interval QT</i>	Efecte additiu de prolongació de l'interval QT. Evitar associació. Si es necessari l'ús concomitant, monitoritzar interval QT.		
DACOMITINIB	<i>IBP</i>	Descens de les concentracions plasmàtiques de dacomitinib (possible pèrdua d'eficàcia). Evitar associació amb IBP. Valorar alternatives terapèutiques (antiàcids o anti-H2 separats de dacomitinib).		

	<i>Anti-H2</i>	Descens de les concentracions plasmàtiques de dacomitinib (possible pèrdua d'eficàcia). Prendre dacomitinib 2 hores abans o 10 hores després de l'antagonista H2.		
	<i>Substrats CYP2D6</i>	Augment de les concentracions plasmàtiques del substrat de CYP2D6 (risc de reaccions adverses). Evitar associació. Si s'utilitza poden ser necessaris ajustaments de la dosi del substrat (consultar especificacions a fitxa tècnica del substrat).		
	<i>Substrats CYP2D6: tamoxifè</i>	Descens de les concentracions plasmàtiques del tamoxifè i/o dels seus metabòlits actius. Es recomana evitar l'ús concomitant quan sigui possible.		
INHIBIDORS DE LA TIROSINA QUINASA ALK				
<i>CRIZOTINIB</i>	<i>Inductors forts CYP3A4</i>	Descens de les concentracions plasmàtiques de crizotinib (possible pèrdua d'eficàcia). Evitar aquesta associació.		
	<i>Inhibidors forts CYP3A4</i>	Augment de les concentracions plasmàtiques de crizotinib (risc de reaccions adverses). Evitar aquesta associació.		
	<i>Substrats CYP3A4</i>	Augment de les concentracions plasmàtiques del substrat de CYP3A4 (risc de reaccions adverses). Evitar associació. Si no es possible, monitoritzar toxicitat i/o reduir dosi del substrat.		
	<i>Fàrmacs que allarguen l'interval QT</i>	Efecte additiu de prolongació de l'interval QT. Evitar associació. Si es necessari l'ús concomitant, monitoritzar interval QT.		
<i>CERITINIB</i>	<i>Inductors forts CYP3A4</i>	Descens de les concentracions plasmàtiques de ceritinib (possible pèrdua d'eficàcia). Evitar aquesta associació.		
	<i>Inhibidors forts CYP3A4</i>	Augment de les concentracions plasmàtiques de ceritinib (risc de reaccions adverses). Evitar aquesta associació. Si no es possible, reduir un terç aproximadament la dosi de ceritinib.		
	<i>Substrats CYP3A4</i>	Augment de les concentracions plasmàtiques del substrat de CYP3A4 (risc de reaccions adverses). Evitar associació. Si no es possible, monitoritzar toxicitat i/o reduir dosi del substrat.		
	<i>Fàrmacs que allarguen l'interval QT</i>	Efecte additiu de prolongació de l'interval QT. Evitar aquesta associació. Si es necessari l'ús concomitant, monitoritzar interval QT.		
<i>LORLATINIB</i>	<i>Inductors forts CYP3A4</i>	Descens de la concentració plasmàtica de lorlatinib (possible pèrdua d'eficàcia). Associació contraindicada.		
	<i>Inductors moderats</i>	Descens de la concentració plasmàtica de lorlatinib (possible pèrdua d'eficàcia). Evitar la associació.		

	<i>CYP3A4</i>			
	Inhibidors forts CYP3A4	Augment de les concentracions plasmàtiques de lorlatinib (risc de reaccions adverses). Considerar alternativa terapèutica. Si es necessari l'ús concomitant es recomana reduir 25 mg la dosi diària de lorlatinib.		
	Inhibidors moderats CYP3A4 (Fluconazol)	Augment de les concentracions plasmàtiques de lorlatinib (risc de reaccions adverses). Considerar alternativa terapèutica. Si es necessari l'ús concomitant es recomana reduir 25 mg la dosi diària de lorlatinib.		
	Substrats CYP3A4	Lorlatinib (inductor moderat del CYP3A4) pot reduir les concentracions plasmàtiques dels substrats de CYP3A4). Precaució. Poden ser necessaris ajustos de la dosi de substrat i/o monitorització.		
	Substrats glicoproteïna P i ABCB1	Lorlatinib (inductor moderat de glicoproteïna P) pot reduir la concentració plasmàtica dels substrats de gp-P). Precaució. Poden ser necessaris ajustos de la dosi de substrat i/o monitorització.		
BRIGATINIB	Inductors forts CYP3A4	Descens de les concentracions plasmàtiques de brigatinib (possible pèrdua d'eficàcia). Evitar associació. Si no es possible, monitoritzar eficàcia de brigatinib.		
	Inductors moderats CYP3A4	Descens de les concentracions plasmàtiques de brigatinib (possible pèrdua d'eficàcia). Evitar associació. Si no es possible, valorar augmentar 30 mg la dosi diària de brigatinib.		
	Inhibidors forts CYP3A4	Augment de les concentracions plasmàtiques de brigatinib (risc de reaccions adverses). Evitar associació. Si no es possible, reduir un 50% la dosi diària de brigatinib.		
	Inhibidors moderats CYP3A4	Augment de les concentracions plasmàtiques de brigatinib (risc de reaccions adverses). Evitar associació. Si no es possible, reduir un 40% la dosi diària de brigatinib.		
	Substrats CYP3A4	Brigatinib (inductor CYP3A4) pot reduir la concentració plasmàtica dels substrats de CYP3A4. Evitar associació. Si no es possible, monitoritzar eficàcia i valorar ajust de dosi del substrat.		
	Estrògens i progestàgens	Brigatinib pot reduir la concentració plasmàtica dels anticonceptius hormonal. Les dones amb potencial reproductiu haurien d'utilitzar un mètode anticonceptiu alternatiu.		

	<i>Agents causants de bradicàrdia</i>	Brigatinib pot potenciar la bradicàrdia dels agents causants de bradicàrdia. Evitar associació. Si no es possible, monitoritzar la freqüència cardíaca i tensió arterial.		
ALTRES FÀRMACS ANTINEOPLÀSICS ORALS				
<i>NINTEDANIB</i>	<i>Anticoagulants</i>	Nintedanib pot potenciar l'efecte dels anticoagulants, amb augment del risc d'hemorràgia. Monitoritzar signes i símptomes d'hemorràgia.		
	<i>Inductors CYP3A4 i gp-P</i>	Descens de la concentració plasmàtica de nintedanib (possible pèrdua d'eficàcia). Evitar l'ús concomitant. Valorar la selecció d'un medicament alternatiu.		
	<i>Inhibidors CYP3A4 i gp-P</i>	Augment de la concentració plasmàtica de nintedanib. Vigilar tolerància a nintedanib. Si es necessari, reduir la dosi.		
<i>VINORELBINA</i>	<i>Immunosupressors</i>	Efecte additiu immunosupressor. Valorar benefici-risc.		
	<i>Inductors forts CYP3A4</i>	Descens de la concentració plasmàtica de vinorelbina. Vigilar resposta terapèutica a vinorelbina.		
	<i>Inhibidors forts CYP3A4</i>	Augment de la concentració plasmàtica de vinorelbina. Vigilar toxicitat de vinorelbina.		
FÀRMACS ANTINEOPLÀSICS ENDOVENOSOS				
<i>PLATINS</i> <i>GEMCITABINA</i> <i>PEMETREXED</i> <i>TAXANS</i>	<i>Immunosupressors</i>	Efecte additiu immunosupressor. Valorar benefici-risc.		
<i>PEMETREXED</i>	<i>AINEs: ibuprofè</i>	Augment de la concentració plasmàtica de pemetrexed. Monitoritzar el possible augment de la toxicitat de pemetrexed. En pacients amb insuficiència renal lleu-moderada cal suspendre l'administració d'ibuprofè els dos dies previs a pemetrexed i els dos dies següents.		
<i>PACLITAXEL</i>	<i>Inductors forts CYP3A4</i>	Descens de la concentració plasmàtica de paclitaxel (possible pèrdua d'eficàcia). Associació no recomanada. Considerar alternativa terapèutica.		
	<i>Inhibidors forts</i>	Augment de la concentració plasmàtica de paclitaxel (risc de reaccions adverses). Associació no recomanada. Considerar alternativa terapèutica. Si no és possible, monitoritzar la toxicitat de paclitaxel i		

	<i>CYP3A4</i>	ajustar dosi si es requereix.		
	<i>Altres antineoplàstics: DOXORRUBICINA</i>	Paclitaxel pot reduir el metabolisme de la doxorubicina (risc de reaccions adverses). Associació no recomanada. Si es requereix l'ús concomitant, administrar la doxorubicina abans de paclitaxel i monitoritzar la toxicitat.		
	<i>Altres antineoplàstics: PLATINS</i>	Els derivats de platí poden potenciar l'efecte mielosupressor dels derivats de taxà. Administrar derivats de taxà abans que derivats de platí quan s'administren com a infusions seqüencials per limitar la toxicitat.		
DOCETAXEL	<i>Inductors forts CYP3A4</i>	Descens de la concentració plasmàtica de docetaxel (possible pèrdua d'eficàcia). Associació no recomanada. Considerar alternativa terapèutica.		
	<i>Inhibidors forts CYP3A4</i>	Augment de la concentració plasmàtica de docetaxel (risc de reaccions adverses). Associació no recomanada. Considerar alternativa terapèutica. Si no és possible, monitoritzar la toxicitat de docetaxel i ajustar la dosi si es requereix.		
	<i>Inhibidors CYP3A4 i gp-P</i>	Dronedarona i amiodarona poden augmentar la concentració plasmàtica de docetaxel (risc de reaccions adverses). Evitar aquesta associació. Si no és possible, monitoritzar la toxicitat de docetaxel i ajustar la dosi si es requereix.		
	<i>Altres antineoplàstics: PLATINS</i>	Els derivats de platí poden potenciar l'efecte mielosupressor dels derivats de taxà. Administrar derivats de taxà abans que derivats de platí quan s'administren com a infusions seqüencials per limitar la toxicitat.		
ANTICOSSOS MONOCLONALS				
NIVOLUMAB	<i>Immunosupressors</i>	Efecte additiu immunosupressor. Valorar benefici-risc.		
IPILIMUMAB	<i>Vemurafenib</i>	Ipilimumab pot potenciar l'efecte hepatotòxic de vemurafenib. Considerar alternatives. L'ús d'aquesta combinació només s'ha de dur a terme amb un seguiment estret de la funció hepàtica.		
PEMBROLIZUMAB	<i>Talidomida i anàlegs</i>	Pembrolizumab pot potenciar la toxicitat de talidomida i els seus anàlegs. Evitar l'ús concomitant. S'ha observat un augment de la toxicitat de talidomida i de la mortalitat en pacients amb mieloma múltiple.		
BEVACIZUMAB	<i>Sunitinib</i>	Augment de la toxicitat de bevacizumab. Sunitinib pot augmentar el risc d'anèmia hemolítica microangiopàtica i pot potenciar l'augment de la pressió arterial. No es recomana l'ús concomitant.		

	Immunosupressors	Efecte additiu immunosupressor. Valorar benefici-riesc.		
	Antraciclins	Bevacizumab pot augmentar l'efecte cardiotòxic de les antraciclins. 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
4. Drugs.com Interactions Checker. https://www.drugs.com/drug_interactions.html
5. Micromedex.
https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/3B4F8D/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/96798B/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.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
- Eruptió cutània, rash, dermatitis aceniforme
- Augment paràmetres hepàtics (AST, ALT, bilirubina,)
- 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 gastrointestinals 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, BRIGATINIB, 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, bilirubina total) i renal i enzims pancreàtics (brigatinib, lorlatinib)
- ✓ 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
- **Brigatinib:** linfopenia, neutropènia, hipertensió, augment de CPK, miàlgia, augment de lipasa i amilasa, pancreatitis, neuropatia perifèrica
- **Ceritinib:** pancreatitis, prolongació QT, hiperglucèmia, neuropatia perifèrica
- **Crizotinib:** neutropènia, prolongació QT, neuropatia
- **Lorlatinib:** hipercolesterolèmia, hipertrigliceridèmia, 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 enzims pancreàtics periòdicament (lorlatinib, brigatinib). Realitzar controls analítics de glucosa periòdicament.
 - Monitorar la funció renal i CPK (alectinib i brigatinib)
 - 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, brigatinib, QTc)
 - Monitoratge cardíac (FEVE) en pacients que desenvolupin signes/síntomes cardíacs durant el tractament (lorlatinib).
 - Control regular de la pressió arterial i instaurar tractament antihipertensiu en cas necessari (brigatinib)
 - 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, metastasi 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

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 anti - PD1/ PD-L1 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:**

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Nàusees i diarrea • Anèmia • Fatiga • Tos i dispnea • Disminució de la gana • Dolor articular i musculoesquelètic. • Erupció cutània i prurit • Edema | <ul style="list-style-type: none"> • Desordres del sistema immune: <ul style="list-style-type: none"> • Endocrines: alteracions hormonals (hipo- i hipertiroïdisme, insuficiència suprarenal, hipòfisis, diabetis mel·liuts....). • 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 infusionals.
 - 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

IMMUNOTERÀPIA anti CTLA - 4 IPIILIMUMAB

A recordar abans d'iniciar el tractament immunoteràpic:

- ✓ Analítica basal amb hemograma, funció hepàtica, renal, tiroïdal i electròlits.
- ✓ 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
- ✓ Dietes amb baix contingut de sodi.

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, vòmits i diarrea
- Anèmia, trombocitopènia, leucopènia, limfopènia i neutropènia.
- Fatiga
- Disminució de la gana
- Erupció cutània i prurit
- Desordres del sistema immune:
 - Endocrines: alteracions hormonals (alteracions hormonals (hipo- i hipertiroidisme, insuficiència suprarenal,
 - hipòfisis, diabetis mellitus...).
 - Gastrointestinals: colitis.
 - Neuropaties: síndrome de Guillain-Barré, miastènia gravis, neuropatia motora perifèrica.
 - Renals: nefritis.
 - Respiratòries: pneumonitis.
 - Cutànies: erupció cutània
 - Elevació de transaminases.
 - Elevació fosfatasa alcalina
 - Elevació creatinina
 - Elevació lipasa i amilasa
 - Trastorns hidroelectrolítics

- Fer el **seguiment dels efectes adversos** i realitzar els controls següents:
 - Realitzar **controls analítics**, monitoritzar la funció tiroïdal, renal, hepàtica, i els electròlits.
 - Monitorització de l'aparició de signes/síntomes relacionats amb reaccions immunomediades.
 - Monitorització de l'aparició de signes/síntomes relacionats amb reaccions cardíques i pulmonars.
- Tenir especial **precaució** en els casos següents:
 - Pacients amb dietes amb baix contingut amb sodi.
 - Reaccions infusionals.
 - 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:

- Cada mil·lilitre de medicament conté 23mg de sodi.

*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 dependent, EA limitant)
- Neuropatia perifèrica*
- Nàusees i vòmits

- Insuficiència renal*
 - Alteracions paràmetres hepàtics
 - Alteracions hidroelectrolítiques (hipoCa, hipoMg*, HipoNa, hipoK)
 - Ototoxicitat*
- *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, antihistamítics, 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 diuresi 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/m².
 - 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 / mm³
- 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 pacients 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 | • Alopecia |
| • Nàusees, mucositis, diarrea, estrenyiment | • Retenció de líquids |
| • Elevació transaminases | • Dispnea lleu i de curta durada |
| • Erupció cutània, prurit | • 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, taquipnea, 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
- ✓ Recomana 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/mm³; plaquetes < 100.000 cèl/mm³; Bilirubina > 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 incloent 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./mm³; infecció greu actual o recent, plaquetes < 100.000 cèl./mm³
- 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 hámster 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"> •Nàusees/vòmits, diarrea •Neutropènia i neutropènia febril, trombopenia, leucopenia •Problemes de cicatrització •Reaccions hipersensibilitat | <ul style="list-style-type: none"> •Proteïnúria •Hemorràgia, trombotosi arterial, trombotosi venosa, insuficiència cardíaca congestiva, cardiomiopatia •Hipertensió arterial •Neuropatia sensorial perifèrica |
|---|---|

- 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 incloguin 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 2020. *Ann Oncol*. 2020;29(September):iv192-iv237.
3. Versión 3.2022. Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. [cited 2022 Mar 29]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
4. ICOPraxis para el tratamiento médico del cáncer de pulmón de célula no pequeña. 2ª edición: noviembre 2016. 1395;
5. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2021 [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 29]. Available from: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
6. Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de pulmón - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 7]. p. 2 pant. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon?start=1>
7. 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.
8. 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).
9. 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. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00359-2016>
10. 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.
11. 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 [cited 2020 Apr 29];49(7):1126–32. Available from: <http://oncoarray.dartmouth.edu>
12. American Cancer Society. Acerca del cáncer de pulmón. 2019 [cited 2020 Oct 21];1–14. Available from: [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\)](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))
13. Salvatierra Velázquez A, Casado PM, Fuentes GC, Guamán HD. Cáncer de pulmón. Estadificación. Tratamiento quirúrgico [Internet]. [cited 2020 Jun 8]. Available from: https://www.neumosur.net/files/publicaciones/ebook/51-CANCER-Neumologia-3_ed.pdf
14. 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 §. [cited 2020 Apr 29]; Available from: www.elsevier.com/locate/ejcts
15. 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.
 16. 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.
 17. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature* [Internet]. 2018;553(7689):446–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature25183>
 18. Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. Non-Small Cell Lung. 2020;
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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 [cited 2020 Jun 7]; Available from: <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.
 23. (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.
 24. 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. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00026-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00026-1)
 25. Friedlaender A, Subbiah V, Russo A, Banna GL, Malapelle U, Rolfo C, et al. EGFR and HER2 exon 20 insertions in solid tumours: from biology to treatment. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(1):51–69.
 26. 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.
27. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Alecensa® (alectinib).EMA/H/C 004164/II/0001. Londres (Regne Unit): European Medicines Agency (EMA);octubre. 2017.
 28. 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.
 29. 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. [cited 2020 May 6]; Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1515281112
 30. 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.
 31. 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.
 32. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1974–82.
 33. 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. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.08.005>
 34. 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 [cited 2020 Jul 24];369(1):1689–99. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10153PembroNSQ-NSCLC_FnRec_approvedbyChair_Post_NOREDACT_31May2019_final.pdf
 35. 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. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.04.014>
 36. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252–64.
 37. 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]. [cited 2020 Apr 29];26:4617–25. Available from: www.jco.org
 38. D'Addario G, Pintilie M, Leighl 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.

39. 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.
40. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR Alecensa® (alectinib).EMA/197343/2017. London (United Kingdom: European Medicines Agency (EMA). Vol. 44. 2016.
41. Català de la Salut S. Determinacions del perfil genètic de tumors sòlids de l'adult.
42. 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.
43. Lung NC, Collaborative C. Group-2010-The_Cochrane_Library 21. 2012;(5).
44. 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.
45. 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.
46. 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. Available from: https://academic.oup.com/annonc/article/29/Supplement_4/iv192/5115264
47. 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).
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.

53. 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).
54. 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.
55. 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.
56. (CAMH) CA de la MH de DAPHF. Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria sobre nintedanib en combinació amb docetaxel per al tractament de pacients adults amb càncer de pulmó no microcític localment avançat, metastàtic o localmen. [cited 2020 Nov 11]; Available from: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/nintedanib-CPNM/dictamen-PHMHDA-nintedanib-CPNM.pdf
57. 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. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1978-1>
58. 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 pembrolizumab en el tractament en primera línia del càncer de pulmó no microcític metastàtic en adults amb . 2018;1–6.
59. 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.
60. CatSalut. Informe tècnic CAMH Pembrolizumab Càncer de pulmó no microcític 1a línia [Internet]. [cited 2020 Oct 21]. Available from: www.catsalut.gencat.cat
61. 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*. 2018 May 31;378(22):2078–92.
62. 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).
63. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):198–211.
64. 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.

65. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1657–69.
66. CatSalut. Nivolumab Indicació avaluada: Tractament de pacients adults amb càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic, després de quimioteràpia prèvia.
67. CatSalut. Informe tècnic CAMH Pembrolizumab Càncer de pulmó no microcític 2a línia [Internet]. [cited 2020 Oct 21]. Available from: www.catsalut.gencat.cat
68. CatSalut. Informe tècnic CAMH Atezolizumab Càncer de pulmó no microcític 2a línia [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 21]. Available from: www.gencat.cat/catsalut
69. 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.
70. 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.
71. 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 nivolumab en el tractament de pacients adults amb càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic. 2018;1–5.
72. 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 [cited 2020 Oct 21];15:143. Available from: www.thelancet.com/oncology
73. CAMHDA. Erlotinib, Gefitinib i Afatinib [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 21]. Available from: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_mhda/informes/afatinib/informe_afatinib.pdf
74. 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. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-2045\(17\)30608-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-2045(17)30608-3)
75. 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. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv593>

76. 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.
77. 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.
78. 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 [cited 2020 Oct 21];145:1569–79. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02862-x>
79. 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.
80. Passaro A, Mok T, Peters S, Popat S, Ahn MJ, de Marinis F. Recent Advances on the Role of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the Management of NSCLC With Uncommon, Non Exon 20 Insertions, EGFR Mutations. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2021;16(5):764–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.12.002>
81. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Rybrevant®. (amivantamab) EMEA/H/C/005454/0000. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA). Ema. 2011;44(September):0–88.
82. 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 [cited 2019 Feb 1];29(6):1409–16. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L623320362%0Ahttp://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy121>
83. 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. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1704795>
84. 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.
85. 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. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1214886>
86. Shaw AT, Kim TM, Crinò 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.
87. 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.
88. 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]. 2018 Dec [cited 2019 Feb 1];19(12):1654–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518306491>
 89. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;NEJMoa1810171. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1810171>
 90. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JCH, Han J-Y, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2021;1–18. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.035>
 91. (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 [cited 2020 Apr 30]; Available from: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa->
 92. CatSalut. Informe tècnic CAMH Alectinib, ceritinib i crizotinib Càncer de pulmó no microcític ALK+.
 93. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer . *N Engl J Med*. 2018;379(21):2027–39.
 94. 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]. 2017 Dec [cited 2019 Feb 1];18(12):1590–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517306800>
 95. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3592–603.
 96. FICHA TECNICA LORVIQUA 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA [Internet]. [cited 2021 Feb 3]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1191355002/FT_1191355002.html
 97. 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;
 98. ICOPraxis para el tratamiento médico del cáncer de pulmón de célula no pequeña. *Anim Genet* [Internet]. 2008;39(5):561–3. Available from: http://ico.gencat.cat/ca/professionals/guies_i_protocols/
 99. 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.
100. Komagata H, Yoneda S. Lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2004;31(10):1609–13.
 101. 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).
 102. Gaertner J, Wolf J, Voltz R. Early palliative care for patients with metastatic cancer. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(4):357–62.
 103. 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. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2017.11.012>
 104. Bhattacharya P, Dessain SK, Evans TL. Palliative Care in Lung Cancer: When to Start. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(11):1–7.
 105. 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.
 106. 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.
 107. 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).
 108. 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.
 109. 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.
 110. Santos FN, Cruz MRS, Riera R. Chemotherapy for non-small cell lung cancer in the elderly population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(3).
 111. 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.
 112. 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.
 113. 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.
114. 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.
 115. 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.
 116. 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. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.03.010>
 117. 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.
 118. CAEIP- Catsalut. Guia I Recomanacions Per a La Realització I Presentació D' Avaluacions Econòmiques I Anàlisis D' Impacte Pressupostari De Medicaments. 2014 [cited 2020 Nov 12];0–101. Available from: www.catsalut.cat
 119. J. Puig-Junoy, V. Ortún-Rubio, J.L. Pinto-Prades. Los costes en la evaluación económica de tecnologías sanitarias [Internet]. *Atención Primaria*. Vol. 27. Núm. 3. 28 de febrero 2001. 2001 [cited 2022 Mar 30]. Available from: <http://www.econ.upf.edu/~ortun/publicacions/paper311.pdf>
 120. Holdford DA. *Pharmacoeconomics: From Theory to Practice*. Vol. 74, *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2010.
 121. *Tecnologies de la informació i portal d'aplicacions*. CatSalut. Servei Català de la Salut [Internet]. [cited 2020 Nov 12]. Available from: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/portal-aplicacions/>
 122. CatSalut. Servei Català de la Salut. CIM-10-MC/SCP. CatSalut. Servei Català de la Salut. *Classificació Internacional de Malalties*. 10a revisió. Modificació clínica [Internet]. [cited 2022 May 5]. Available from: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/registres-catalegs/catalegs/diagnostics-procediments/cim-10-mc-scp/>
 123. WHOCC - Structure and principles [Internet]. [cited 2022 Mar 30]. Available from: https://www.whooc.no/atc/structure_and_principles/
 124. 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.
 125. 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.

126. Guarga L, Ameijide A, Marcos-Gragera R, Carulla M, Delgadillo J, Borràs JM, et al. Trends in lung cancer incidence by age, sex and histology from 2012 to 2025 in Catalonia (Spain). *Sci Rep*. 2021 Dec;11(1):23274.
127. Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2011;11(1):139. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-139>
128. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2012;12(1):9. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-9>
129. CHMP. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO - Alectinib [Internet]. [cited 2018 Oct 25]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216136901/anx_136901_es.pdf
130. CHMP. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO - Brigatinib [Internet]. [cited 2019 Feb 1]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_es.pdf
131. CHMP. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO - Ceritinib [Internet]. [cited 2019 Mar 25]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/115999001/FT_115999001.html.pdf
132. Roche Pharma AG. Anexo I Ficha técnica o Resumen de las características del producto - Crizotinib [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 25]. p. 195. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180118139829/anx_139829_es.pdf
133. Agencia Europea de Medicamentos. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto LORVIQUA [Internet]. Agencia Europea de Medicamentos. 2018 [cited 2020 May 4]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caelyx-epar-product-information_es.pdf
134. EmaEuropa. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto - Brigatinib. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2014 [cited 2022 Feb 2];1–33. Available from: [ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140211130850/anx_130850_es.pdf)
135. CatSalut. Text consolidat de la Instrucció 03/2021, Implantació del Programa d'oncologia de precisió en el sistema sanitari públic de Catalunya. 2021;1–10. Available from: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/normatives_instruccions/2021/instruccio-03-21-text-consolidat.pdf