

# **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 3.0 ( 10 de novembre de 2023)

Substitueix la versió 2 del 30 de juny de 2022

## 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

**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 de Prestacions Farmacèutiques de la Gerència del Medicament 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. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Gerència del Medicament del CatSalut

**Laura Guarga.** Farmacèutica. Divisió de Prestacions Farmacèutiques de la Gerència del Medicament del CatSalut

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

**Paula Maté.** Farmacèutica. 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 3.0. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2023.**

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

#### Alguns drets reservats

© 2023, 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 2023.....	12
3. Càncer de pulmó no microcític.....	13
3.1. Biomarcadors en el CPNM .....	15
3.1.1. Mutació <i>EGFR</i> .....	16
3.1.2. Translocacions d' <i>ALK</i> .....	16
3.1.3. Reordenament de <i>ROS1</i> .....	16
3.1.4. Mutació d'omissió de <i>METex14</i> .....	17
3.1.5. Expressió de PD-L1.....	17
4. Objectius generals del tractament del CPNM metastàtic .....	17
5. Opcions terapèutiques del CPNM metastàtic .....	18
<b>5.1. Consideracions generals del tractament farmacològic.....</b>	<b>19</b>
<b>5.2. Tractament farmacològic del CPNM sense diana accionable .....</b>	<b>20</b>
<b>5.2.1. Tractament de pacients amb CPNM no escatós .....</b>	<b>23</b>
<b>5.2.2. Tractament de pacients amb CPNM escatós .....</b>	<b>27</b>
<b>5.3. Tractament farmacològic del CPNM amb diana accionable .....</b>	<b>28</b>
<b>5.3.1. Tractament de pacients amb CPNM metastàtic amb mutació <i>EGFR</i> .....</b>	<b>29</b>
<b>5.3.2. Tractament de pacients amb CPNM metastàtic <i>ALK</i> positiu .....</b>	<b>33</b>
<b>5.3.3. Tractament de pacients amb CPNM metastàtic <i>ROS1</i> positiu .....</b>	<b>36</b>
<b>5.3.4. Tractament de pacients amb CPNM metastàtic amb mutació d'omissió de <i>METex14</i>.....</b>	<b>37</b>
5.4. Poblacions vulnerables .....	39
6. Algorisme de tractament farmacològic del CPNM sense diana accionable .....	43
7. Algorisme de tractament farmacològic del CPNM amb diana accionable.....	45
8. Àrea econòmica.....	49
<b>Tractament de pacients amb CPNM metastàtic escatós i no escatós i PD-L1 <math>\geq</math>50% ..</b>	<b>49</b>

Tractament de pacients amb CPNM metastàtic escatós i no escatós amb PD-L1 <50% o desconegut .....	50
Tractament de pacients amb CPNM metastàtic amb mutació <i>EGFR</i> .....	51
Tractament de pacients amb CPNM metastàtic amb reordenaments d' <i>ALK</i> .....	52
Tractament de pacients amb CPNM metastàtic amb reordenaments de <i>ROS1</i> .....	53
Tractament de pacients amb CPNM metastàtic amb mutació d'omissió <i>METex14</i> ..	54
8.1. Limitacions de la relació cost i eficàcia del tractament .....	54
9. Informació per als pacients .....	55
Annexos .....	59
Annex 1. Indicacions autoritzades i condicions de finançament .....	59
<b>Taula 1. Indicacions autoritzades i condicions de finançament dels ITK d'EGFR i d'altres fàrmacs dirigits a aquesta diana .....</b>	<b>59</b>
<b>Taula 2. Indicacions autoritzades i condicions de finançament dels ITK d'ALK.....</b>	<b>60</b>
<b>Taula 3. Indicacions autoritzades i condicions de finançament dels ITK de ROS1 .....</b>	<b>60</b>
<b>Taula 4. Indicacions autoritzades i condicions de finançament dels ITK de MET .....</b>	<b>61</b>
<b>Taula 5. Indicacions autoritzades i condicions de finançament en altres biomarcadors .....</b>	<b>61</b>
<b>Taula 6. Indicacions autoritzades i condicions de finançament de la immunoteràpia sola o combinada .....</b>	<b>61</b>
<b>Taula 7. Indicacions autoritzades i condicions de finançament de fàrmacs dirigits contra factors de creixement diversos .....</b>	<b>63</b>
Annex 2. Classificació TNM del càncer de pulmó no microcític 8a edició.....	64
Annex 3. Escales de valoració de l'estat funcional del pacient .....	65
Annex 4. Característiques de la immunoteràpia .....	66
Annex 5. Característiques dels inhibidors de la tirosina-cinasa d'EGFR .....	68
Annex 6. Característiques dels inhibidors de la tirosina-cinasa d'ALK .....	69
Annex 7. Característiques dels inhibidors de la tirosina-cinasa de MET .....	70
Annex 8. Interaccions farmacològiques .....	71
Annex 9. Consideracions dels tractaments farmacològics .....	79
Bibliografia.....	93

## 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
MET	receptor del factor de transició epitelial-mesenquimal
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 i de mal pronòstic, amb el tractament adequat la supervivència d'alguns pacients pot ser perllongada. 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.
- En general 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), i que siguin candidats a tractament oncològic actiu per tal d'individualitzar el tractament.
- Els biomarcadors per als quals es disposa actualment de tractament dirigit finançat són els EGFR, ALK, ROS1 i MET. Els biomarcadors EGFR, ALK i ROS1 són més freqüents en els pacients amb CPNM amb histologia d'adenocarcinoma, no fumadors o amb baix consum de tabac (< 15 paquets - any), i normalment no se solen trobar de forma concomitant. El biomarcador MET és més freqüent en pacients de major edat i història de tabaquisme.
- Els punts de control immunològic que han esdevingut dianes terapèutiques i pels quals actualment es disposa de tractament finançat dirigit 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 amb CPNM en estadi metastàtic i amb ECOG PS 0-2.

## Tractament del CPNM metastàtic sense dianes accionables

- El tractament del CPNM sense alteracions moleculars es basa en l'administració d'immunoteràpia, d'immunoteràpia combinada amb quimioteràpia i de quimioteràpia basada en doblats 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 els tumors dels quals tenen una elevada expressió de PD-L1 ( $\geq 50\%$ ) i independentment de la histologia, els tractaments d'elecció són pembrolizumab, cemiplimab o atezolizumab en monoteràpia. En pacients els tumors dels quals expressen PD-L1  $< 50\%$  o desconegut, les opcions de tractament depenen de la histologia. Per a la histologia no escatosa, els tractaments preferents són els règims de quimioteràpia basada en platí combinats amb immunoteràpia (pembrolizumab o nivolumab més ipilimumab), o immunoteràpia amb un antiangiogènec (atezolizumab més bevacizumab). Per a la histologia escatosa, el tractament preferent consisteix en règims de quimioteràpia basada en platí combinats amb immunoteràpia (pembrolizumab).
- Per als pacients no candidats a immunoteràpia, el tractament d'elecció segueix sent la quimioteràpia basada en doblats de platí. El cisplatí és d'elecció i el carboplatí es reserva per a pacients amb un ECOG PS 2, d'edat avançada, amb insuficiència renal, deshidratació, neuropatia o deteriorament auditiu.
- Els esquemes de quimioteràpia que contenen pemetrexed són els d'elecció en la 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 CPNM i mutació d'omissió a l'exó 14 del gen *MET* (METex14), el tractament amb ITK de MET és l'opció preferent com a tractament de segona línia.
- 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 alectinib, brigatinib (ITK de segona generació) i lorlatinib (ITK de tercera generació). 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 els pacients amb mutació d'omissió de *MET*ex14 el tractament de primera línia segueix les recomanacions de tractament segons histologia i expressió de PD-L1. En segona línia, es considera d'elecció el tractament amb capmatinib i tepotinib.
- En cas d'oligoprogressió amb manteniment de benefici clínic, es valorarà la possibilitat de realitzar tractament local i mantenir el tractament amb l'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.

**Poblacions vulnerables** estat funcional ECOG PS > 2 i els pacients que més es poden beneficiar de l'atenció pal·liat

Les poblacions vulnerables inclouen els pacients d'edat avançada, l'esiva.

- 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.
- En pacients d'edat avançada, el tractament amb immunoteràpia i amb tractaments dirigits s'ha de considerar d'acord a 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 amb ECOG PS 3-4 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.

### Àrea econòmica

- Per el tractament del CPNM metastàtic sense alteracions moleculars:
  - o En tumors amb expressió de PD-L1  $\geq 50\%$ , es determina un cost anual similar per a tots els esquemes d'immunoteràpia, tant de primera línia com de línies posteriors. No obstant, la supervivència global (SG) presenta una elevada variabilitat i les principals diferències s'observen entre els tractaments de primera i de segona línia.

- En tumors amb expressió de PD-L1 <50%, s'observen diferències en el cost anual, tant en els tractaments de primera línia dirigits a histologia escatosa i no escatosa com en els tractaments de segona línia. Aquestes diferències principalment estan associades als diferents esquemes de quimioteràpia o quimioteràpia i antiangiogènica que van en combinació amb la immunoteràpia de primera línia. També s'observa variabilitat en la SG, destacable entre els tractaments de primera i de segona línia.
- Per el tractament del CPNM metastàtic amb alteracions moleculars d'*EGFR*, *ALK*, *ROS1* o *MET*:
- En els tumors amb mutacions d'*EGFR*, el cost anual de l'ITK de 3a generació és major que la resta dels ITK. Actualment hi ha comercialitzats medicaments genèrics per els dos ITKs de 1a generació i representen els fàrmacs de menor cost. La SG mostra diferències no necessàriament relacionades amb la línia de tractament.
  - En els tumors amb translocació d'*ALK*, s'observen diferències en el cost anual, tant en els ITK de 1a i 2a generació com en els de 3a generació. S'observen diferències destacables en la SG dels tractaments de primera i de segona línia.
  - En els tumors amb translocació de *ROS-1*, únicament hi ha un tractament dirigit finançat.
  - En els tumors amb mutació en *METex14*, el cost anual dels ITK disponibles actualment són iguals. Es mostren diferències en la SG estimada de cada ITK.

## 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 (QT) 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)
3. Guia americana de la Xarxa Nacional Integral del Càncer (*National Comprehensive Cancer Network* NCCN) (4)

#### 4. ICOPraxi de l'Institut Català d'Oncologia (5)

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 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. Així mateix, també es complementa amb un document que descriu l'impacte econòmic retrospectiu i prospectiu dels tractaments farmacològics inclosos.

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 2023

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 2023 són:

- 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 amb reordenaments d'ALK positiu (apartat 5.3.2) i l'algorisme de tractament del CPNM metastàtic amb diana accionable ALK (apartat 7).
- Introducció de la nova diana terapèutica (apartat 3.1.4) per al tractament de pacients amb CPNM metastàtic amb mutació d'omissió de METex14 (apartat 5.3.4) i la introducció de l'algorisme del tractament del CPNM metastàtic amb diana accionable MET (apartat 7).
- L'actualització de la informació de l'àrea econòmica amb la descripció de la relació cost-eficàcia de cada tractament d'acord als nous algorismes i nous preus finançats (PVL) dels medicaments (apartat 8).
- L'actualització dels annexos 1, 4, 7, 8 i 9 atesa la incorporació de nous fàrmacs i indicacions (cemiplimab, atezolizumab, lorlatinib, capmatinib i tepotinib).

### 3. Càncer de pulmó no microcític

El càncer de pulmó (CP) és un dels cinc càncers més freqüentment diagnosticats a Europa (6). A Espanya, la incidència de CP per a l'any 2023 s'estima en 31.282 nous casos, dels quals un 29% seran dones. (7) El CP continua sent la primera causa de mort per càncer a Espanya en els dos sexes amb una supervivència relativa als 5 anys del 17%. (7)

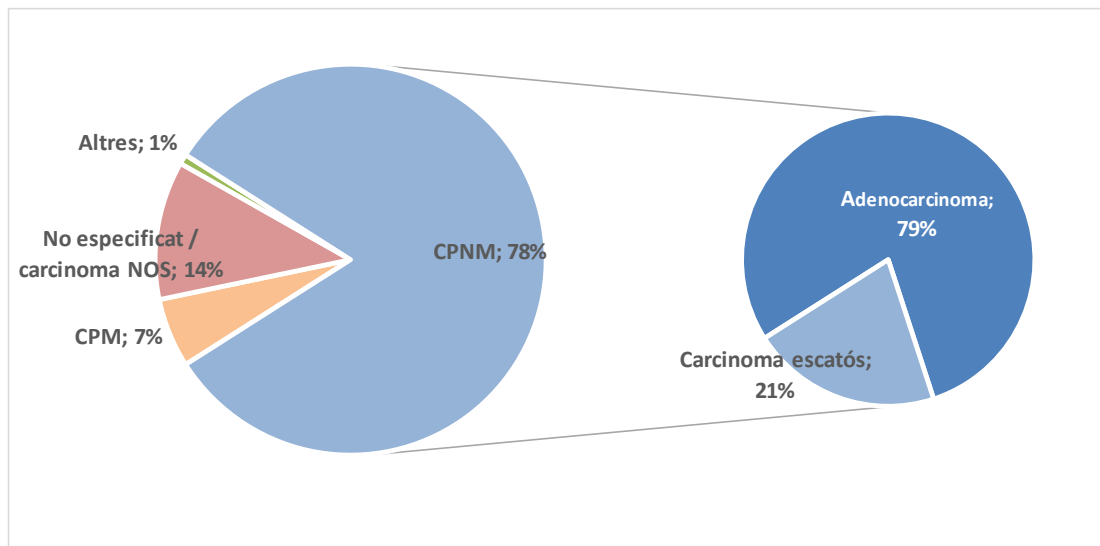
En el context de Catalunya s'espera una disminució dels nous diagnòstics de CP entre el període 2012 - 2025. No obstant, es preveu un increment en la incidència d'aquest càncer entre les dones i en la població major de 70 anys (8), possiblement relacionat amb els canvis en les tendències del consum de tabac (9,10) i al temps de latència d'aproximadament 30 anys que hi ha entre l'exposició als carcinògens del tabac i el desenvolupament de la malaltia. (11)

L'exposició al tabac (prèvia i actual) continua sent el factor de risc més important relacionat amb el desenvolupament de la malaltia i és responsable del 80 - 90% dels casos. (5,12) Existeixen també altres factors que incrementen el risc d'originar aquesta neoplàsia com 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. (13)(14) 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)

A nivell histològic, el CP es classifica en càncer de pulmó microcític (CPM) i càncer de pulmó no microcític (CPNM), el qual, alhora, inclou la histologia no escatosa (que engloba adenocarcinoma i carcinoma de cèl·lules grans) i el carcinoma de cèl·lules escatoses o epidermoides. L'any 2025 a Catalunya, les principals histologies del CPNM corresponen a l'adenocarcinoma i el carcinoma de cèl·lules escatoses que representen el 79% i 21% respectivament. (8) S'espera un increment del 17% dels nous diagnosticats de CP amb histologia d'adenocarcinoma, principalment degut a l'increment de nous diagnòstics en dones. En canvi, s'espera una disminució del 9% de nous diagnòstics de carcinoma escatós i d'un 4% de nous diagnòstics de CPM, histologies les quals

històricament presentaven una major associació a l'exposició al tabac. (8) Així, l'any 2025 el CPNM representarà aproximadament el 78% dels nous diagnòstics de CP, mentre el CPM representarà el 7%. 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.

El CPNM es classifica en diferents estadis utilitzant el sistema internacional 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). (17) 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 en estadi IIIB és del 5% i disminueix fins a l'1% en l'estadi IV. (18)

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 paraneoplàstiques. 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. (19)

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. (20–22). A Catalunya s'ha implementat el Programa d'oncologia de precisió del Servei Català de la Salut, el qual garanteix la realització de les determinacions dels panells d'alteracions moleculars i genètiques

de tots els pacients de Catalunya, quan es considera determinant per al pronòstic i l'elecció del tractament. (23) L'estratègia de tractament dels pacients amb CPNM metastàtic ha de ser realitzada en el context dels comitès de tumors multidisciplinaris. (24)

El CP té un alt impacte a nivell social i econòmic del pacient, així com dels familiars i/o cuidadors. En general, el cost assistencial de l'atenció als pacients oncològics ha augmentant en els últims anys i el pulmó és la localització amb un major impacte. Es preveu que aquest cost continuï augmentant en els propers anys, atès el desenvolupament de nous tractaments innovadors que estan associats a preus elevats, la major durada de tractament i l'abordatge de noves línies terapèutiques (inicials i tardanes) on, fins ara, les opcions de tractament eren limitades. (25) A Espanya el cost total de l'atenció sanitària als pacients amb diagnòstic de CP va ser de 61,2 M€ per a l'any 2008. (26) Per el mateix any, el cost de la QT per a les diferents línies de tractament va representar entre el 30 - 36% del cost total de cada pacient. (27) A Catalunya s'observa un increment de la despesa sanitària global del CP que va ser de 39,5 M€ per l'any 2018 i, d'aquesta, el 65% es va dedicar als tractaments farmacològics. (28)

### 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*, *METex14*, els reordenaments o fusions d'*ALK*, *ROS1* i *RET* i l'expressió del lligand de la proteïna de mort cel·lular programada (PD-L1). (3) La presència de la mutació *KRAS* té un valor predictiu controvertit de resposta als tractaments. (29) Per una altra banda, les mutacions a *STK11* i *KEAP1* estan associades a mal pronòstic. (2)

Els biomarcadors *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *KRAS*, *BRAF*, *NTRK*, *METex14* i *RET* són més freqüents en els pacients amb CPNM amb histologia d'adenocarcinoma (30) i normalment no se solen trobar de forma concomitant. (31,32) (vegeu taula 1)

Taula 1. Característiques dels biomarcadors del CPNM (27,33-46)

Biomarcador	Incidència	Histologia principal	Hàbit tabàquic
<b>ALK</b>	2-5%	Adenocarcinoma	No fumadors o poc fumadors
<b>BRAF</b>	2-5%	Adenocarcinoma	Fumadors o exfumadors
<b>EGFR</b>	35-50 % asiàtics 10-14 % caucàsics	Adenocarcinoma	No fumadors
<b>KRAS</b>	16- 40%	Adenocarcinoma	Fumadors
<b>MET</b>	3-4%	Adenocarcinoma	Fumadors o exfumadors
<b>NTRK</b>	0,1-3%	Adenocarcinoma	No fumador
<b>PD-L1</b>	20-60%	CPNM no escatós i escatós	Independent de l'hàbit tabàquic
<b>RET</b>	1-2%	Adenocarcinoma	No fumadors
<b>ROS1</b>	1-4%	Adenocarcinoma	No fumadors o poc fumadors

ALK: anaplastic kinase; BRAF: oncogene *BRAF*; KRAS: Kirsten rat sarcoma oncogene; EGFR: epidermal growth factor; MET: mesenchymal-epithelial transition; NTKR: tropomyosin receptor kinase; PD-L1: Programmed cell Death Ligand-1; RET: rearranged during transfection oncogene; ROS1: oncogen *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. (30) 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). (47-49) 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*. (47) Les mutacions no comunes més habituals són la G719X, S768I i L861Q que es troben als exons 18, 20 i 21, respectivament. (50)

Actualment, el tractament dirigit amb ITK d'*EGFR* és el tractament d'elecció per als pacients amb mutacions activadores. (47) 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'exó 20, que presenten pitjors respostes al tractament dirigit amb ITK d'*EGFR*, i en les quals s'utilitza la QT basada en platí. (51) Actualment, també es troba autoritzat de forma condicional a la Unió Europea el tractament amb amivantamab, però no està finançat a l'estat espanyol. No obstant, el tumor pot desenvolupar resistència als tractaments i, en conseqüència, 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, mentre que en pacients sense tractament previ té una baixa prevalença (2-5%). (52)

### 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. (31) El reordenament d'*ALK* s'observa amb més freqüència en pacients joves, amb histologia d'adenocarcinoma i no fumadors. Es considera poc probable la seva coexistència amb mutacions en l'*EGFR*. (52)

Segons les últimes dades disponibles, si s'empren tractaments dirigits, s'estima que la supervivència relativa als 5 anys per als pacients amb CPNM amb reordenament d'*ALK* és de fins al 62,5% en estadis avançats. (53)

### 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. (31) 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. (54)

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



### 3.1.4. Mutació d'omissió de METex14

Aproximadament, un 3-4% dels CPNM amb histologia d'adenocarcinoma presenten la mutació d'omissió de *METex14*, la qual causa una activació aberrant de la via MET que estimula la proliferació i la supervivència cel·lular, promou la invasió i la metastasi, i inhibeix l'apoptosi. Aquesta alteració molecular sol ser excloent a la presència d'altres alteracions genòmiques potencialment tractables amb fàrmacs dirigits (EGFR, ALK, ROS-1, BRAF) i predomina en pacients amb edat  $\geq 70$  anys i amb història de tabaquisme. (55,56)

### 3.1.5. 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, *Programed 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*). (57)

Malgrat es disposa de tractament amb anticossos monoclonals dirigits contra aquests punts de control immunològic (immunoteràpia), actualment només es realitza la determinació de l'expressió de PD-L1. 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. (57,58)

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%. 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. (58–63)

## 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 de la malaltia. 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 dels 5 anys del diagnòstic). (17,64)

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 QT amb un derivat de platí (cisplatí o carboplatí) combinat amb un segon agent quimioteràpic, el que es coneix com doblats de platí. (65,66) La QT basada en doblats de platí en pacients amb CPNM localment avançat o metastàtic s'associa a 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. (67)

La major comprensió de la biologia del CP ha permès desenvolupar diverses estratègies terapèutiques 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), cemiplimab (en monoteràpia) 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).
  - Anti-CTLA-4: ipilimumab (en combinació amb nivolumab i doblet de platí).
- **Teràpia dirigida amb inhibidors de tirosina-cinasa (ITK):**
  - ITK d'EGFR: afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, osimertinib.
  - ITK d'ALK: alectinib, brigatinib, ceritinib, crizotinib, lorlatinib
  - ITK de ROS1: crizotinib
  - ITK MET: capmatinib i tepotinib

Actualment, es realitzen **proves moleculars** als pacients amb diagnòstic de CPNM metastàtic per tal d'individualitzar i guiar el tractament. Els mètodes de detecció inclouen FISH (hibridació *in situ*

fluorescent), RT-PCR (reacció en cadena de la polimerasa amb transcriptasa inversa), la IHQ (immunohistoquímica) i tècniques de seqüenciació massiva (NGS). Amb la finalitat de garantir un accés equitatiu a les determinacions moleculars per a tots els pacients i que l'elecció de les alteracions moleculars 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": (68)

- En general, 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 baix consum de tabac (< 15 paquets - any)<sup>1</sup>, i que siguin candidats a tractament oncològic sistèmic per tal d'individualitzar a el règim utilitzar.

### 5.1. Consideracions generals del tractament farmacològic

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

---

<sup>1</sup> El "Programa d'oncologia de precisió en el sistema sanitari públic de Catalunya" (23) i el document de "Determinacions del perfil genètic de tumors sòlids de l'adult" (68) 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.

## 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 QT i QT basada en doblets de 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 QT millora la supervivència en els pacients amb CPNM avançat respecte a la millor teràpia de suport. (69) Una revisió posterior confirma aquests resultats, amb un augment relatiu de la supervivència del 23% i un augment absolut del 9%. (70) 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 QT amb dos agents citotòxics respecte a un sol agent. L'addició de tres fàrmacs millorava la TRO però no la supervivència. (71)
- La durada del tractament amb QT 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. (72)
- Una altra metanàlisi mostra que el tractament basat en doblets 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 doblets de QT. (66) Les metanàlisis han mostrat taxes de resposta i SG lleugerament superiors per a les combinacions amb cisplatí en comparació amb esquemes de carboplatí. (73) Tanmateix, una revisió recent no mostra diferències quant a la supervivència o resposta al tractament entre les combinacions, tot i que el perfil de toxicitat entre els fàrmacs és diferent. (74)
- El perfil de toxicitat de cisplatí i carboplatí com a base dels esquemes de QT 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 9).
- Diferents estudis aleatoritzats, revisions i estudis observacionals comparen els règims de QT amb agents de tercera generació combinats amb carboplatí i cisplatí, sense mostrar diferències significatives entre ells. (75–78)
- Pemetrexed combinat amb platí s'ha comparat amb gemcitabina combinada 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 als pacients amb histologia escatosa. (79) 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 del 9%. La majoria de la població estudiada presentava histologia no escatosa. (80)

### 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 a la QT basada en 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. (81,82)
- 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 localment avançat i/o metastàtic, en recaiguda a primera línia de QT. 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. (83) L'evidència sobre l'ús de nintedanib després d'esquemes que incloguin immunoteràpia és limitada i es basa en estudis d'utilització en dades de pràctica clínica, tanmateix les guies prioritzades en recomanen l'ús amb un baix nivell d'evidència. (84,85)

### Immunoteràpia

- Per als tumors d'histologia no escatosa, les opcions de règims amb immunoteràpia disponibles **en primera línia** actualment són: pembrolizumab, cemiplimab o atezolizumab 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, cemiplimab o atezolizumab 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 a la SLP i la SG comparat amb la QT. La durada de tractament màxima amb pembrolizumab va ser de 24 mesos o 35 cicles. (86–88)
- Cemiplimab en monoteràpia s'ha avaluat en un estudi fase III, multicèntric, obert i aleatoritzat, comparat amb la QT basada en doblats de platí, en pacients amb CPNM avançat (en histologia escatosa i no escatosa), sense tractament previ per a la malaltia avançada i sense alteracions *ALK*, *EGFR* i *ROS1*, i amb expressió de PD-L1  $\geq 50\%$  en les cèl·lules tumorals. La població amb histologia escatosa estava representada en un 44% i només es van incloure pacients amb història tabàquica prèvia o actual. Els resultats de la

SLP van ser estadísticament significatius a favor de cemiplimab en comparació amb la QT i encara no es disposen de dades madures de SG. (89,90)

- Atezolizumab en monoteràpia s'ha avaluat en un estudi fase III, multicèntric, obert, i aleatoritzat, comparat amb la QT basada en doblets de platí, en pacients amb CPNM avançat (en histologia escatosa i no escatosa) sense tractament previ per a la malaltia avançada i sense alteracions *ALK*, *EGFR* i *ROS1*, i amb expressió de PD-L1  $\geq 50\%$  en les cèl·lules tumorals i  $\geq 10\%$  en les cèl·lules immunes infiltrants. Els resultats de la SLP en la primera anàlisi planificada van ser favorables per atezolizumab però no estadísticament significatius. En una anàlisi posterior, no planificada, la SG tampoc va obtenir significació estadística. (91,92)
- Pembrolizumab en combinació amb platí i pemetrexed ha estat avaluat en un estudi de fase III, de 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 QT ha mostrat resultats de SLP i SG superiors a la QT. Respecte a l'expressió de PD-L1, la SLP i SG 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 QT basada en doblets de 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 favorables en SG i SLP respecte la QT. El benefici de nivolumab, ipilimumab i 2 cicles de QT va ser consistent i es van observar diferències a favor del braç experimental independentment de la histologia i de l'expressió de PD-L1. (95)
- 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 en estadi metastàtic, 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 un fàrmac 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 al braç 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 del braç del quadruplet (ABCP). (96)
- Pembrolizumab en combinació amb carboplatí i paclitaxel ha estat avaluat en un estudi fase III, doble cec, aleatoritzat i comparat amb QT basada en doblets de platí, en pacients amb



CPNM escatós, metastàtic, que no havien rebut tractament previ per a la malaltia avançada. La combinació ha mostrat resultats en SLP i SG superiors a la QT i independent de l'expressió de PD-L1. (97)

- No es disposa d'una comparació directa entre pembrolizumab, cemiplimab ni atezolizumab en monoteràpia. Tampoc s'ha comparat la immunoteràpia sola amb els diferents esquemes combinats d'immunoteràpia amb QT. Els esquemes d'immunoteràpia combinada amb QT només s'han finançat per al tractament de pacients amb CPNM d'histologia no escatosa o escatosa amb expressió de PD-L1 < 50% o desconeguda, atès que ja hi ha alternatives terapèutiques en tumors amb expressió PD-L1  $\geq$  50% amb resultats favorables i menor toxicitat.
- En **segona línia**, després de QT, nivolumab (98), pembrolizumab (99) i atezolizumab (100) 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. (101–103)
- L'expressió de PD-L1 només es va tenir en compte en els estudis amb pembrolizumab, on els pacients inclosos havien de presentar una expressió de PD-L1 positiva. Per aquest motiu, la indicació de pembrolizumab en segona línia està restringida a pacients amb expressió de PD-L1 amb una TPS  $\geq$  1% (TPS, de l'anglès, *Tumor Proportion Score*). (101)
- En relació a la seguretat, la immunoteràpia sola mostra una millor tolerància respecte a la QT basada en platí. La combinació d'immunoteràpia i QT presenta una toxicitat major respecte dels doblats de platí o la immunoteràpia sola. 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 8 i 9 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, cemiplimab o atezolizumab en monoteràpia en tumors amb expressió de PD-L1  $\geq$  50%. L'elecció del fàrmac ha de ser individualitzada tenint en compte les característiques dels pacients, el perfil de toxicitat de cada fàrmac (vegeu annex 9), valorant els beneficis i els riscos esperats en cada pacient i considerant criteris d'eficiència.

- Un règim d'immunoteràpia en combinació amb QT basada en doblats de 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 QT (cisplatí o carboplatí i pemetrexed), l'esquema de nivolumab en combinació amb ipilimumab, platí i pemetrexed, i l'esquema 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 9), valorant els beneficis i els riscos esperats en cada pacient i considerant 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 QT. Per a aquells pacients que presenten bona resposta radiològica i tolerància al tractament, es podrà administrar un màxim de 6 cicles.
  - Els esquemes amb carboplatí es recomanen quan hi ha contraindicació a cisplatí (pacients deshidratats, amb una taxa de filtració glomerular [TFG]  $\leq 60$  ml/min, amb deteriorament auditiu o neuropatia) i en pacients d'edat avançada (vegeu apartat 5.4. Poblacions vulnerables).
  - El règim de platí amb pemetrexed és la primera opció en histologia no escatosa en pacients amb TFG  $\geq 45$  ml/min.
  - En pacients amb contraindicació al règim de pemetrexed, cal considerar com a alternativa els altres doblats de platí tenint en compte les característiques del pacient, el perfil de toxicitat i el maneig de complicacions associades a cada esquema. L'esquema triple de carboplatí, paclitaxel i bevacizumab és una altra alternativa, malgrat que aporta un benefici modest i augmenta la toxicitat del doblet degut a l'addició d'un tercer fàrmac com bevacizumab (vegeu annex 9).
  - En els pacients amb ECOG PS 0-1 que no han progressat després d'un mínim de 4 cicles de QT basada en doblet de 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 utilitzar doblats basats en carboplatí o la monoteràpia amb un agent antineoplàstic de tercera generació.



## Recomanacions de tractament en segona línia i posteriors

- Cal plantejar una segona línia de tractament per als pacients en progressió clínica o radiològica després de la primera línia i que presentin un ECOG PS 0-1 (2 si és degut a la malaltia).
- En aquells pacients que han rebut immunoteràpia sola en primera línia (PD-L1  $\geq$  50%), es recomana utilitzar QT basada en doblats de platí en segona línia i preferentment els que contenen pemetrexed.
- En aquells pacients que han rebut immunoteràpia i QT en primera línia (PD-L1  $<$  50%), es recomana utilitzar pemetrexed en monoteràpia o docetaxel en monoteràpia o combinat amb nintedanib (si no els han rebut abans). Degut a 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 9).
- 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 la 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 QT basada en un doblat de platí (vegeu annex 9). (104)
- 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. Degut a 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 9).

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 QT) 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 QT 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, 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 9 sobre recomanacions concretes en cada fàrmac que cal tenir en compte abans d'iniciar un tractament amb immunoteràpia, citostàtic o antiangiogènic.
- Durant el tractament cal monitorar els pacients mitjançant els paràmetres següents: ECOG PS, analítica incloent-hi hemograma, ionograma, funció renal i hepàtica i detecció d'efectes adversos. Vegeu les fitxes de l'annex 9 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 9).
  - Durant el tractament amb platins cal realitzar controls analítics abans de cada cicle, realitzar proves d'audiometria si s'observen canvis clínics i exàmens neurològics regulars.
  - Quan s'utilitza com a tractament algun agent antiangiogènic (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 poden 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, cemiplimab o atezolizumab en monoteràpia en tumors amb expressió de PD-L1  $\geq 50\%$ . L'elecció del fàrmac ha de ser individualitzada tenint en compte les característiques dels pacients, el perfil de toxicitat de cada fàrmac (vegeu annex 9), valorant els beneficis i els riscos esperats en cada pacient i considerant criteris d'eficiència.
  - 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 QT basada en un doblet de platí amb un fàrmac de tercera generació (gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, vinorelbina).
  - Es recomana l'administració de 4 cicles de quimioteràpia. En casos seleccionats, es podrà administrar un màxim de 6 cicles.
  - Es recomana utilitzar carboplatí si hi ha contraindicació a cisplatí (pacients deshidratats, amb una TFG  $\leq 60$  ml/min, amb deteriorament auditiu, o neuropatia) i en pacients d'edat avançada (vegeu apartat 5.4. Poblacions especials).
- En pacients amb CPNM metastàtic d'histologia escatosa i ECOG PS 2, sense diana terapèutica, es recomana utilitzar preferentment els doblets de QT basats en carboplatí o la monoteràpia amb un agent citostàtic de tercera generació.

#### Recomanacions de tractament en segona línia i posteriors

- Es considera adequat realitzar 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 sola en primera línia (PD-L1  $\geq 50\%$ ), es recomana utilitzar com a segona línia la QT basada en 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 QT en primera línia (PD-L1  $< 50\%$  o desconegut), es recomana utilitzar 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 utilitzar 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 la immunoteràpia, es pot considerar realitzar 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, 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 9 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 9 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 amb ITK de *ROS1* per als tumors amb reordenament de *ROS1*. En línies posteriors, el tractament consisteix en la QT basada en doblats de platí, mentre que la immunoteràpia es valoraria en tercera línia. La mutació d'omissió de *METex14* disposa també de tractament dirigit amb ITK de *MET* i es considera l'opció preferent en segona línia en aquests tipus de tumor.

### 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 els 5 ITK d'*EGFR* estan finançats com a tractament de primera línia per als pacients amb CPNM localment avançat o metastàtic 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 QT 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*. Així, la utilització en aquestes situacions ja no es considera i per tant 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 QT 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 SLP en comparació amb els ITK de primera generació. (105)
- 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 entre ells, ni amb cap ITK de segona generació (afatinib). (106–110)
- En cas de mutacions no comunes d'*EGFR* (G719X, L861Q, S768I), afatinib ha mostrat millors resultats en SLP i SG comparat amb QT 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. (111) Els ITK de primera generació no semblen mostrar benefici en aquest context. (50) Els tumors amb insercions

de l'exó 20 d'EGFR (EGFR exon 20ins, diferents a S768I i T790M), (112) s'han associat a resistència primària als ITK d'EGFR disponibles actualment (113) i el tractament d'elecció és la QT basada en doblats de platí. (51)

- L'osimertinib ha demostrat una millor eficàcia respecte a la QT basada en doblats de 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. (49)
- 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, 8 i 9 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 un 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 de 2-4 setmanes 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 en el 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 QT basada en doblats de 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 QT basada en doblats de platí, considerant el canvi a ITK d'EGFR en cas de confirmació de la presència de mutacions activadores d'EGFR durant el tractament amb QT, sense necessitat de completar el tractament establert.
- No es recomana iniciar el tractament amb ITK d'EGFR si hi ha deteriorament de la funció gastrointestinal o malaltia pulmonar intersticial (amb repercussió en la simptomatologia, grau  $\geq 2$ ). No es recomana iniciar el tractament amb osimertinib o afatinib en pacients que presentin patologia cardíaca significativa (vegeu annex 9).

### 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 l'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 QT basada en doblats de 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 QT 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), pembrolizumab (si expressió PD-L1  $\geq$  1%) o atezolizumab en monoteràpia sempre que no hi hagi contraindicacions per a la immunoteràpia.

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

### Altres consideracions

- Es recomana fer una valoració radiològica de la resposta al tractament cada 8-12 setmanes.
- Com a recomanacions generals abans d'iniciar un ITK d'EGFR, cal valorar l'estat funcional del pacient, revisar els seus antecedents i les comorbiditats, realitzar un control analític, revisar la medicació concomitant i realitzar consell sobre anticoncepció, en cas que sigui necessari. Vegeu les fitxes de medicaments de l'annex 9 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 glucèmia i detecció d'efectes adversos. Vegeu les fitxes de l'annex 9 sobre el que cal recordar durant el tractament i quan suspendre'l.
- Es recomana un control quinzenal de les proves de funció hepàtica durant els dos primers mesos d'iniciar un tractament amb qualsevol ITK EGFR.
- En el cas de tractament amb osimertinib o afatinib 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 una tomografia computada (TC) toràcica i completar l'estudi per descartar altres possibles causes (vegeu annex 9).



### 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, brigatinib i lorlatinib estan finançats en primera línia de tractament de pacients amb CPNM localment avançat o metastàtic i reordenaments d'ALK. Crizotinib també està finançat en pacients que han rebut un tractament previ amb QT. Ceritinib i alectinib estan finançats com a tractament després de crizotinib. Lorlatinib està finançat en segona línia de tractament després de ceritinib o alectinib, i en tercera línia després de crizotinib i almenys un altre ITK d'ALK. (114–124)
- 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 QT basada en doblats de platí en assajos clínics de fase III. (125,126) Alectinib, brigatinib i lorlatinib van mostrar superioritat en la variable primària d'SLP enfront de crizotinib en pacients no tractats prèviament pel CPNM metastàtic, també en assajos clínics de fase III. (53,116,127)
- Després del tractament amb crizotinib, el tractament en segona línia amb ceritinib i alectinib ha mostrat un increment en la SLP enfront de la QT basada en doblats de 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 (alectinib), tant en segona línia com en tercera, en un estudi fase II no controlat. (121,128) 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 una proporció significativa de pacients que van rebre teràpia dirigida posterior a brigatinib ho va fer amb lorlatinib. (129)

- Actualment no es disposa d'evidència sobre la utilització d'un altre ITK d'ALK després del tractament amb lorlatinib en primera línia.
- 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. (130) A l'estudi que va permetre l'autorització de lorlatinib en primera línia va destacar com a nou esdeveniment advers la hipertensió. (124). Aquest esdeveniment ja es va observar per primer cop per a brigatinib, i no s'ha vist en els altres fàrmacs del mateix grup.
- En els estudis comparatius directes disponibles entre ITK d'ALK, alectinib va mostrar millor tolerabilitat enfront a crizotinib, en canvi brigatinib i lorlatinib van mostrar un perfil de seguretat inferior a crizotinib amb més efectes adversos de grau 3 o superior, i en el cas de brigatinib major nombre de discontinuacions. La resta de ITK d'ALK no han estat comparats directament entre ells.
- Pel que fa a les resistències, a data de l'elaboració d'aquest document, no s'ha detectat cap factor predictiu de resistència a qualsevol 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, 8 i 9 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 2-4 setmanes de tractament no s'observa una disminució d'un punt en l'ECOG PS.
- La monoteràpia amb alectinib, brigatinib o lorlatinib 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 i en cas que el pacient presenti toxicitat intolerable a alguna de les 3 opcions preferents. 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 i 3a 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 QT basada en doblats de platí, considerant el canvi a ITK d'ALK en cas de confirmació de la presència de reordenaments d'ALK durant el tractament amb QT, 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 QT basada en doblats de 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. Després de la progressió al tractament de primera línia amb lorlatinib, estaria indicat el tractament amb QT basada en un doblet de platí.
- En aquells casos excepcionals que el pacient encara es mantinguin en tractament amb crizotinib de primera línia, sense haver rebut alectinib prèviament, a la progressió es recomana utilitzar alectinib de manera preferent o ceritinib de manera alternativa. Posteriorment estaria indicat l'ús de lorlatinib.
- Si hi ha progressió a lorlatinib en segona línia, es pot valorar el tractament amb un esquema de QT basada en un doblet de platí.
- En aquells pacients amb ECOG PS 0-1 i que hagin progressat a la QT 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 (si expressió PD-L1  $\geq$  1%) o atezolizumab en monoteràpia sempre que no hi hagi contraindicacions per a la immunoteràpia (vegeu annex 9).

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 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. També es recomana realitzar una valoració psicològica/psiquiàtrica abans i durant el tractament amb lorlatinib. Vegeu les fitxes de medicaments de l'annex 9 sobre allò que cal tenir en compte abans d'iniciar un ITK d'ALK.

- 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 una TC toràcica.
- Es recomana un control quinzenal de la funció hepàtica durant els dos primers mesos posteriors a l'inici d'un tractament amb qualsevol ITK d'ALK (vegeu annex 9).
- 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 localment avançat o metastàtic i reordenaments de *ROS1*.
- 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 localment avançat o metastàtic amb reordenaments de *ROS1*, dels quals la majoria havia rebut prèviament tractament amb QT per a la malaltia avançada. (131)

Vegeu l'annex 1 per consultar les indicacions i condicions de finançament dels fàrmacs, i vegeu els annexos 6, 8 i 9 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 2-4 setmanes de tractament 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 QT basada en doblats de platí, considerant el canvi a crizotinib en cas de confirmació de la presència de reordenaments de *ROS1* durant el tractament amb QT sense necessitat de completar el tractament establert.

- Es recomana el tractament amb QT basada en doblets de 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 hepàtica i detecció d'efectes adversos. Si hi ha símptomes compatibles amb pneumonitis, està indicat realitzar una TC toràcica.
- 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 9).

### 5.3.4. Tractament de pacients amb CPNM metastàtic amb mutació d'omissió de *METex14*

Els pacients amb CPNM amb mutació d'omissió de *METex14* no disposaven de tractament específic i es tractaven amb les opcions terapèutiques disponibles per al CPNM avançat, segons la histologia, presència o no de biomarcadors i característiques dels pacients.

### Inhibidors de MET

- Actualment s'han finançat dos ITK de MET, capmatinib i tepotinib, per al tractament de pacients amb CPNM avançat, amb mutació d'omissió de *METex14*, que requereixen de tractament sistèmic després de immunoteràpia i/o QT basada en doblets de platí.
- Els assaigs clínics pivot de tots dos fàrmacs són estudis de fase II, multicèntrics, oberts, prospectius, no controlats i multicohorts. Capmatinib ha estat avaluat a l'assaig GEOMETRY MONO-1 i tepotinib ha estat avaluat en l'assaig VISION. (132–135)
- Els dos estudis, van mostrar una TRO (variable principal) d'acord a les estimacions inicials pre-especificades en el pla d'anàlisi estadística dels estudis. Totes les respostes objectives amb capmatinib i tepotinib van ser respostes parcials i no hi va haver cap resposta completa.
- L'activitat del tractament sobre les metàstasis a nivell del SNC es va analitzar de forma exploratòria en els dos casos. Els resultats d'aquesta anàlisi suggereixen activitat de tepotinib i capmatinib també a nivell del SNC.

- No es disposa d'estudis comparatius de capmatinib i tepotinib, ni entre ells ni amb altres fàrmacs utilitzats actualment per el tractament del CPNM avançat amb mutació d'omissió de *METex14*. No hi ha evidència que avaluï l'ús seqüencial d'inhibidors de MET.
- Els esdeveniments adversos més freqüents associats al tractament amb ITK de MET van ser l'edema perifèric, nàusees, vòmits, augment de creatinina i dispnea, de qualsevol grau. Entre els efectes adversos més greus cal destacar casos de pneumonitis o malaltia pulmonar intersticial tant amb capmatinib com tepotinib i d'hepatotoxicitat amb tepotinib. S'han descrit casos de prolongació de l'interval QTc amb tepotinib. L'edema perifèric va ser considerat la causa més freqüent d'interrupció permanent del tractament, a part de la progressió de la malaltia.

Vegeu l'annex 1 per consultar les indicacions i condicions de finançament dels fàrmacs i vegeu els annexos 7, 8 i 9 per consultar les presentacions disponibles i les característiques de cada ITK de MET, les interaccions i allò que cal recordar a l'inici i durant el tractament amb ITK.

### Recomanacions de tractament

- En els pacients amb mutació d'omissió de *METex14* el tractament de primera línia segueix les recomanacions de tractament segons histologia i expressió de PD-L1.
- En pacients amb ECOG 0 – 2, que després del fracàs a un primer tractament amb immunoteràpia i/o QT basada en doblet de platí i que no hagin rebut prèviament tractament amb un ITK de MET, es recomana el tractament amb capmatinib o tepotinib.
- Es recomana el tractament amb QT basada en doblet de platí o immunoteràpia (si no ho haguessin rebut prèviament) o docetaxel per als pacients en progressió durant el tractament amb capmatinib/tepotinib.
- No es recomana l'inici de tractament amb capmatinib o tepotinib en pacients amb ECOG  $\geq$  3, pacients amb metàstasis al SNC simptomàtiques o asimptomàtiques que requereixin de tractament amb corticoides, pacients amb malaltia pulmonar intersticial i en el cas de tepotinib, pacients amb intolerància hereditària a la galactosa, deficiència total de lactasa o problemes d'absorció de glucosa o galactosa.

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 de MET cal valorar l'estat funcional del pacient, revisar els seus antecedents i comorbiditats, realitzar un control analític incloent-

hi hemograma, funció renal i hepàtica, ionograma, amilasa i lipasa, revisar la medicació concomitant i realitzar consell sobre anticoncepció, en cas necessari. Vegeu les fitxes de medicaments de l'annex 9 sobre allò que cal tenir en compte abans d'iniciar un ITK de MET.

- Durant el tractament, cal monitoritzar els pacients mitjançant els paràmetres següents: ECOG PS, analítica incloent-hi hemograma, funció renal i hepàtica, ionograma, amilasa i lipasa, i detecció d'efectes adversos. Es recomana realitzar monitorització proactiva de l'edema perifèric i del pes corporal.
- Es recomana un control quinzenal de les proves de funció hepàtica durant els dos primers mesos d'iniciar un tractament amb qualsevol ITK MET (vegeu annex 9).
- En cas de presentar símptomes compatibles amb pneumonitis, està indicat realitzar una TC tòraxica i completar l'estudi per descartar altres possibles causes.
- En el cas de tepotinib i en pacients amb risc de desenvolupar prolongació de l'interval QTc, inclosos aquells amb condicions i/o en tractament amb medicació concomitant que puguin afectar l'interval QTc, es recomana realitzar un ECG, si clínicament està indicat.
- En cas de capmatinib es recomana protecció solar a les parts exposades del cos, ús de roba protectora i ulleres de sol, durant el tractament i almenys 7 dies després de la darrera dosi.

#### 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 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. (84,85,136)



### 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. (137)

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 opioïdes, 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. (138–144)

### Atenció oncogeriàtrica

Actualment no existeix consens en l'establiment d'una edat determinada per a definir la població d'edat avançada. La literatura disponible fa referència a l'edat de 70 anys per a dirigir-se a aquesta població en l'àmbit d'oncologia. (145)

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

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 la SG per a la QT en monoteràpia. (146) 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. (147) Pemetrexed ha demostrat una SG comparable a docetaxel en un assaig aleatoritzat de fase III, amb menys toxicitat. (148) En una revisió recent, la teràpia combinada amb platí ha mostrat millors resultats en la SLP, SG i TRO que el tractament sense platí. Entre els esquemes de QT basats en dobles de 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. (149)

Respecte a la immunoteràpia, les dades d'eficàcia i seguretat d'aquests tractaments en població d'edat avançada són limitades y no es disposa d'estudis específics per aquesta població. (93,96) No obstant això, sembla que els pacients d'edat avançada podrien desenvolupar amb més freqüència esdeveniments adversos secundaris al tractament amb immunoteràpia, especialment els pacients que presenten pitjor estat funcional (ECOG, PS). Aquest fet podria explicar-se pel mecanisme d'immunosenescència, relacionat amb l'envelliment. (150) En aquest sentit, alguns estudis conclouen que no caldria excloure la població d'edat avançada dels assaigs realitzats amb immunoteràpia en monoteràpia si els pacients presenten bon estat funcional. En canvi, els estudis



amb immunoteràpia combinada amb QT presenten major controvèrsia en relació a l'abordatge en aquesta població ja que, en general, els esquemes combinats presenten una toxicitat major que la immunoteràpia sola. En aquests casos, a l'hora d'indicar el tractament, la valoració individualitzada de la relació benefici - risc prendrà especial rellevància. (151) Els assajos pivot de la immunoteràpia o la immunoteràpia combinada amb QT i agents antiangiogènics o sense inclouen al voltant d'un 10-15% de població d'edat avançada. Aquest percentatge no es considera representatiu ni suficient per poder extreure conclusions fermes sobre un comportament diferent del tractament en aquest subgrup de pacients. (152)

Pel que fa a l'ús de tractaments dirigits a una diana accionable en població d'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. (153,154)

L'abordatge inicial dels pacients d'edat avançada hauria d'incloure una valoració oncogeriàtrica integral la qual també contempla altres elements com l'estat funcional, fragilitat i/o presència de comorbiditats, i que permeti informar sobre el pronòstic, la tolerabilitat del potencial tractament oncològic i ajudi a seleccionar el tractament i la seva intensitat.

### Estat funcional

El tractament amb QT 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 QT 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 QT. (155–157)

Diversos estudis han demostrat que la QT basada en doblets de 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. (158) Les combinacions basades en carboplatí són preferents en aquest grup de població, segons conclouen diversos assajos, amb menys toxicitat. L'elecció de QT com a monoteràpia seria una opció alternativa per a aquest grup de pacients. (144,155,156)

Els estudis de fase III amb immunoteràpia van excloure els pacients amb ECOG PS  $\geq$  2. Per tant, a causa de la infrarepresentació d'aquesta població en els principals assaigs clínics amb immunoteràpia, no es pot emetre cap recomanació. (159)

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. (3) (31)(31)(31)(31)(31)

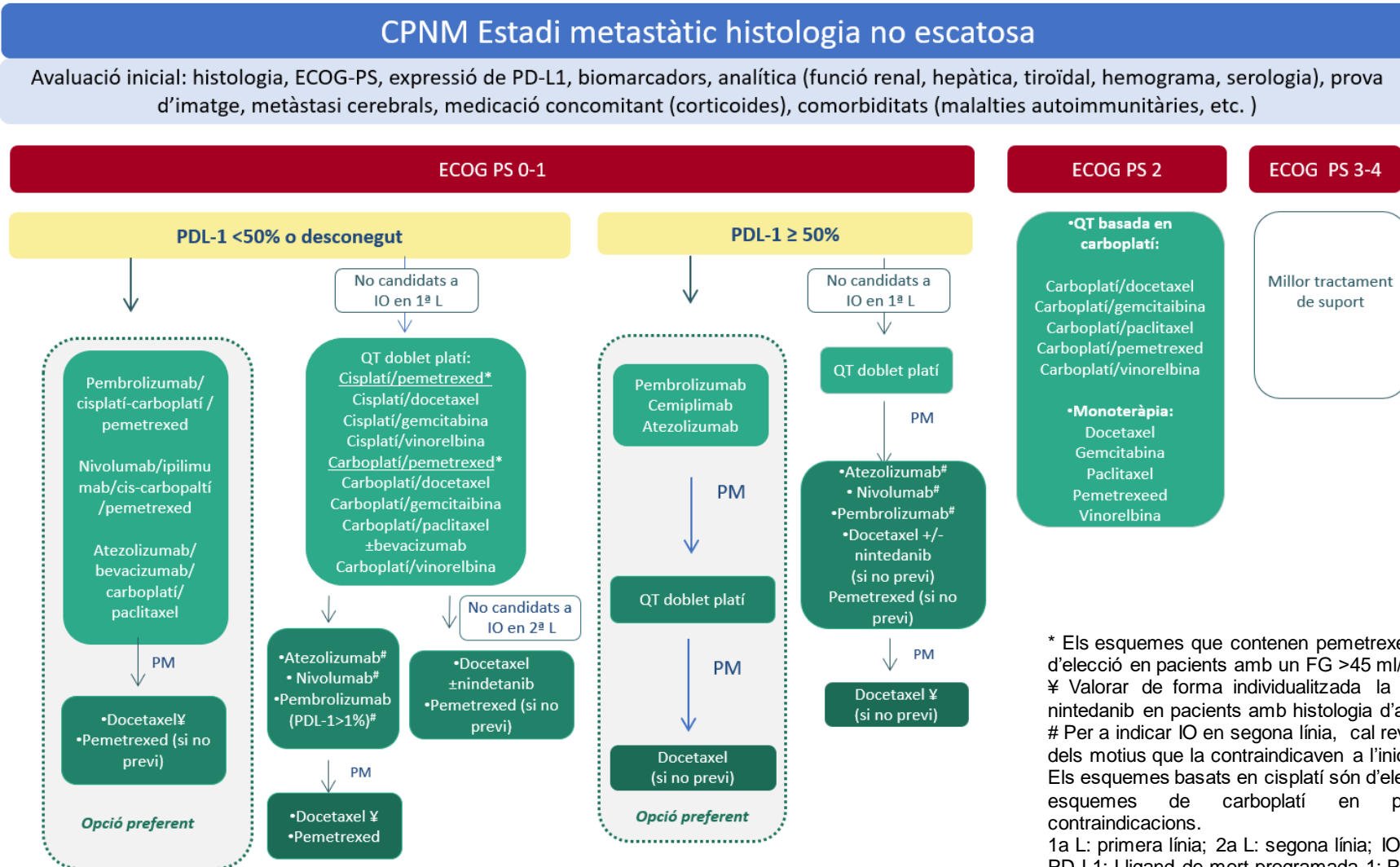
Tenint en compte l'edat avançada i l'estat funcional, realitzar una avaluació oncogeriàtrica integral ajuda a detectar els problemes en l'esfera clínica, funcional, cognitiva i social del pacient, i així poder adequar els objectius terapèutics a la realitat del pacient.

### Recomanacions

- L'edat avançada no ha de considerar-se una contraindicació per al tractament oncològic. L'avaluació oncogeriàtrica integral 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 QT, els doblets 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 a la QT basada en doblets de platí, la monoteràpia seria d'elecció.
- El tractament amb teràpies dirigides a dianes accionables 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 l'ús del 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



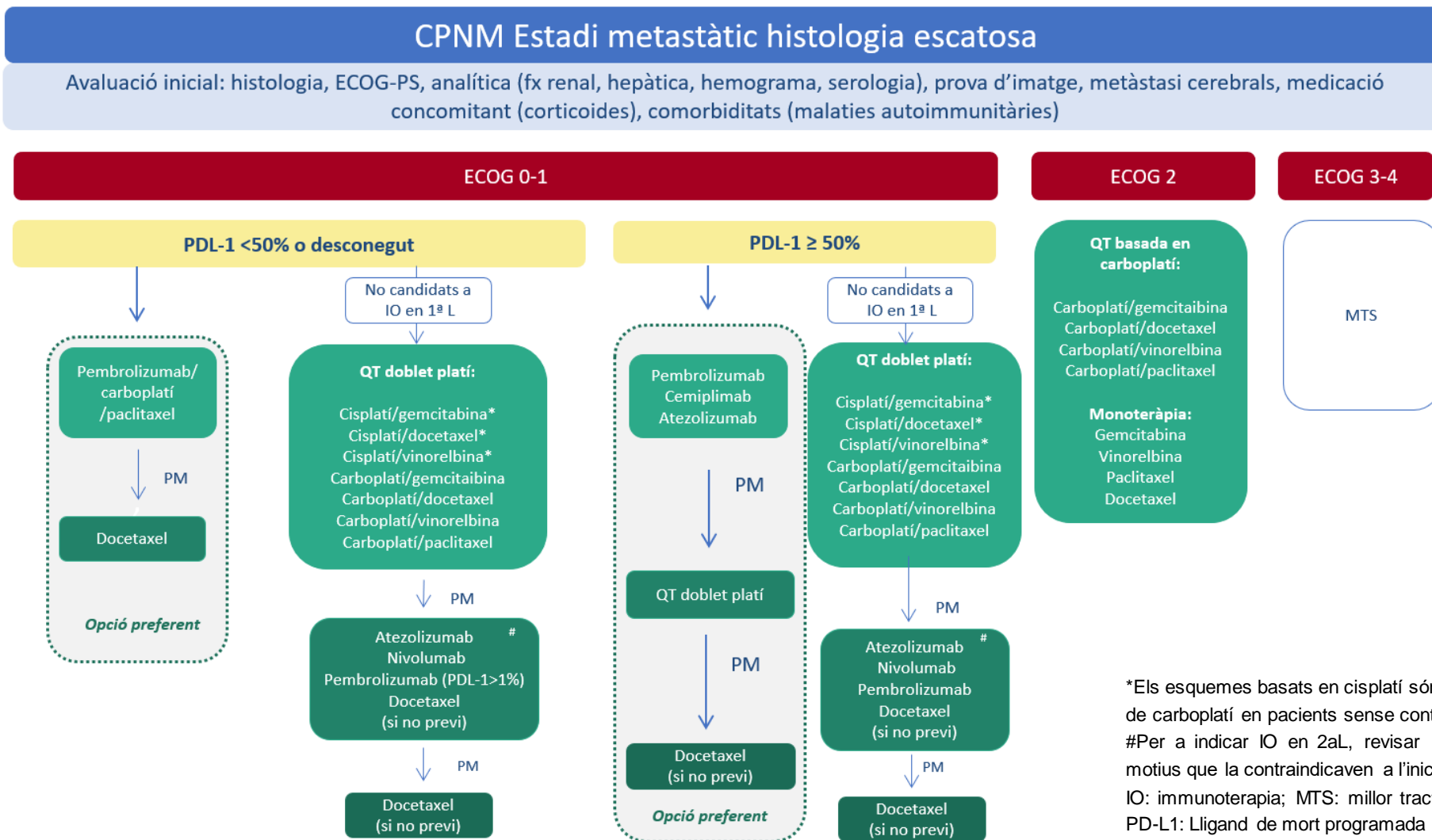
**•QT basada en carboplatí:**  
Carboplatí/docetaxel  
Carboplatí/gemcitabina  
Carboplatí/paclitaxel  
Carboplatí/pemetrexed  
Carboplatí/vinorelbina

**•Monoteràpia:**  
Docetaxel  
Gemcitabina  
Paclitaxel  
Pemetrexed  
Vinorelbina

Millor tractament de suport

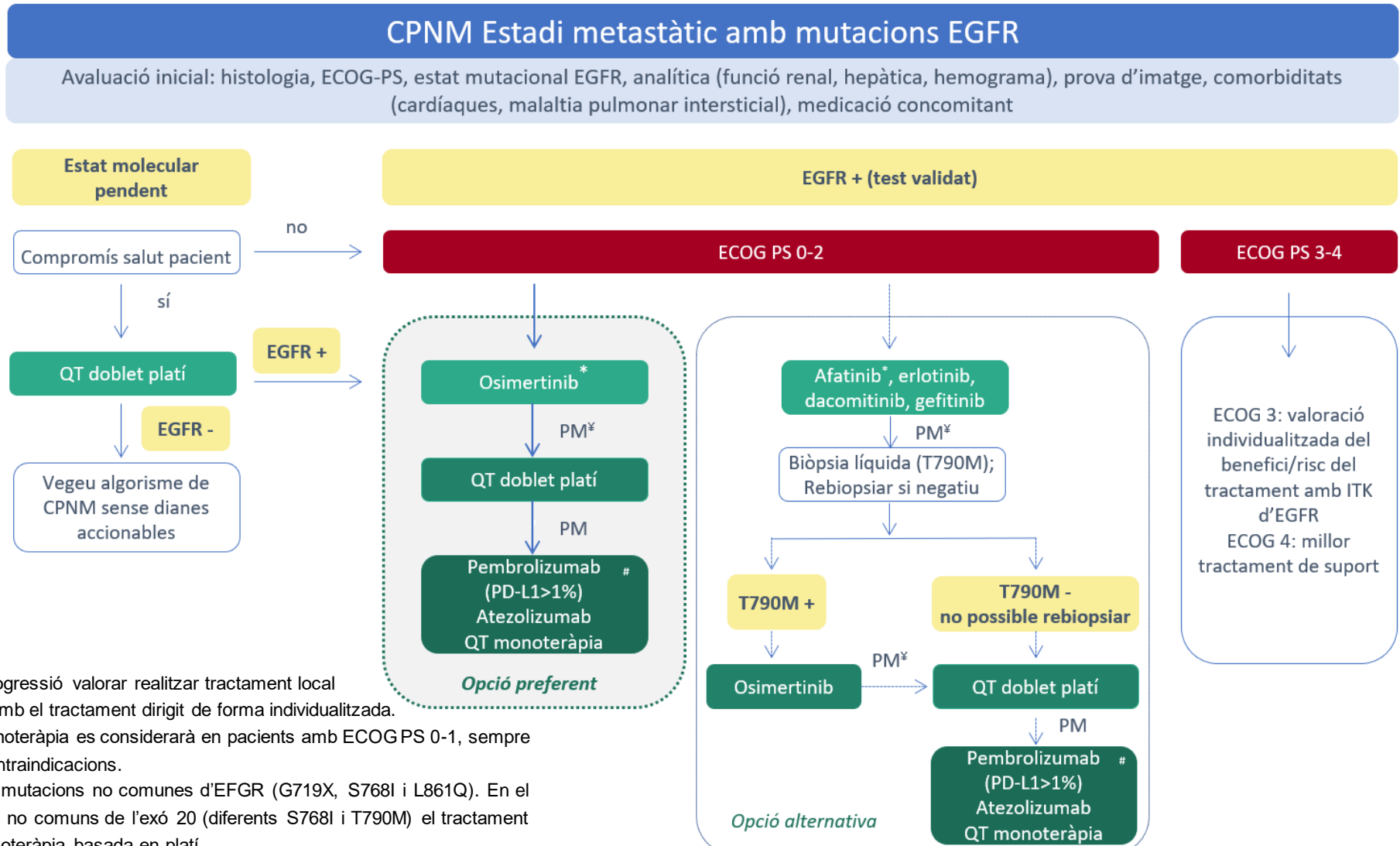
\* Els esquemes que contenen pemetrexed es consideren d'elecció en pacients amb un FG >45 ml/min.  
 ¥ Valorar de forma individualitzada la combinació amb nintedanib en pacients amb histologia d'adenocarcinoma.  
 # Per a indicar IO en segona línia, cal revisar la resolució dels motius que la contraindicaven 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: immunoteràpia; 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



## 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 realitzar tractament local i la continuació amb el tractament dirigit de forma individualitzada.

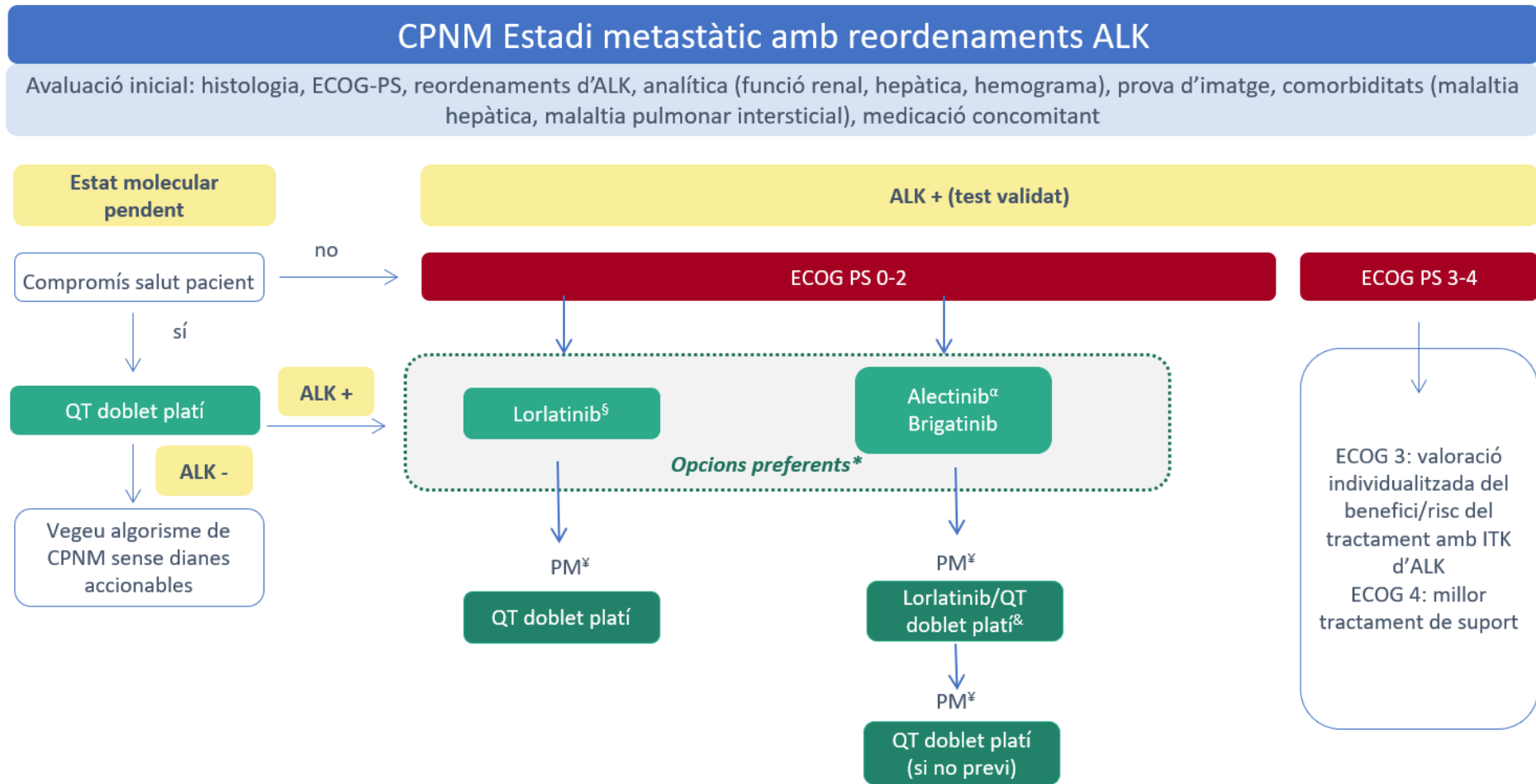
#L'ús de la immunoteràpia es considerarà en pacients amb ECOG PS 0-1, sempre que no hi hagi contraindicacions.

\*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-L1:

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<sup>a</sup> L, a la progressió es recomana alectinib i posteriorment lorlatinib.

§ En cas de progressió a alectinib, està autoritzat lorlatinib com a segona línia de tractament. En cas de progressió a Brigatinib, l'opció de tractament disponible és quimioteràpia basada en platí

\* Altres opcions alternatives, solament en cas d'intolerància o contraindicació a alectinib, brigatinib o lorlatinib, en pacients sense metàstasis a SNC, és la seqüència de tractament amb crizotinib, seguit de ceritinib i seguit de lorlatinib. El tractament en primera línia amb ceritinib i crizotinib es considera com alternativa del tractament a les opcions preferents.

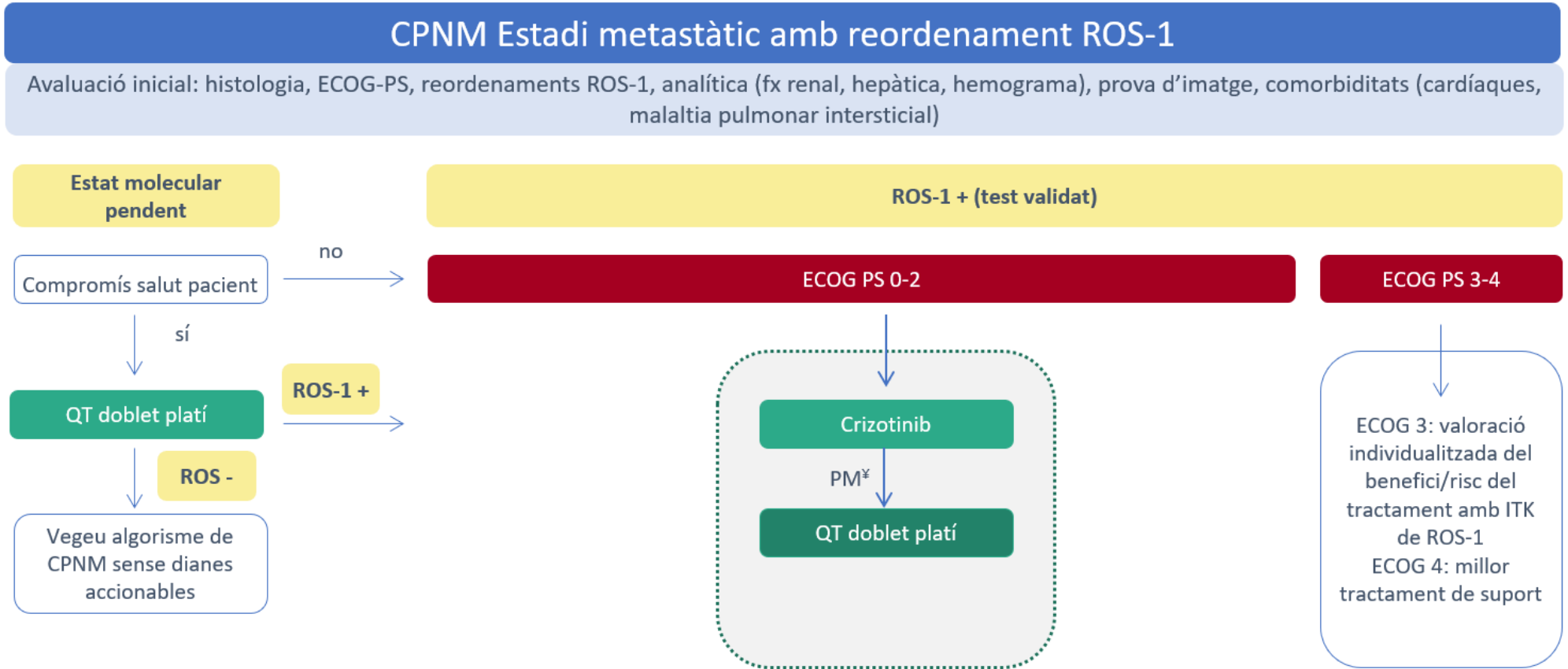
¥ En cas d'oligoprogressió es valorarà la possibilitat de realitzar tractament local i la continuació amb el tractament dirigit de forma individualitzada.

§ Lorlatinib està autoritzat després de alectinib o ceritinib com a primers inhibidors d'ALK, o crizotinib i almenys un altre ITK d'ALK.

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

ALK: quinasa de limfoma 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



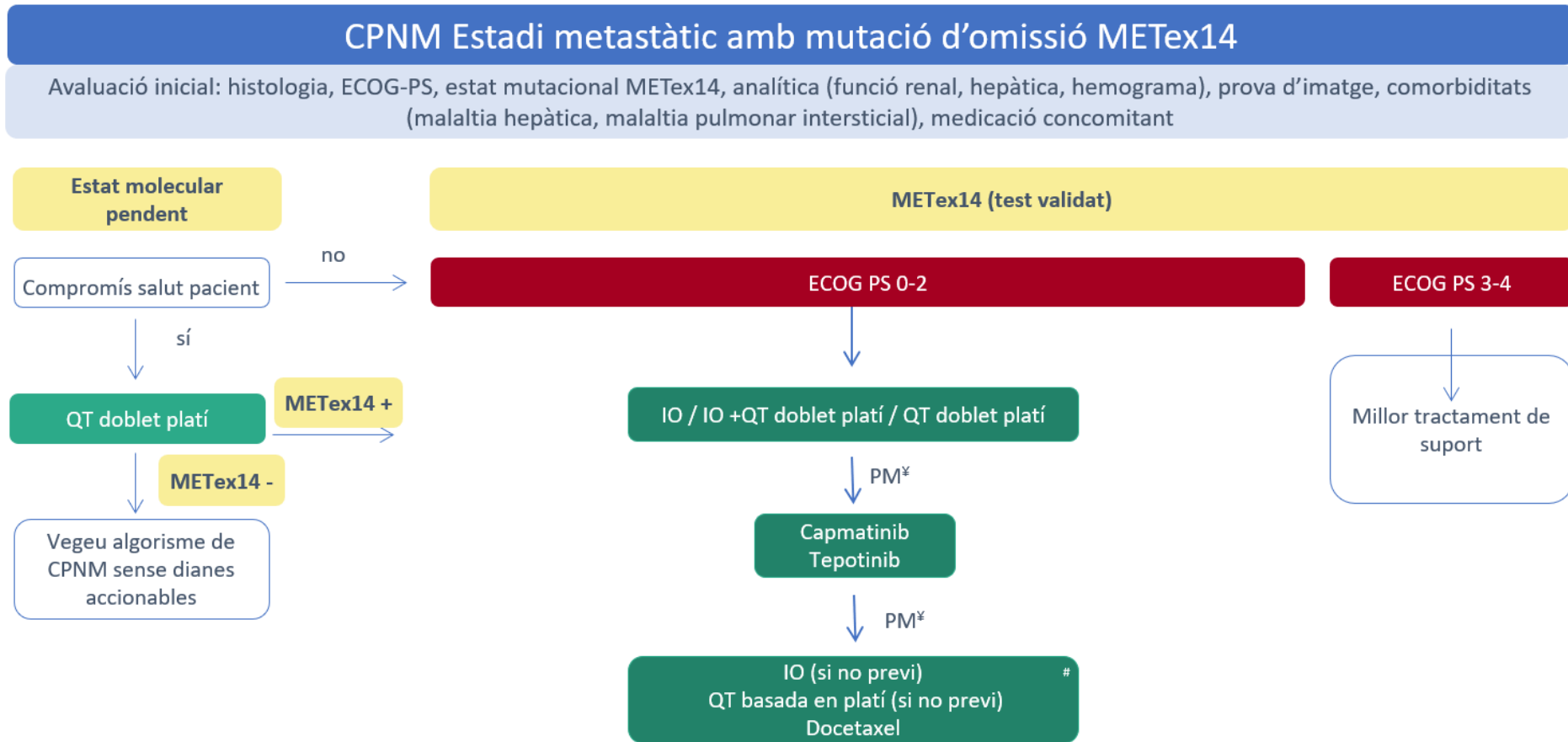
‡ En cas d'oligoprogressió es valorarà la possibilitat de realitzar tractament local i la continuació amb el tractament dirigit de forma individualitzada.

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.



Figura 7. Algorisme de tractament farmacològic dels pacients amb mutació d'omissió *METex14*



¥ 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.

#Per a indicar IO en successives línies, revisar la resolució que la contraindicaven a l'inici.

*METex14*: exó 14 del gen de transició epitelial mesenquimatosos; IO: immuno-oncologia; ITK: inhibidor de tirosina quinasa; PM: Progressió de la malaltia i/o pèrdua de benefici clínic; QT: quimioteràpia

## 8. Àrea econòmica

S'ha realitzat una anàlisi de la relació entre els costos i l'eficàcia dels tractaments per al CPNM, tot i que cal remarcar que aquesta anàlisi només té una finalitat orientativa. Cal subratllar que aquesta relació de cost i eficàcia no representa un anàlisi de cost-efectivitat complet, sinó una aproximació pragmàtica de les dues variables. Aquesta avaluació proporciona una visió general de la relació entre el cost i la eficàcia dels tractaments farmacològics per al CPNM metastàtic, especialment aquells tractaments innovadors que s'inclouen en aquesta pauta i estan dirigits a determinats biomarcadors.

Es pren en consideració la pauta terapèutica indicada a les fitxes tècniques actuals de cada medicament, així com el preu finançat pel Sistema Nacional de Salut (SNS) en el moment de la preparació d'aquest document. S'assumeix una durada de tractament d'un any per a cada règim terapèutic, amb l'objectiu d'establir una comparació equitativa. Cal destacar que aquest enfocament s'utilitza per evitar biaixos relacionats amb diferents durades de tractament i per mantenir l'equitat en la comparació del cost.

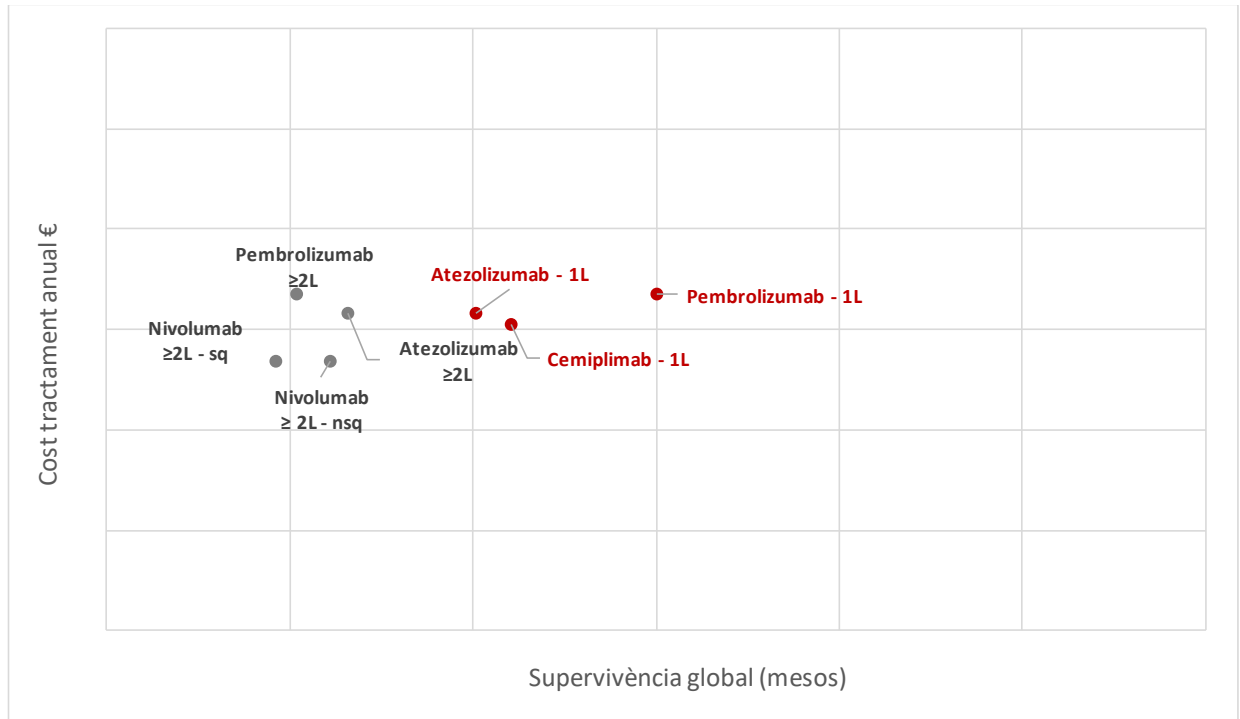
Pel que fa a l'eficàcia, s'analitza la supervivència global (SG) basada en els resultats dels assaigs clínics publicats per a cada medicament. En casos on les medianes de SG no estan disponibles, s'adopten seguiments temporals i estimacions paramètriques utilitzades en altres anàlisis de cost-efectivitat.

Aquesta avaluació presenta les relacions entre el cost i la eficàcia dels tractaments en diversos subgrups de pacients, considerant factors com la histologia, els nivells de PD-L1 i mutacions específiques. No es proporcionen els valors exactes de les figures per preservar la confidencialitat de la informació.

### **Tractament de pacients amb CPNM metastàtic escatós i no escatós i PD-L1 $\geq 50\%$**

La relació del cost i eficàcia de la immunoteràpia per el tractament de primera línia o posteriors del CPNM metastàtic escatós i no escatós amb PD-L1  $\geq 50\%$  es mostren en la figura 8.

**Figura 8. Relació del cost i eficàcia del tractament per als pacients amb CPNM metastàtic escatós i no escatós amb PD-L1  $\geq 50\%$**

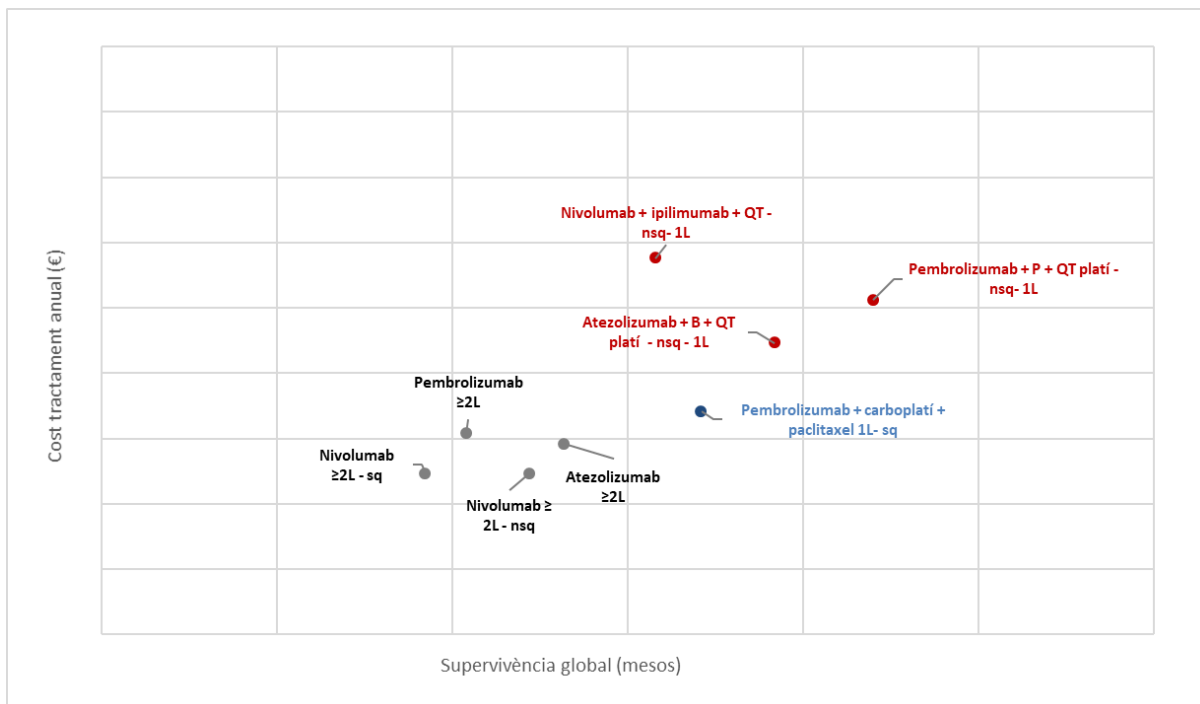


nsq: no escatós; sq: escatós 1L: primera línia de tractament;  $\geq 2L$ : segona línia de tractament o posteriors. NOTA: tractaments de primera línia en context metastàtic (vermell); tractaments de línies posteriors en context metastàtic (negre). Les dades d'eficàcia de pembrolizumab corresponen a l'estudi KEYNOTE-024 (tall 10 juliol 2017) i KEYNOTE-10 (tall 30 setembre 2015); les dades d'eficàcia d'atezolizumab corresponen a l'estudi IMPower 110 (tall 4 de febrer 2020) i OAK (tall juliol 2016); les dades d'eficàcia de cemiplimab corresponen a l'estudi EMPOWER Lung 1; població ITT (tall 1 de març 2020), les dades d'eficàcia de nivolumab corresponen a l'estudi CheckMate 017 (tall desembre 2014) i l'estudi CheckMate 057 (tall març 2015) .

### Tractament de pacients amb CPNM metastàtic escatós i no escatós amb PD-L1 <50% o desconegut

La relació del cost i eficàcia de la immunoteràpia en combinació amb QT per el tractament de primera línia o la immunoteràpia per el tractament de línies posteriors del CPNM metastàtic escatós i no escatós amb PD-L1 <50% o desconegut es mostren en la figura 9

**Figura 9. Relació del cost i eficàcia del tractament per als pacients amb CPNM metastàtic escatós i no escatós i PD-L1 <50% o desconegut.**

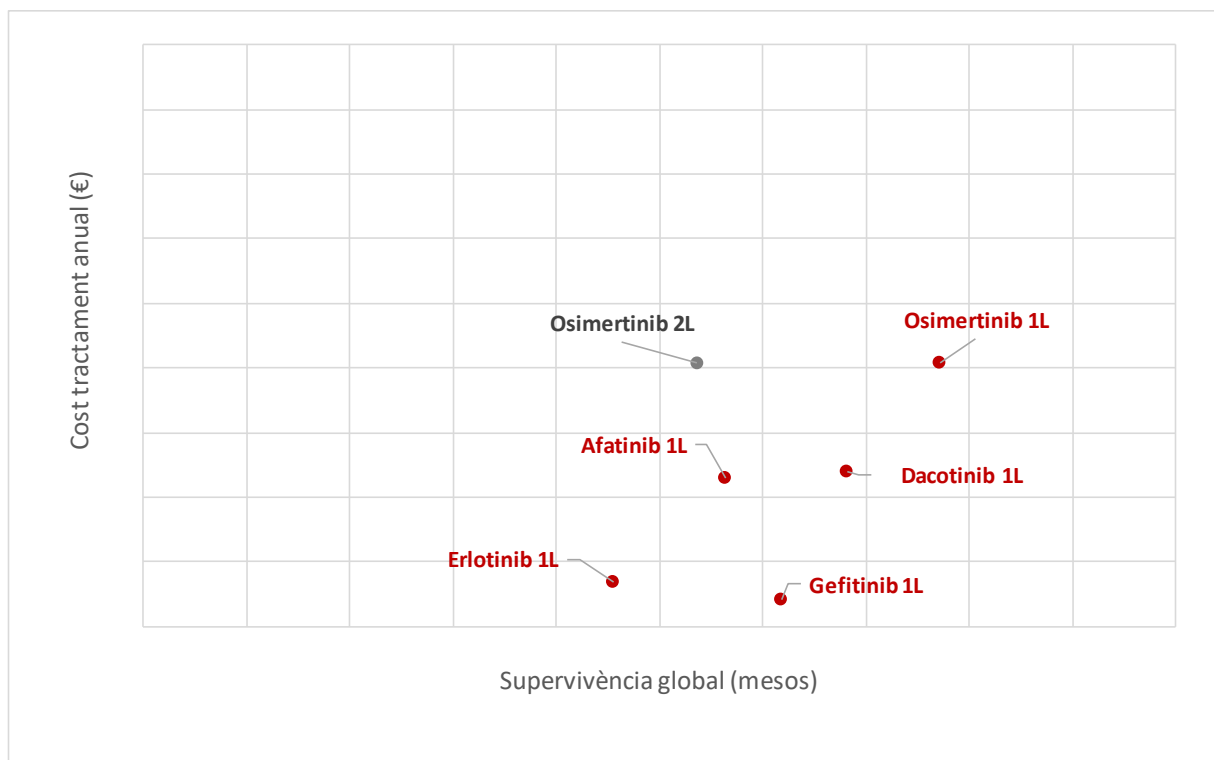


B: bevacizumab; P: pemetrexed; QT: quimioteràpia; nsq: no escatós; sq: escatós 1L: primera línia de tractament; ≥2L: segona línia de tractament o posteriors. NOTA: tractaments de primera línia en context metastàtic per histologia no escatosa (vermell); tractaments de primera línia en context metastàtic per histologia escatosa (blau); tractaments de línies posteriors en context metastàtic (negre). Les dades d'eficàcia de pembrolizumab corresponen a l'estudi KEYNOTE-189 població ITT (tall maig 2019), KEYNOTE-407 població ITT (tall maig 2019) i KEYNOTE-10 (tall setembre 2015); les dades d'eficàcia d'atezolizumab corresponen a l'estudi IMPower 150 (tall gener 2018) i OAK (tall juliol 2016); les dades d'eficàcia de nivolumab en combinació amb ipilimumab corresponen a l'estudi Checkmate 9LA (tall febrer 2021) i les dades d'eficàcia de nivolumab en monoteràpia corresponen a l'estudi CheckMate 017(tall desembre 2014) i l'estudi CheckMate 057(tall març 2015).

### Tractament de pacients amb CPNM metastàtic amb mutació *EGFR*

La relació del cost i eficàcia dels ITK per el tractament de primera línia o posteriors del CPNM metastàtic amb mutació *EGFR* es mostren en la figura 10.

**Figura 10. Relació del cost i eficàcia del tractament per als pacients amb CPNM metastàtic amb mutació EGFR**

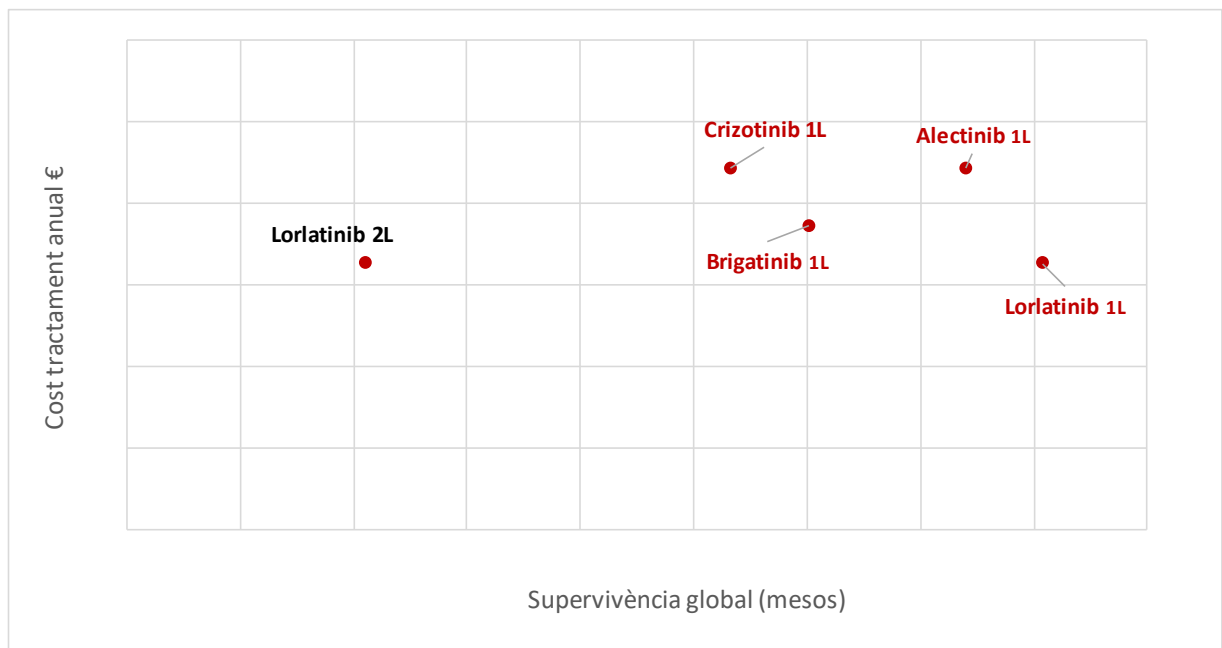


1L: primera línia de tractament; 2L: segona línia de tractament. NOTA: tractaments de primera línia en context metastàtic (vermell); tractaments de línies posteriors en context metastàtic (negre). Les dades d'eficàcia d'osimertinib corresponen a l'estudi FLAURA (tall juny 2019) i AURA 3 (tall març 2019); les dades d'eficàcia de dacotinib corresponen a l'estudi ARCHER 1050 (tall febrer 2017); les dades d'eficàcia de erlotinib corresponen a l'estudi OPTIMAL (tall desembre 2012), les dades d'eficàcia de gefitinib corresponen a l'estudi WJTOG3405 (tall juny 2009); les dades d'eficàcia d'afatinib corresponen a l'estudi LUX-Lung 3 (tall gener 2013).

### Tractament de pacients amb CPNM metastàtic amb reordenaments d'ALK

La relació del cost i eficàcia dels ITK per el tractament de primera línia o posteriors del CPNM metastàtic amb reordenaments d'ALK es mostren en la figura 11.

**Figura 11. Relació del cost i eficàcia dels tractaments per als pacients amb CPNM metastàtic amb reordenaments d'ALK.**

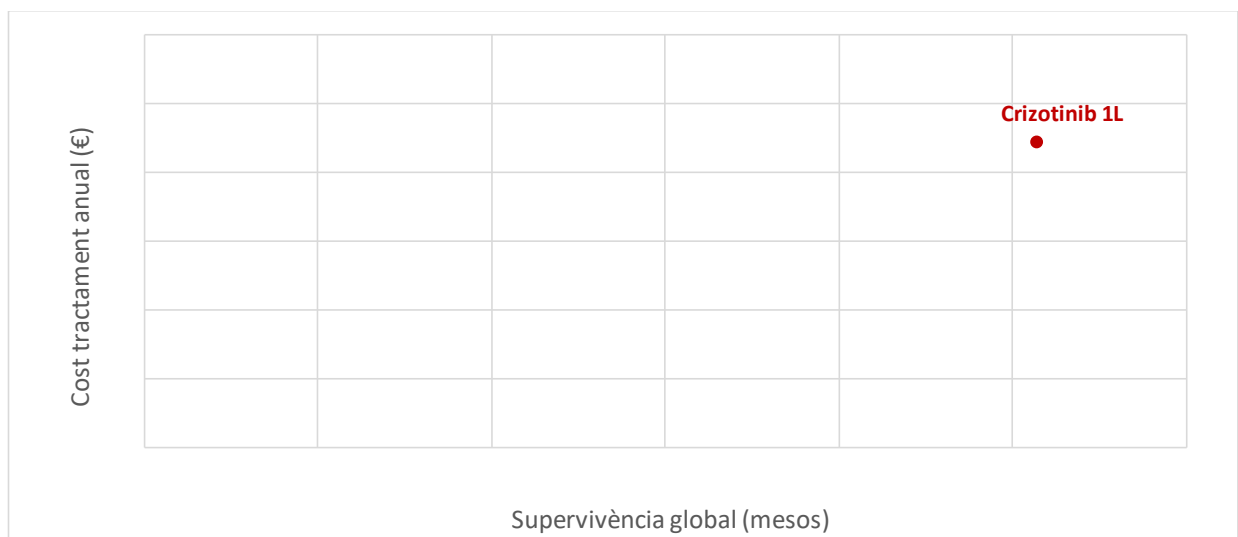


1L: primera línia de tractament; 2L: segona línia de tractament. NOTA: tractaments de primera línia en context metastàtic (vermell); tractaments de línies posteriors en context metastàtic (negre). Les dades d'eficàcia dels ITK d'ALK per a primera línia corresponen a les estimacions paramètriques utilitzades en els anàlisis de cost-efectivitat del NICE. Les dades de seguiment de la eficàcia de lorlatinib en segona línia o posteriors corresponen a l'estudi B7461001 cohort EXP-3B (tall febrer 2018).

### Tractament de pacients amb CPNM mestastàtic amb reordenaments de ROS1

La relació del cost i eficàcia dels ITK per el tractament de primera línia del CPNM amb reordenaments de ROS-1 es mostren en la figura 12.

**Figura 12. Relació del cost i eficàcia dels tractaments per als pacients amb CPNM metastàtic amb reordenaments de ROS-1.**

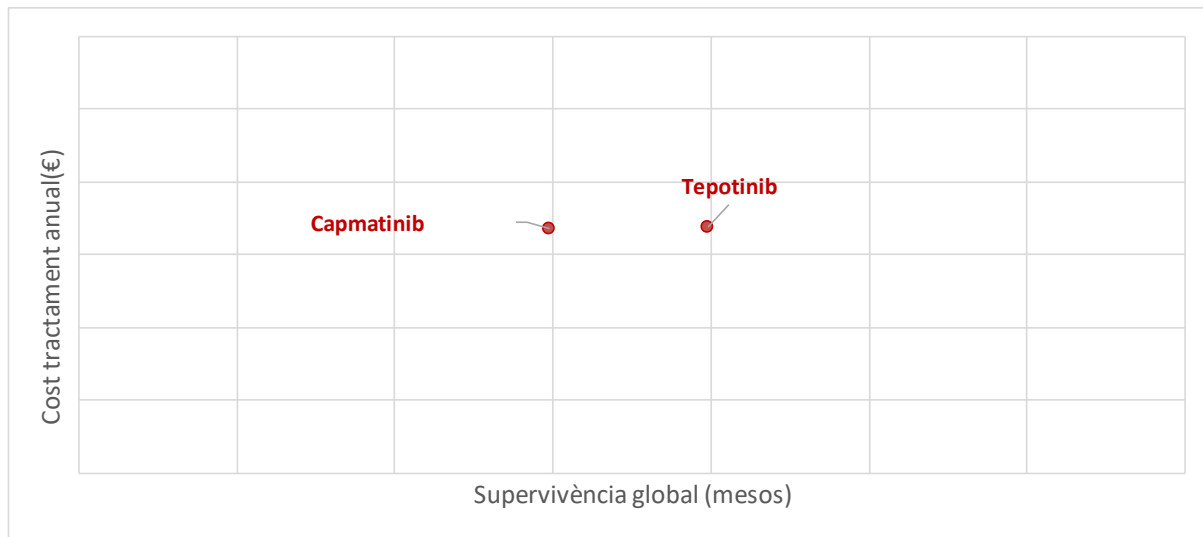


1L: primera línia de tractament. NOTA: Les dades d'eficàcia de crizotinib corresponen a l'estudi PROFILE1001 (tall juny 2018).

## Tractament de pacients amb CPNM metastàtic amb mutació d'omissió *METex14*

La relació del cost i eficàcia dels ITK per el tractament de segona línia o posteriors del CPNM amb mutació d' omissió *METex14* es mostren en la figura 13.

**Figura 13. Relació del cost i eficàcia dels tractaments per als pacients amb CPNM metastàtic amb mutació d'omissió *METex14***



NOTA: tractaments de primera línia en context metastàtic (vermell); tractaments de línies posteriors en context metastàtic (negre). Les dades d'eficàcia de capmatinib corresponen a l'estudi GEOMETRY mono-1, cohort 4 i 6 (tall 18 setembre 2020); les dades d'eficàcia de tepotinib corresponen a l'estudi VISION, cohort A i C (tall 1 febrer 2021).

### 8.1. Limitacions de la relació cost i eficàcia del tractament

La relació de cost i eficàcia del tractament no és un anàlisi de cost-efectivitat, i per tant els resultats de les figures s'han d'interpretar com a una presentació pragmàtica dels valors d'ambdues variables. Així mateix, aquesta relació cost i eficàcia del tractament presenta algunes limitacions que principalment estan relacionades amb els supòsits següents: la pauta terapèutica correspon a la de la fitxa tècnica sense considerar potencials ajustos de dosis o utilització de dosis d'acord al pes corporal, la durada del tractament correspon a un any per considerar un seguiment igual per a tots els tractaments, no es consideren les discontinuacions per efectes adversos, la utilització d'informació de la eficàcia prové d'assajos clínics (medianes, valoracions a curt termini, etc) o de les estimacions utilitzades en les anàlisis de cost-efectivitat del NICE.



## 9. Informació per als pacients

Els diferents professionals implicats en el procés assistencial (medicina, infermeria, farmàcia, 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 què 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 (professionals de medicina, infermeria i farmàcia) 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 un professional 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 durant tot el procés de la seva malaltia.

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

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

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

Informació	Descripció	Destinatari	Idioma	Enllaç
<b>Maneig d'efectes adversos</b>	Díptics informatius sobre efectes adversos concrets	Pacients	Castellà	<a href="https://gruposdetrabajo.sef.es/gedefo/images/stories/documentos/publicaciones/af%20folleto%20a5%20modif.pdf">https://gruposdetrabajo.sef.es/gedefo/images/stories/documentos/publicaciones/af%20folleto%20a5%20modif.pdf</a>
<b>Asociación Española contra el Càncer</b>				<a href="https://www.aecc.es">https://www.aecc.es</a>
<b>SEOM (Sociedad Española de Medicina Oncológica)</b>				
<b>Biomarcadors</b>	Biomarcadors en el càncer de pulmó	Pacients	Castellà	<a href="https://www.esmo.org/content/download/46499/855050/file/ESMO-Medicina-Personalizada-Guia-para-Pacientes.pdf">https://www.esmo.org/content/download/46499/855050/file/ESMO-Medicina-Personalizada-Guia-para-Pacientes.pdf</a>
<b>Oncosaludable - SEOM (Sociedad Española de Medicina Oncológica)</b>				
<b>Hàbits oncosaludables</b>	Recomanacions i consells per als pacients amb càncer. Aborda diferents aspectes relacionats amb el càncer	Pacients	Castellà	<a href="https://oncosaludable.es/">https://oncosaludable.es/</a>
<b>Control de símptomes</b>				
<b>Interaccions</b>				
<b>ESMO (European Society for Medical Oncology- Europa)</b>				
<b>Efectes adversos secundaris a la immunoteràpia</b>	Guia d'efectes adversos secundaris a la immunoteràpia	Pacients	Castellà	<a href="https://www.esmo.org/content/download/133756/2490209/1">https://www.esmo.org/content/download/133756/2490209/1</a>
<b>Càncer avançat</b>	Guia per a pacients amb càncer avançat	Pacients	Castellà	<a href="https://www.esmo.org/content/download/31152/622980/1/ESMO-guia-para-pacientes-con-cancer-avanzado.pdf">https://www.esmo.org/content/download/31152/622980/1/ESMO-guia-para-pacientes-con-cancer-avanzado.pdf</a>
<b>Teràpia dirigida</b>	Guia per a pacients sobre la medicina personalitzada	Pacients	Castellà	<a href="https://www.esmo.org/content/download/46499/855050/1/ESMO-Medicina-Personalizada-Guia-para-Pacientes.pdf">https://www.esmo.org/content/download/46499/855050/1/ESMO-Medicina-Personalizada-Guia-para-Pacientes.pdf</a>
<b>Eviq (Austràlia)</b>				
<b>Efectes adversos i informació sobre el tractament</b>	Recomanacions sobre el maneig d'efectes adversos i informació sobre els tractaments i la seva administració	Pacients	Anglès Castellà	<a href="https://www.eviq.org.au/patients-and-carers">https://www.eviq.org.au/patients-and-carers</a>
<b>BCCANCER (British Columbia Cancer- Canadà)</b>				
<b>Maneig d'efectes adversos.</b>	Maneig d'efectes adversos específics	Pacients	Anglès	<a href="http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual">http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual</a>
<b>Manipulació del tractament oncològic i fluids corporals al domicili</b>	Consells sobre manipulació del tractament oncològic i fluids corporals al domicili			

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

**Taula 13. Enllaços d'interès per a professionals**

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

## Annexos

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

En aquest apartat es descriuen les indicacions autoritzades dels fàrmacs indicats per al tractament del CPNM en estadi metastàtic i les seves condicions de finançament segons la informació disponible a la fitxa tècnica de cada fàrmac i l'aplicació [BIFIMED](#), consultat al juliol del 2023. Atès que les taules poden quedar desactualitzades, es recomana consultar aquestes referències per obtenir informació actualitzada i detallada.

Taula 1. Indicacions autoritzades i condicions de finançament dels ITK d'EGFR i d'altres fàrmacs dirigits a aquesta diana

Fàrmac	Indicació	Condicions de finançament a l'Estat espanyol
<b>Afatinib</b>	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"><li>• <b>Finançat</b></li></ul>
	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"><li>• <b>NO finançat</b></li></ul>
<b>Dacomitinib</b>	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"><li>• <b>Finançat</b></li></ul>
<b>Erlotinib</b>	Tractament de 1L de pacients amb CPNM localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores d'EGFR.	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Finançat</b></li></ul>
	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"><li>• <b>Finançat</b></li></ul>
	Tractament de pacients amb CPNM localment avançat o metastàtic després de fracàs, almenys, a un tractament quimioterapèutic anterior.	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Finançat</b></li></ul>
<b>Gefitinib</b>	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"><li>• <b>Finançat</b></li></ul>
<b>Osimertinib</b>	Tractament de 1L de pacients adults amb CPNM localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores d'EGFR.	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Finançat</b></li></ul>
	Tractament de pacients adults amb CPNM localment avançat o metastàtic amb mutació positiva del EGFR T790M.	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Finançament restringit*</b></li></ul>
<b>Amivantamab</b>	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 terapia basada en platí.	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>NO finançat</b></li></ul>

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

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

Fàrmac	Indicació	Condicions de finançament a l'Estat espanyol
<b>Alectinib</b>	En monoteràpia, per al tractament de 1L de pacients adults amb CPNM avançat, positiu per ALK.	• <b>Finançat</b>
	En monoteràpia, per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat, positiu per ALK, prèviament tractats amb crizotinib.	• <b>Finançat</b>
<b>Ceritinib</b>	En monoteràpia, per al tractament en 1L de pacients adults amb CPNM avançat, positiu per ALK.	• <b>Finançat</b>
	En monoteràpia, per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat, positiu per ALK, prèviament tractat amb crizotinib.	• <b>Finançat</b>
<b>Crizotinib</b>	Tractament de 1L de pacients amb CPNM avançat, positiu per ALK.	• <b>Finançat</b>
	Tractament de 1L de pacients amb CPNM avançat, positiu per ALK, prèviament tractat.	• <b>Finançat</b>
<b>Brigatinib</b>	En monoteràpia, per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat, positiu per ALK, sense tractament previ amb ITK d'ALK.	• <b>Finançat</b>
	En monoteràpia, per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat, positiu per ALK, prèviament tractat amb crizotinib.	• <b>NO finançat</b>
<b>Lorlatinib</b>	En monoteràpia, per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat, positiu per ALK, després de progressió al tractament amb: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alectinib o ceritinib com a primer tractament.</li> <li>• Crizotinib i almenys un altre ITK d'ALK.</li> </ul>	• <b>Finançat</b>
	En monoteràpia, per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat positiu per ALK no tractat prèviament amb un inhibidor d'ALK.	• <b>Finançat</b>

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

Fàrmac	Indicació	Condicions de finançament a l'Estat espanyol
<b>Crizotinib</b>	Tractament de pacients amb CPNM avançat, positiu per ROS1.	• <b>Finançat</b>
<b>Entrectinib</b>	En monoteràpia per al tractament de pacients CPNM avançat, positiu per ROS1 no tractat prèviament amb inhibidors de ROS1.	• <b>NO finançat</b>

Taula 4. Indicacions autoritzades i condicions de finançament dels ITK de MET

Fàrmac	Indicació	Condicions de finançament a l'Estat espanyol
<b>Tepotinib</b>	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"> <li>• Finançat</li> </ul>
<b>Capmatinib</b>	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"> <li>• Finançat</li> </ul>

Taula 5. Indicacions autoritzades i condicions de finançament en altres biomarcadors

Fàrmac	Indicació	Condicions de finançament a l'Estat espanyol
<b>Dabrafenib</b>	En combinació amb trametinib, per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat, amb mutació BRAF V600.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NO finançat</li> </ul>
<b>Trametinib</b>	En combinació amb dabrafenib, per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat, amb mutació BRAF V600.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NO finançat</li> </ul>
<b>Pralsetinib</b>	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"> <li>• NO finançat</li> </ul>
<b>Selpercatinib</b>	Pel tractament del CPNM avançat, amb fusió del gen <i>RET</i> no tractat prèviament amb un inhibidor de RET. <sup>§</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finançat</li> </ul>
<b>Sotorasib</b>	Pel tractament del CPNM avançat, amb mutació <i>KRAS G12C</i> i que hagin progressat després d'almenys una línia de tractament sistèmic prèvia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NO finançat</li> </ul>

§Selpercatinib s'ha finançat posteriorment al procés d'actualització de la Pauta d'harmonització

Taula 6. Indicacions autoritzades i condicions de finançament de la immunoteràpia sola o combinada

Fàrmac	Indicació	Condicions de finançament a l'Estat espanyol
<b>Pembrolizumab</b>	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"> <li>• Finançat</li> </ul>
	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"> <li>• Finançament restringit*</li> </ul>
	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"> <li>• Finançament restringit*</li> </ul>
	En monoteràpia, per al tractament del CPNM localment avançat o metastàtic en adults els tumors dels quals expressin PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finançat</li> </ul>



Fàrmac	Indicació	Condicions de finançament a l'Estat espanyol
	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.	
<b>Atezolizumab</b>	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"> <li>• Finançament restringit*</li> </ul>
	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.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>NO finançat</b> per a pacients amb mutacions d'EGFR o ALK</li> </ul>
	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"> <li>• Finançat</li> </ul>
	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.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>NO finançat</b></li> </ul>
	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. <sup>§</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finançat</li> </ul>
<b>Nivolumab</b> <sup>§</sup>	En monoteràpia, per al tractament del CPNM localment avançat o metastàtic després de quimioteràpia prèvia, en adults.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finançat</li> </ul>
	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"> <li>• Finançament restringit*</li> </ul>
<b>Ipilimumab</b> <sup>§</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finançament restringit*</li> </ul>
<b>Cemiplimab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En monoteràpia, per al tractament de 1L del CPNM metastàtic en adults els tumors dels quals expressin PD-L1 com una proporció de marcador tumoral (de l'anglès, TPS) <math>\geq</math> 50% sense mutacions tumorals positives d'EGFR, ALK o ROS1.<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finançat</li> </ul>
<b>Cemiplimab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En combinació amb quimioteràpia basada en platí per al tractament de 1L de pacients adults amb CPNM que expressen PD-L1 (<math>\geq</math> 1% de les cèl·lules tumorals) sense aberracions EGFR, ALK o ROS1, que tenen CPNM localment avançat que no són candidats a rebre quimiorradiació definitiva o CPNM metastàtic.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finançament restringit*</li> </ul>

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

§ La restricció de finançament de la combinació de nivolumab amb ipilimumab i quimioteràpia s'ha modificat posteriorment al procés d'actualització de la Pauta d'harmonització. Consulteu les condicions de finançament a BIFIMED.

Taula 7. Indicacions autoritzades i condicions de finançament de fàrmacs dirigits contra factors de creixement diversos

Fàrmac	Indicació	Condicions de finançament a l'Estat espanyol
<b>Bevacizumab</b>	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"> <li>• Finançat</li> </ul>
	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"> <li>• <b>NO finançat</b></li> </ul>
<b>Ramucirumab</b>	En combinació amb erlotinib, per al tractament en 1L de pacients adults amb CPNM metastàtic amb mutacions activadores d'EGFR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>NO finançat</b></li> </ul>
	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"> <li>• <b>NO finançat</b></li> </ul>
<b>Necitumumab</b>	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"> <li>• No hi ha informació disponible sobre les condicions de preu i finançament</li> </ul>
<b>Nintedanib</b>	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"> <li>• Finançat</li> </ul>

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

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

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

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

Definició	% KPS	ECOG	Interpretació
<b>Pot realitzar activitats normals i treballar. No necessita cures especials</b>	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
<b>Incapaç de treballar. Capaç de viure a casa, atendre la majoria de les necessitats personals. Es necessita ajuda moderada</b>	70	2	Capacitat de cuidar-se, però no de dur a terme activitats normals o treball actiu
	60		Requereix atenció ocasional però pot cuidar-se de si mateix
	50	2	Requereix gran atenció, també de tipus mèdic. Enllitat menys del 50% del dia
<b>Incapaç de cuidar-se sense ajuda. Requereix atenció institucional o hospitalària. La malaltia pot estar progressant ràpidament</b>	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®)	Cemiplimab (Libtayo ®)
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)	350mg concentrat per a solució per a perfusió, 1 vial de 7mL. (Sacarosa)
Mecanisme d'acció	S'uneix a PD1 i bloqueja la unió amb PD-L1 i PD-L2.	S'uneix a PD-L1 i proporciona un bloqueig doble dels receptors PD-1 i B7.1.	S'uneix a PD1 i bloqueja la unió amb PD-L1 i PD-L2.	Inhibidor del CTLA-4	S'uneix a PD1 i bloqueja la unió amb PD-L1 i PD-L2.
Dosi i freqüència d'administració	- <u>Monoteràpia</u> : 200 mg cada 3 setmanes o 400 mg cada 6 setmanes. - <u>Règim combinat amb QT</u> : 200 mg cada 3 setmanes. El tractament s'ha de mantenir fins a progressió de la malaltia o intolerància.	- <u>Monoteràpia</u> : 1.200 mg cada 3 setmanes. - <u>En combinació amb bevacizumab, paclitaxel i carboplatí</u> : inducció 1.200 mg d'atezolizumab seguit de bevacizumab, paclitaxel i carboplatí cada 3 setmanes durant 4-6 cicles. Manteniment: 1.200 mg d'atezolizumab seguit de bevacizumab cada 3 setmanes. Fins a pèrdua del benefici clínic.	- 240 mg cada 2 setmanes fins a pèrdua del benefici clínic o intolerància. - <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.	- 350mg cada 3 setmanes.  El tractament s'ha de mantenir fins a progressió de la malaltia o intolerància.
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 hi ha recomanacions específiques per IR greu ni per IH moderada o greu.	No hi ha recomanacions específiques per IR greu ni per IH 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. En el tractament combinat, primer s'ha d'administrar	Perfusió endovenosa, durant 30 min.	Perfusió endovenosa, durant 30 min.

	Pembrolizumab (Keytruda®)	Atezolizumab (Tecentriq®)	Nivolumab (Opdivo®)	Ipilimumab (Yervoy®)	Cemiplimab (Libtayo ®)
			nivolumab, seguit d'ipilimumab i posteriorment, QT.	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.	No s'han realitzat estudis. Possiblement es degradi a petits pèptids i aminoàcids.
Altres comentaris	-	No es recomanen reduccions de dosi.	-	No es recomanen reduccions ni augments de dosi.	No es recomanen reduccions 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. Es recomana consultar la fitxa tècnica (160–164) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

## 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, HER 3 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 aliments o sense	Oral, una hora abans o dues hores després de menjar	Oral, amb aliments o sense	Oral, amb aliments o sense
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. Es recomana consultar la fitxa tècnica (165–169) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac



## 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 ITK de 3a generació	Inhibidor selectiu de la TK d'ALK, l'oncogen ROS1 i IGF-1R ITK de 2a generació
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 h durant els primers 7 dies i posteriorment, 120 mg /24 h IR greu (FGe < 30 ml/min): 60 mg /24 h durant els primers 7 dies i posteriorment, 120 mg /24 h
Forma d'administració	Oral, amb aliments	Oral, amb aliments	Oral, amb aliments o sense	Oral, amb aliments o sense	Oral, amb aliments o sense
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	--	Activitat en ratlins 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 d'EML4-ALK associades a resistència als inhibidors d'ALK, inclosos G1202R i L1196M. Penetració en el SNC

ALK: receptor amb activitat tirosina-cinasa codificat pel gen ALK (de l'anglès, *anaplastic lymphoma kinase*); bid: dos cops al dia; c-Met: receptor codificat pel gen c-Met (factor de transició epitelial-mesenquimàtica); CYP: citocrom P450; FGe: filtrat glomerular estimat; 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: uridindifosfatglucoronidotransferasa; IGF-1R: receptor 1 del factor insulínic de creixement. Es recomana consultar la fitxa tècnica (170–175) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

## Annex 7. Característiques dels inhibidors de la tirosina-cinasa de MET

Taula 1: Característiques principals dels ITK de MET i la seva dosificació







	Capmatinib (Trabecta®)	Tepotinib (Tepmetko®)
Presentacions (excipients de DO)	Comprimits recoberts amb pel·lícula, 150 i 200mg (manitol, laurilsulfat sòdic)	Comprimits recoberts amb pel·lícula, 225mg (Manitol, lactosa)
Mecanisme d'acció	Inhibidor de la TK de MET	Inhibidor reversible de la TK de MET
Dosi i freqüència d'administració	400 mg / 12 hores (2 comprimits bid)	450 mg / 24 hores (2 comprimits qd)
Oblit de dosi	No prendre la dosi oblidada i esperar a la propera presa.	Prendre la dosi oblidada llevat que faltin < 8 hores per a la següent presa
Ajustaments de dosi en poblacions especials	No hi ha recomanacions específiques per IR greu	No es recomana en IH greu ni en IR greu.
Forma d'administració	Oral, amb aliments o sense	Oral, amb aliments
Metabolisme	CYP3A4 i aldehyd oxidasa	Cap via metabòlica contribueix més del 25% en la biotransformació de tepotinib.

CYP: citocrom P450; bid: dos cops al dia; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal; MET: factor de transició epitelial-mesenquimal; qd: un cop al dia; TK: tirosina-cinasa. Es recomana consultar la fitxa tècnica (176,177) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac







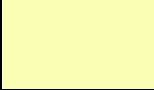



## Annex 8. Interaccions farmacològiques

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				
Antineoplàstic	Grup de fàrmacs que interaccionen	Informació de la interacció	Gravetat Lexicomp	Gravetat Drugs.com
<b>GEFITINIB</b>	<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.		
<b>ERLOTINIB</b>	<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>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques d'erlotinib (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Prendre l'antiàcid al menys 4 hores abans o 2 hores després d'erlotinib.		
	<i>Anti-H2</i>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques d'erlotinib (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Prendre erlotinib 2 hores abans o 10 hores després de l'antagonista H2.		
	<i>Inductors forts CYP3A4</i>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques d'erlotinib (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Evitar associació. Si no es possible, augmentar dosi d'erlotinib progressivament (màxim 450 mg/dia).		
	<i>Inhibidors forts CYP3A4</i>	<b>Augment de les concentracions plasmàtiques d'erlotinib (risc de reaccions adverses).</b> Evitar associació. Si no es possible, considerar reducció de la dosi d'erlotinib (en disminucions de 50 mg).		
	<i>Inductors CYP1A2</i>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques d'erlotinib (possible pèrdua d'eficàcia). Increment del risc de toxicitat hepàtica.</b> Evitar associació. Si no es possible, monitoritzar resposta i toxicitat.		
	<i>Inhibidors CYP1A2</i>	<b>Augment de les concentracions plasmàtiques d'erlotinib.</b> Precaució; considerar reducció de dosi d'erlotinib o interrupció temporal en cas de toxicitat.		
	<i>Anticoagulants</i>	<b>Possible augment en el Ràtio Internacional Normalitzat (INR) (risc d'hemorràgies).</b> Monitoritzar INR i ajustar dosi d'anticoagulant en conseqüència.		
<b>AFATINIB</b>	<i>Inductors de la glicoproteïna P (gp-P) i ABCB1</i>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques d'afatinib.</b> Evitar aquesta associació i en cas de no poder-se evitar augmentar la dosi d'afatinib en 10 mg.		
	<i>Inhibidors de la gp-P i ABCB1</i>	<b>Augment de les concentracions plasmàtiques d'afatinib.</b> Administrar l'inhibidor de la gp-P de manera fraccionada (separat 6-12h de la pressa d'afatinib).		
<b>OSIMERTINIB</b>	<i>Immunosupressors</i>	<b>Efecte additiu immunosupressor.</b> Valorar benefici-risc.		
	<i>Inductors forts CYP3A4</i>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques d'osimertinib (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Evitar l'ús concomitant. En cas de no poder-se evitar, considerar augmentar la dosi d'osimertinib a 160 mg.		
	<i>Substrats gp-P i/o ABC1.</i>	<b>Osimertinib pot augmentar les concentracions dels substrats de la glicoproteïna P (risc de reaccions adverses).</b> Monitoritzar toxicitat del substrat de gp-P.		

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

	<i>Fàrmacs que allarguen l'interval QT</i>	<b>Efecte additiu de prolongació de l'interval QT.</b> Evitar aquesta associació. Si es necessari l'ús concomitant, monitoritzar interval QT.		
<b>LORLATINIB</b>	<i>Inductors forts CYP3A4</i>	<b>Descens de la concentració plasmàtica de lorlatinib (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Associació contraïndicada.		
	<i>Inductors moderats CYP3A4</i>	<b>Descens de la concentració plasmàtica de lorlatinib (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Evitar la associació.		
	<i>Inhibidors forts CYP3A4</i>	<b>Augment de les concentracions plasmàtiques de lorlatinib (risc de reaccions adverses).</b> Considerar alternativa terapèutica. Si es necessari l'ús concomitant es recomana reduir 25 mg la dosi diària de lorlatinib.		
	<i>Inhibidors moderats CYP3A4 (Fluconazol)</i>	<b>Augment de les concentracions plasmàtiques de lorlatinib (risc de reaccions adverses).</b> Considerar alternativa terapèutica. Si es necessari l'ús concomitant es recomana reduir 25 mg la dosi diària de lorlatinib.		
	<i>Substrats CYP3A4</i>	<b>Lorlatinib (inductor moderat del CYP3A4) pot reduir les concentracions plasmàtiques dels substrats de CYP3A4).</b> Precaució. Poden ser necessaris ajustos de la dosi de substrat  i/o monitorització.		
	<i>Substrats glicoproteïna P i ABCB1</i>	<b>Lorlatinib (inductor moderat de glicoproteïna P) pot reduir la concentració plasmàtica dels substrats de gp-P).</b> Precaució. Poden ser necessaris ajustos de la dosi de substrat  i/o monitorització.		
<b>BRIGATINIB</b>	<i>Inductors forts CYP3A4</i>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques de brigatinib (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Evitar associació. Si no es possible, monitoritzar eficàcia de brigatinib.		
	<i>Inductors moderats CYP3A4</i>	<b>Descens de les concentracions plasmàtiques de brigatinib (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Evitar associació. Si no es possible, valorar augmentar 30 mg la dosi diària de brigatinib.		
	<i>Inhibidors forts CYP3A4</i>	<b>Augment de les concentracions plasmàtiques de brigatinib (risc de reaccions adverses).</b> Evitar associació. Si no es possible, reduir un 50% la dosi diària de brigatinib.		
	<i>Inhibidors moderats CYP3A4</i>	<b>Augment de les concentracions plasmàtiques de brigatinib (risc de reaccions adverses).</b> Evitar associació. Si no es possible, reduir un 40% la dosi diària de brigatinib.		

	<i>Substrats CYP3A4</i>	<b>Brigatinib (inductor CYP3A4) pot reduir la concentració plasmàtica dels substrats de CYP3A4.</b> Evitar associació. Si no es possible, monitoritzar eficàcia i valorar ajust de dosi del substrat.		
	<i>Estrògens i progestàgens</i>	<b>Brigatinib pot reduir la concentració plasmàtica dels anticonceptius hormonals.</b> Les dones amb potencial reproductiu haurien d'utilitzar un mètode anticonceptiu alternatiu.		
	<i>Agents causants de bradicàrdia</i>	<b>Brigatinib pot potenciar la bradicàrdia del agents causants de bradicàrdia.</b> Evitar associació. Si no es possible, monitoritzar la freqüència cardíaca i tensió arterial.		
<b>INHIBIDORS METex14</b>				
<b>CAPMATINIB</b>	<i>Inhibidors forts CYP3A4</i>	<b>Increment de l'exposició a capmatinib que pot provocar un augment dels efectes adversos.</b> Monitorar estretament als pacients per detectar reaccions adverses durant l'administració conjunta.		
	<i>Inductors forts CYP3A4</i>	<b>Disminució de l'exposició a capmatinib que pot provocar la pèrdua d'eficàcia.</b> Evitar l'administració conjunta. Valorar alternatives terapèutiques.		
	<i>Inductors moderats CYP3A4</i>	<b>Disminució de l'exposició a capmatinib que pot provocar la pèrdua d'eficàcia.</b> Precaució amb l'administració concomitant.		
	<i>Substrats major CYP1A2</i>	<b>Capmatinib pot augmentar les concentracions dels substrats dels CYP1A2.</b> Es recomana evitar l'us concomitant. Si no és possible, valorar reduir la dosi del substrat.		
	<i>Substrats de la glicoproteïna P</i>	<b>Capmatinib pot augmentar les concentracions dels substrats de la glicoproteïna P.</b> Es recomana evitar l'us concomitant. Si no és possible, valorar reduir la dosi del substrat.		
	<i>Substrats BCRP</i>	<b>Capmatinib pot augmentar les concentracions dels substrats del BCRP.</b> Precaució amb l'administració concomitant. Pot ser necessari reduir la dosi del substrat.		
<b>TEPOTINIB</b>	<i>Inhibidors forts CYP3A4</i>	<b>Increment de l'exposició a tepotinib que pot provocar un augment dels efectes adversos.</b> Monitorar estretament als pacients per detectar reaccions adverses durant l'administració conjunta.		
	<i>Inhibidors glicoproteïna P</i>	<b>Increment de l'exposició a tepotinib que pot provocar un augment dels efectes adversos.</b> Evitar l'administració conjunta.		

	<i>Substrats de la glicoproteïna P</i>	<b>Tepotinib pot augmentar les concentracions dels substrats de la glicoproteïna P.</b> En cas d'ús concomitant, valorar reduir la dosi del substrat.		
	<i>Substrats BCRP</i>	<b>Tepotinib pot augmentar les concentracions dels substrats del BCRP.</b> Es recomana vigilar l'aparició de reaccions adverses dels substrats de BCRP.		
<b>ALTRES FÀRMACS ANTINEOPLÀSICS ORALS</b>				
<b>NINTEDANIB</b>	<i>Anticoagulants</i>	<b>Nintedanib pot potenciar l'efecte dels anticoagulants, amb augment del risc d'hemorràgia.</b> Monitoritzar signes i símptomes d'hemorràgia.		
	<i>Inductors CYP3A4 i gp-P</i>	<b>Descens de la concentració plasmàtica de nintedanib (possible pèrdua d'eficàcia).</b> Evitar l'ús concomitant. Valorar la selecció d'un medicament alternatiu.		
	<i>Inhibidors CYP3A4 i gp-P</i>	<b>Augment de la concentració plasmàtica de nintedanib.</b> Vigilar tolerància a nintedanib. Si es necessari, reduir la dosi.		
<b>VINORELBINA</b>	<i>Immunosupressors</i>	<b>Efecte additiu immunosupressor.</b> Valorar benefici-risc.		
	<i>Inductors forts CYP3A4</i>	<b>Descens de la concentració plasmàtica de vinorelbina.</b> Vigilar resposta terapèutica a vinorelbina.		
	<i>Inhibidors forts CYP3A4</i>	<b>Augment de la concentració plasmàtica de vinorelbina.</b> Vigilar toxicitat de vinorelbina.		
<b>FÀRMACS ANTINEOPLÀSICS ENDOVENOSOS</b>				
<b>PLATINS</b> <b>GEMCITABINA</b> <b>PEMETREXED</b> <b>TAXANS</b>	<i>Immunosupressors</i>	<b>Efecte additiu immunosupressor.</b> Valorar benefici-risc.		
<b>PEMETREXED</b>	<i>AINEs: ibuprofè</i>	<b>Augment de la concentració plasmàtica de pemetrexed.</b> 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.		



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

<b>PEMBROLIZUMAB</b>	<b>Talidomida i anàlegs</b>	<b>Pembrolizumab pot potenciar la toxicitat de talidomida i els seus anàlegs.</b> Evitar l'ús concomitant. S'ha observat un augment de la toxicitat de talidomida i de la mortalitat en pacients amb mieloma múltiple.		
<b>BEVACIZUMAB</b>	<b>Sunitinib</b>	<b>Augment de la toxicitat de bevacizumab.</b> Sunitinib pot augmentar el risc d'anèmia hemolítica microangiopàtica i pot potenciar l'augment de la pressió arterial. No es recomana l'ús concomitant.		
	<b>Immunosupressors</b>	<b>Efecte additiu immunosupressor.</b> Valorar benefici-risc.		
	<b>Antraciclins</b>	<b>Bevacizumab pot augmentar l'efecte cardiotòxic de les antraciclins.</b> Associació no recomanada.		

#### Fonts d'informació

1. Fitxes tècniques de l'AEMPS.
2. Fitxes tècniques de l'FDA.
3. Lexicomp interactions. [https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-druglist](https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist)
4. Drugs.com Interactions Checker. [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html)
5. Micromedex.  
[https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/3B4F8D/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DOPLICATIONSHIELDSYNC/96798B/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrugInteractions?navitem=topInteractions&isToolPage=true](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/3B4F8D/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DOPLICATIONSHIELDSYNC/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 9. Consideracions dels tractaments farmacològics

### Teràpia dirigida

#### ITK D'EGFR

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

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

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

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

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

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

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

- Diarrea
- Erupció cutània, rash, dermatitis acenifforme
- Augment paràmetres hepàtics (AST, ALT, 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
- ✓ Anàlítica 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 realitzar una valoració psicològica/psiquiàtrica (lorlatinib)
- ✓ 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 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,
- 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, amilasa, hipertensió

- 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, arrítmia o aquells que prenen medicaments que disminueixen la freqüència cardíaca.
  - Alectinib: història de diverticulitis, metàstasi GI o medicació que augmenti el risc de perforació GI; pacients amb intolerància a galactosa, insuficiència de lactasa de Lapp o malabsorció de glucosa o galactosa
  - Ceritinib i crizotinib: història o predisposició a allargament QT o que prenguin medicaments que allarguen QT o produeixen alteracions electrolítiques

#### **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

## ITK DE MET CAPMATINIB, TEPOTINIB

### **A recordar abans d'iniciar un ITK de MET:**

- ✓ Confirmació de tumor amb mutació d'omissió METex14 amb un test validat
- ✓ Anàlítica basal amb hemograma, ionograma, funció renal i hepàtica (ALT, AST, bilirrubina total) i amilasa i lipasa.
- ✓ ECG basal si clínicament indicat (tepotinib).
- ✓ Valoració de la medicació concomitant.
- ✓ Recomanar l'ús de protectors solars d'ampli espectre i evitar l'exposició solar (capmatinib).
- ✓ Recomanar l'ús de mètodes anticonceptius barrera fins a 1 setmana després de l'última dosi.
- ✓ Cal interrompre la lactància durant el tractament i durant almenys 7 dies després de l'última dosi.

### **No es consideren pacients candidats a rebre un ITK de MET:**

- ECOG  $\geq 3$
- Pacients amb metàstasi al sistema nerviós central simptomàtica o asimptomàtica que requereixi tractament amb corticoides.
- Pacients amb malaltia pulmonar intersticial.
- Pacients amb intolerància hereditària a la galactosa, deficiència total de lactasa o problemes d'absorció de glucosa o galactosa (tepotinib).
- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients

### **A recordar durant el tractament amb un ITK de MET:**

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

- Edema perifèric
- Nàusees, vòmits
- Hipoalbuminèmia
- Diarrea
- Elevació de la creatinina
- Pneumonitis, malaltia pulmonar intersticial
- Prolongació de l'interval QT (tepotinib)
- Elevació enzims hepàtics
- Elevació amilasa i lipasa

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

- Capmatinib: fotosensibilitat
- Tepotinib: prolongació de l'interval QT, toxicitat hepàtica.

- Fer el **seguiment dels efectes adversos** i realitzar els controls següents:
  - Es recomana realitzar monitorització proactiva de l'edema perifèric i del pes.
  - Es recomana realitzar un monitoratge estret de la funció hepàtica durant el tractament.
  - Cal monitoritzar l'amilasa i lipasa a l'inici del tractament i regularment durant el tractament.
  - Monitorar la funció renal.
  - Cal vigilar en els pacients l'aparició de símptomes pulmonars indicatius de pneumonitis o malaltia intersticial pulmonar. En cas de símptomes compatibles, realitzar TC toràcic i completar estudi per descartar altres causes.
  - Es recomana la monitorització de la prolongació de l'interval QT quan estigui clínicament indicada. (tepotinib)
  - Es recomana l'ús de crema solar a les parts exposades del cos, ús de roba protectora i ulleres de sol. (capmatinib)
- Tenir especial **precaució** en els casos següents:
  - En pacients amb metàstasi hepàtica concurrent o amb història clínica preexistent d'hepatitis, alcoholisme o cirrosi hepàtica es pot produir una exacerbació de la toxicitat hepàtica.
  - En pacients amb risc de desenvolupar prolongació de l'interval QT, inclosos aquells amb alteracions electrolítiques conegudes o que prenguin medicaments concomitants que afectin la prolongació de l'interval QT (tepotinib).
  - Pacients amb dispnea progressiva, taquiapnea, hipoxèmia, infiltrats pulmonars, febre i tos, a causa de la toxicitat pulmonar greu (pneumonitis intersticial, malaltia pulmonar intersticial)
- Revisar la medicació concomitant\*.

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

- Confirmació de pneumonitis/malaltia pulmonar intersticial
- Toxicitat inacceptable

### **Consideracions addicionals:**

- Capmatinib es pot administrar amb o sense aliments.
- Tepotinib s'ha de administrar amb aliments

\*vegeu interaccions a l'annex 8



## IMMUNOTERÀPIA anti - PD1/ PD-L1 ATEZOLIZUMAB, CEMIPLIMAB, NIVOLUMAB I PEMBROLIZUMAB

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

- ✓ Determinació de l'expressió de PD-L1 amb un test validat
- ✓ Anàlítica 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 (cemiplimab i 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
- Malaltia intersticial pulmonar
- Embaràs i lactància (benefici/risc)

### **A recordar durant el tractament immunoteràpic:**

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

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Nàusees i diarrea</li><li>• Anèmia</li><li>• Fatiga</li><li>• Tos i dispnea</li><li>• Disminució de la gana</li><li>• Dolor articular i musculoesquelètic.</li><li>• Erupció cutània i prurit</li><li>• Edema</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Desordres del sistema immune:<ul style="list-style-type: none"><li>- Endocrines: alteracions hormonals (hipo- i hipertiroïdisme, insuficiència suprarenal, hipòfisis, diabetis mellitus....).</li><li>- Gastrointestinals: colitis.</li><li>- Renals: nefritis.</li><li>- Respiratòries: pneumonitis.</li><li>- Cutànies: erupció cutània</li><li>- Elevació de transaminases.</li></ul></li></ul> |
|---|--|

- 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 IPILIMUMAB

### **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

## CARBOPLATÍ

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

- ✓ Anàlisi basal amb hemograma, funció renal, hepàtica, ionograma
- ✓ Premedicació amb dexametasona i antagonista de 5HT<sub>3</sub>
- ✓ 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<sup>‡</sup>
- Nàusees i vòmits

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

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

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

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

### **Consideracions addicionals:**

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

\*vegeu interaccions a l'annex 7



## CISPLATÍ

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

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

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

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

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

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

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

- Fer el **seguiment dels efectes adversos** i realitzar els controls següents:
  - Realitzar **controls analítics** abans de cada cicle que incloguin 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/m<sup>2</sup>.
  - S'ha d'assegurar una correcta ingesta hídrica per part dels pacients els dies posteriors a l'administració.
- Tenir especial **precaució** en els casos següents:
  - En pacients d'edat avançada o baix nivell de funcionalitat → la gravetat de la toxicitat, especialment renal i neurotoxicitat, estan incrementades
- Revisar la medicació concomitant\*.

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

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

### **Consideracions addicionals:**

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

\*vegeu interaccions a l'annex 7

## DOCETAXEL

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

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

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

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

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

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

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

- Fer el **seguiment dels efectes adversos** i realitzar els controls següents:
  - Realitzar **controls analítics** regulars que incloguin especialment: Hemograma (neutròfils), funció hepàtica i renal.
  - Cal monitorar estretament els 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, taquiapnea, hipoxèmia, infiltrats pulmonars, febre i tos, atès que rarament s'han notificat toxicitat pulmonar greus (edema pulmonar, pneumonitis intersticial o síndromes de distrés respiratori de l'adult).

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

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

### **Consideracions addicionals:**

- Sense consideracions addicionals

\*vegeu interaccions a l'annex 7

## PACLITAXEL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Neuropatia perifèrica greu
- Reaccions d'hipersensibilitat greus

### **Consideracions addicionals:**

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

\*vegeu interaccions a l'annex 7

## PEMETREXED

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

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

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

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

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

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

- Nàusees/vòmits
- Neutropènia i neutropènia febril, trombopènia, anèmia
- Augment de creatinina
- Exantema, eritema multiforme, alopecia
- 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\*
- ✓ Recomprar 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
- Recòmpte de neutròfils < 1.500 cèl./mm<sup>3</sup>; infecció greu actual o recent, plaquetes < 100,000 cèl./mm<sup>3</sup>
- Pacients que requereixen oxigenoteràpia crònica
- Vacuna febre groga
- Embaràs i lactància

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

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

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

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

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

- Neuropatia severa
- Insuficiència hepàtica greu

### **Consideracions addicionals:**

- Sense consideracions addicionals

\*vegeu interaccions a l'annex 7

## BEVACIZUMAB

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

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

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

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

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

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

- Nàusees/vòmits, diarrea
- Neutropènia i neutropènia febril, trombopenia, leucopenia
- Problemes de cicatrització
- Reaccions hipersensibilitat
- 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 vasculars
- 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                              | •Hemorràgia                     |
| •Neutropènia, trombopenia,                            | •Pèrdua de pes, disminució gana |
| •Augment paràmetres hepàtics (AST, ALT, bilirrubina,) | •Erupció                        |
| •Problemes de cicatrització                           | •Hipertensió                    |

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

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

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

### **Consideracions addicionals:**

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

\*vegeu interaccions a l'annex 7



## Bibliografía

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. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol [Internet]*. 2023;34(4):358–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.013>
3. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol [Internet]*. 2023;34(4):339–57. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>
4. Versión 3.2023. Non-small cell lung cancer. 2023;28(12):1034–7. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
5. ICO-ICS PRAXIS para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de pulmón de célula no pequeña Actualización abril de 2023 [Internet]. [cited 2023 Jun 13]. Available from: <https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/ICO-ICS-Praxi-Pulmon-cast.pdf>
6. ECIS - European Cancer Information System. Data explorer | ECIS [Internet]. Estimates of cancer incidence and mortality in 2020, for all countries. 2020 [cited 2023 Jul 6]. Available from: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?\\$0-0\\$1-AEE\\$2-All\\$4-1,2\\$3-All\\$6-0,85\\$5-2008,2008\\$7-8\\$CEstByCancer\\$X0\\_8-3\\$CEstRelativeCanc\\$X1\\_8-3\\$X1\\_9-AE27\\$CEstBySexByCancer\\$X2\\_8-3\\$X2\\_-1-1](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$0-0$1-AEE$2-All$4-1,2$3-All$6-0,85$5-2008,2008$7-8$CEstByCancer$X0_8-3$CEstRelativeCanc$X1_8-3$X1_9-AE27$CEstBySexByCancer$X2_8-3$X2_-1-1)
7. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Red Española de Registros del Cáncer (REDECAN). Las cifras del cáncer en España 2023. 2023.
8. 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.
9. 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>
10. Fernandez E, Schiaffino A, Borràs JM, Shafey O, Villalbí JR, La Vecchia C. Prevalence of cigarette smoking by birth cohort among males and females in Spain, 1910-1990. *Eur J cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ*. 2003 Feb;12(1):57–62.
11. 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.
12. Wadowska K, Bil-Lula I, Trembecki Ł, Śliwińska-Mossoń M. Genetic Markers in Lung Cancer Diagnosis: A Review. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun;21(13).
13. 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).
14. 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>
  15. 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.
  16. 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>
  17. ICOPraxis para el tratamiento médico del cáncer de pulmón de célula no pequeña. 2ª edición: noviembre 2016. 1395;
  18. 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>)
  19. 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](https://www.neumosur.net/files/publicaciones/ebook/51-CANCER-Neumologia-3_ed.pdf)
  20. Freeman RK, Van Woerkom JM, Vyverberg A, Ascoti 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](http://www.elsevier.com/locate/ejcts)
  21. 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.
  22. 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.
  23. 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](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/normatives_instruccions/2021/instruccio-03-21-text-consolidat.pdf)
  24. 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>
  25. Hofmarcher T, Lindgren P, Wilking N, Jönsson B. The cost of cancer in Europe 2018. *Eur J Cancer.* 2020 Apr;129:41–9.

26. Dilla T. The Economic Burden of Cancer in Spain: A Literature Review. 2017;
27. Corral J, Espinàs JA, Cots F, Pareja L, Solà J, Font R, et al. Estimation of lung cancer diagnosis and treatment costs based on a patient-level analysis in Catalonia (Spain). *BMC Health Serv Res*. 2015 Feb;15:70.
28. Guarga L, Paco N, Vela E, Clèries M, Corral J, Delgadillo J, et al. Changes in Treatment Patterns and Costs for Lung Cancer Have Not Resulted in Relevant Improvements in Survival: A Population-Based Observational Study in Catalonia. *Cancers (Basel)*. 2022 Nov;14(23).
29. Shepherd FA, Domerg C, Hainaut P, Jänne PA, Pignon J-P, Graziano S, et al. Pooled analysis of the prognostic and predictive effects of KRAS mutation status and KRAS mutation subtype in early-stage resected non-small-cell lung cancer in four trials of adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Jun;31(17):2173–81.
30. 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.
31. 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.
32. Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. Non-Small Cell Lung. 2020;
33. Cui G, Liu D, Li W, Fu X, Liang Y, Li Y, et al. A meta-analysis of the association between BRAF mutation and nonsmall cell lung cancer. *Med (United States)*. 2017;96(14).
34. Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, Zhu VW, Kummar S, Spira AI, et al. Clinicopathologic Features of Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion . *JCO Precis Oncol*. 2018;(2):1–12.
35. Hirsch FR. EGFR: A Prognostic and/or a Predictive Marker? *J Thorac Oncol [Internet]*. 2006;1(5):395–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1556-0864\(15\)31599-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1556-0864(15)31599-9)
36. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: Pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(9):1681–90.
37. Rashighi M, Harris JE. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48.
38. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Vol. 34, *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. England; 2023. p. 339–57.
39. Lin C, Wang S, Xie W, Chang J, Gan Y. The RET fusion gene and its correlation with demographic and clinicopathological features of non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Cancer Biol Ther*. 2015;16(7):1019–28.

40. Ahmadzada T, Kao S, Reid G, Boyer M, Mahar A, Cooper WA. An update on predictive biomarkers for treatment selection in non-small cell lung cancer. *J Clin Med*. 2018;7(6).
41. Westcott PMK, To MD. The genetics and biology of KRAS in lung cancer. *Chin J Cancer*. 2013;32(2):63–70.
42. Farago AF, Azzoli CG. Beyond ALK and ROS1: RET, NTRK, EGFR and BRAF gene rearrangements in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2017;6(5):550–9.
43. Osei E, Lumini J, Gunasekara D, Osei B, Asare A, Laflamme R. A review of predictive, prognostic and diagnostic biomarkers for non-small-cell lung cancer: Towards personalised and targeted cancer therapy. *J Radiother Pract*. 2020;19(4):370–84.
44. Reungwetwattana T, Ou SHI. MET exon 14 deletion (METex14): Finally, a frequent-enough actionable oncogenic driver mutation in non-small cell lung cancer to lead MET inhibitors out of “40 years of wilderness” and into a clear path of regulatory approval. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(6):820–4.
45. Thunnissen E, Van Der Oord K, Den Bakker M. Prognostic and predictive biomarkers in lung cancer. A review. *Virchows Arch*. 2014;464(3):347–58.
46. Yi Wang KK. Predictive and Prognostic Value of ALK Gene Rearrangement in Non-Small Cell Lung Cancer. *Epidemiol Open Access*. 2014;04(01):4–11.
47. 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.
48. 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.
49. (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.
50. 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)
51. 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.
52. 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.

53. 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.
54. 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](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1515281112)
55. Drusbosky LM, Dawar R, Rodriguez E, Ikpeazu C V. Therapeutic strategies in METex14 skipping mutated non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*. 2021 Aug;14(1):129.
56. Drilon A, Cappuzzo F, Ou S-HI, Camidge DR. Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2017 Jan;12(1):15–26.
57. 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.
58. 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.
59. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1974–82.
60. 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>
61. 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](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10153PembroNSQ-NSCLC_FnRec_approvedbyChair_Post_NOREDACT_31May2019_final.pdf)
62. 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>
63. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252–64.
64. 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](http://www.jco.org)
65. D'Addario G, Pintilie M, Leigh NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2926–36.

66. 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.
67. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR Alecensa® (alectinib).EMA/197343/2017. London (United Kingdom: European Medicines Agency (EMA). Vol. 44. 2016.
68. Català de la Salut S. Determinacions del perfil genètic de tumors sòlids de l'adult.
69. 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.
70. Lung NC, Collaborative C. Group-2010-The\_Cochrane\_Library 21. 2012;(5).
71. 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.
72. 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.
73. 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):iv192–237. Available from: [https://academic.oup.com/annonc/article/29/Supplement\\_4/iv192/5115264](https://academic.oup.com/annonc/article/29/Supplement_4/iv192/5115264)
74. 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).
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3543–51.

80. 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).
81. 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.
82. 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.
83. (CAMH) CA de la MH de DAPHF. Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre nintedanib en combinació amb docetaxel per al tractament de pacients adults amb càncer de pulmó no microcític localment avançat, metastàtic o 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](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/nintedanib-CPNM/dictamen-PHMHDA-nintedanib-CPNM.pdf)
84. 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):iv192–237.
85. 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>
86. Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (Servei Català de la Salut). Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús de pembrolizumab en el tractament en primera línia del càncer de pulmó no microcític metastàtic en adults amb . 2018;1–6.
87. 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.
88. CatSalut. Informe tècnic CAMH Pembrolizumab Càncer de pulmó no microcític 1a línia [Internet]. [cited 2020 Oct 21]. Available from: [www.catsalut.gencat.cat](http://www.catsalut.gencat.cat)
89. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2021;397(10274):592–604. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2)
90. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de cemiplimab (Libtayo®) para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico. 2022;1–11. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT>

91. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1328–39.
92. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con CPNM metastásico. 2022;1–15. Available from: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT\\_34-2022-Libtayo.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_34-2022-Libtayo.pdf)
93. 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.
94. 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).
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. CatSalut. Nivolumab Indicació avaluada: Tractament de pacients adults amb càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic, després de quimioteràpia prèvia.
99. CatSalut. Informe tècnic CAMH Pembrolizumab Càncer de pulmó no microcític 2a línia [Internet]. [cited 2020 Oct 21]. Available from: [www.catsalut.gencat.cat](http://www.catsalut.gencat.cat)
100. CatSalut. Informe tècnic CAMH Atezolizumab Càncer de pulmó no microcític 2a línia [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 21]. Available from: [www.gencat.cat/catsalut](http://www.gencat.cat/catsalut)
101. 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 del càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic en adults a. 2018;1–5.
102. 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 d'atezolizumab per al tractament del càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic en adults. :1–5.



103. Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (Servei Català de la Salut). Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús de nivolumab en el tractament de pacients adults amb càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastà. 2018;1–5.
104. 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](http://www.thelancet.com/oncology)
105. 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\\_afitinib.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_mhda/informes/afatinib/informe_afitinib.pdf)
106. 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/S1470-2045\(17\)30608-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30608-3)
107. 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>
108. 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.
109. 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.
110. 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>
111. 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.
112. 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>
113. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Rybrent®. (amivantamab) EMEA/H/C/005454/0000. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA). Ema. 2011;44(September):0–88.

114. 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>
115. 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>
116. Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, Liu G, Mazieres J, de Marinis F, et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. *Lancet Respir Med*. 2023;1–13.
117. 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.
118. 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>
119. 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.
120. 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.
121. 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>
122. 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>
123. 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>
124. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Nov 18;383(21):2018–29. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187>

125. (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->
126. CatSalut. Informe tècnic CAMH Alectinib, ceritinib i crizotinib Càncer de pulmó no microcític ALK+.
127. 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.
128. 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>
129. 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.
130. FICHA TECNICA LORVIQUA 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA [Internet]. [cited 2021 Feb 3]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191355002/FT\\_1191355002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191355002/FT_1191355002.html)
131. 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;
132. Tepmetko® (tepotinib).EMA/H/C/005524/0000. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report. 2021 [cited 2023 Jun 15]; Available from: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
133. Tabrecta®(capmatinib).EMA/H/C/004845. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report. 2022 [cited 2023 Jun 15]; Available from: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
134. Wolf J, Seto T, Han J-Y, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020 Sep;383(10):944–57.
135. Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. N Engl J Med. 2020 Sep;383(10):931–43.
136. 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/](http://ico.gencat.cat/ca/professionals/guies_i_protocols/)
137. 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.

138. Komagata H, Yoneda S. Lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2004;31(10):1609–13.
139. 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).
140. Gaertner J, Wolf J, Voltz R. Early palliative care for patients with metastatic cancer. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(4):357–62.
141. 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>
142. Bhattacharya P, Dessain SK, Evans TL. Palliative Care in Lung Cancer: When to Start. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(11):1–7.
143. 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.
144. 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.
145. Stroop M, Stroop F, Stroop D-N. ESMO-Handbook Cancer Senior Patient Chapter1. :7–23.
146. 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).
147. 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.
148. 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.
149. Santos FN, Cruz MRS, Riera R. Chemotherapy for non-small cell lung cancer in the elderly population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(3).
150. Johnstone J, Parsons R, Botelho F, Millar J, McNeil S, Fulop T, et al. T-Cell Phenotypes Predictive of Frailty and Mortality in Elderly Nursing Home Residents. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Jan;65(1):153–9.
151. Gomes F, Wong M, Battisti NML, Kordbacheh T, Kiderlen M, Greystoke A, et al. Immunotherapy in older patients with non-small cell lung cancer: Young International Society of Geriatric Oncology position paper. *Br J Cancer [Internet]*. 2020;123(6):874–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-020-0986-4>

152. Kanesvaran R, Cordoba R, Maggiore R. Immunotherapy in Older Adults With Advanced Cancers: Implications for Clinical Decision-Making and Future Research. *Am Soc Clin Oncol Educ B* [Internet]. 2018 May 23;(38):400–14. Available from: [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_201435](https://doi.org/10.1200/EDBK_201435)
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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>
159. 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.
160. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto - Pembrolizumab.
161. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto - Atezolizumab.
162. EMA. Ficha técnica o resumen de las características del producto - Nivolumab. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2011;1–39. Available from: [ec.europa.eu/health/documents/community.../anx\\_130850\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf)
163. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto - Ipilimumab.
164. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto - Cemiplimab.

165. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto - Afatinib.
166. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto - Dacomitinib.
167. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto - Erlotinib.
168. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto - Gefitinib.
169. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto - Osimertinib.
170. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). 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](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216136901/anx_136901_es.pdf)
171. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). 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](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_es.pdf)
172. 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](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/115999001/FT_115999001.html.pdf)
173. 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](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180118139829/anx_139829_es.pdf)
174. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caelyx-epar-product-information_es.pdf)
175. 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-.../anx_130850_es.pdf)
176. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto - Capmatinib.
177. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto - Tepotinib.