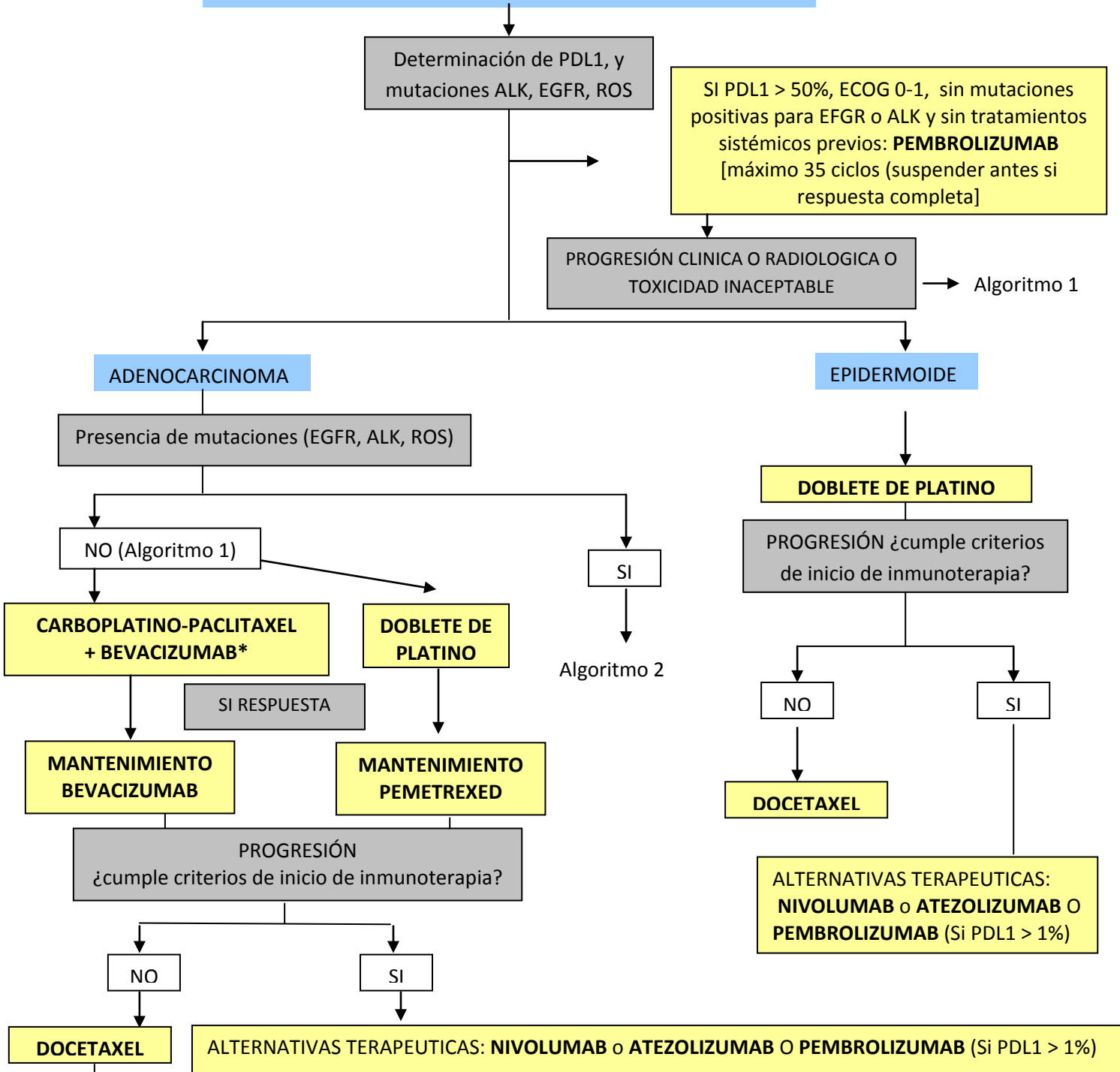


**PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL
CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO
SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA Y SERVICIO DE FARMACIA**

Cáncer de pulmón no microcítico avanzado



Se valorará de manera individualizada añadir NINTEDANIB si:

- Esperanza de vida > 3 meses
- ECOG 0-1
- Sin metástasis cerebrales activas
- Sin insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C)
- Aclaramiento creatinina > 30 ml/min
- No tratamiento previo con docetaxel o inhibidores del VEGF excepto bevacizumab.

PROCOLO DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA Y SERVICIO DE FARMACIA

CRITERIOS DE INICIO DE INMUNOTERAPIA EN 2ª Y 3ª LÍNEA DEL CPNM ESTADIO IIIB Y IV SIN PRESENCIA DE MUTACIONES EFGR, ALK, ROS

- Pacientes con ECOG 0-1
- Recurrencia o progresión de la enfermedad después de un régimen de quimioterapia basada en platino para la enfermedad metastásica o avanzada.
- Sin enfermedad de progresión rápida.
- Sin factores de mal pronóstico, en los que se incluya progresión como mejor respuesta al tratamiento previo y/o enfermedad agresiva conjuntamente con baja expresión o no expresión de PD-L1.
- Pacientes sin metástasis cerebrales o con metástasis cerebrales si han sido tratados con radioterapia y los pacientes están asintomáticos, estables y no están recibiendo corticoides o reciben dosis estables o decrecientes de ≤ 10 mg de prednisona al día (o equivalente).
- Pacientes sin presencia de enfermedad autoinmune activa o historia de enfermedad autoinmune.
- Pacientes sin trasplante de órganos previos.

MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

En los pacientes en tratamiento con inmunoterapia se debe establecer un protocolo de seguimiento que incluya:

- Valoración toxicidades por ciclo
- Antes del inicio, de forma periódica y según evaluación clínica, analítica con hemograma, perfil hepático, renal, tiroideo (bimensual) y glucemias.
- Radiografía de tórax al inicio y si aparecen síntomas sugestivos de neumonitis
- TAC cerebral para descartar la existencia de metástasis cerebrales al inicio del tratamiento
- TAC al inicio de tratamiento y cada 9-12 semanas.
- Monitorización cardíaca estrecha, en especial con pembrolizumab.

INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO

De forma general, en función de la gravedad de la reacción adversa, se debe interrumpir el tratamiento y administrar corticosteroides. Tras la mejora a grado ≤ 1 , los corticosteroides deben reducirse gradualmente durante ≥ 1 mes. Se podría reiniciar si la reacción adversa se mantiene en grado ≤ 1 y la dosis de corticosteroide se ha reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día.

Interrumpir tratamiento si troponina T $\geq 1,5$ ng/ml

CRITERIOS DE RETIRADA

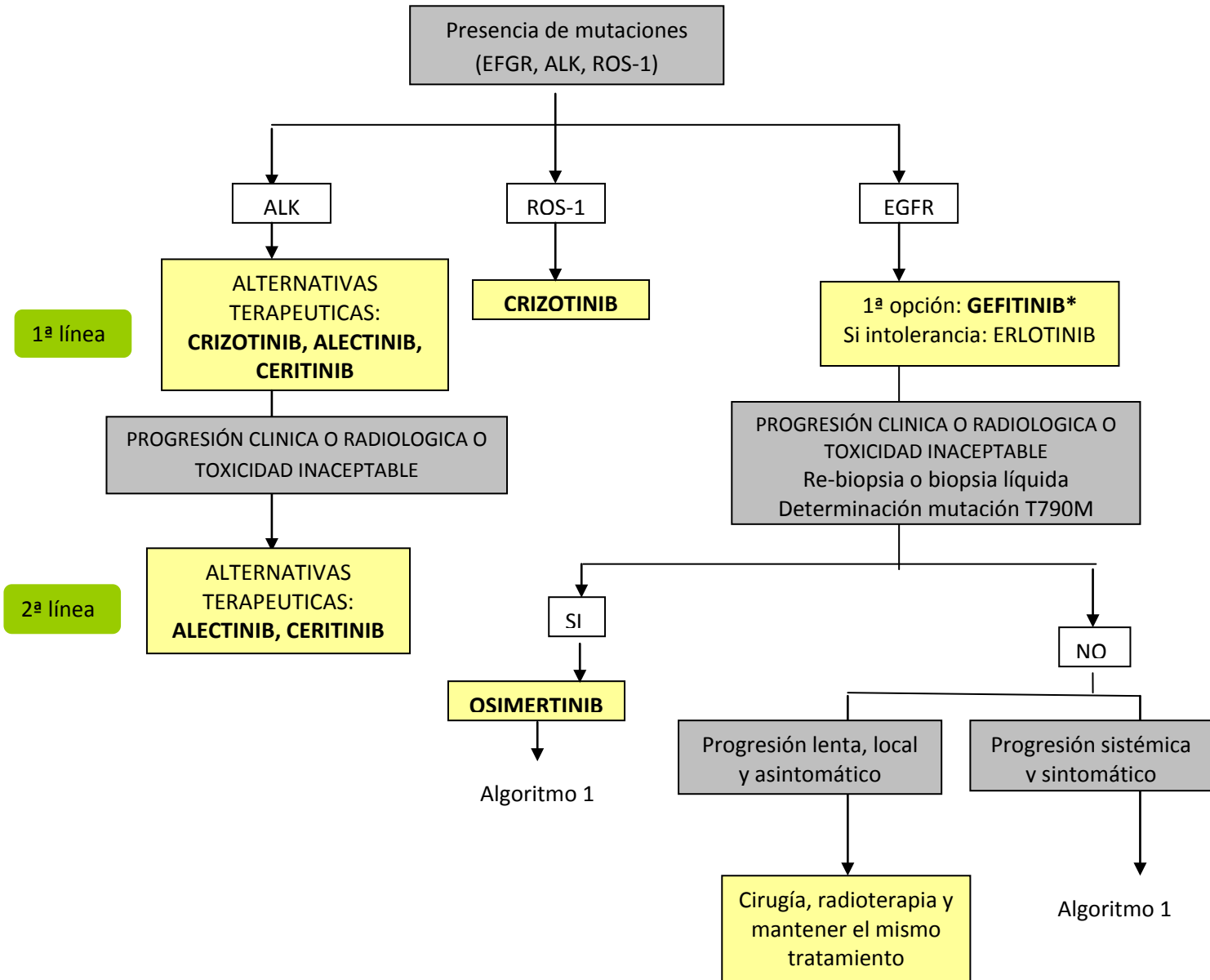
- Toxicidad inaceptable, el tratamiento se discontinuará si la toxicidad no se resuelve a grado 0-1 en un periodo de 12 semanas tras la última administración.
- Progresión radiológica o clínica, lo que ocurra primero.
- Tras 2 años de tratamiento sin interrupción del mismo y sin progresión documentada.

**PROCOLO DE TRATAMIENTO DEL
CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO
SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA Y SERVICIO DE FARMACIA**

ATEZOLIZUMAB	
<i>Pacientes no candidatos</i>	Insuficiencia renal grave Insuficiencia hepática moderada-grave
<i>Precaución y cuidadosa evaluación del balance riesgo/beneficio por falta de datos</i>	> 75 años Antecedentes de: enfermedad autoinmune, neumonitis. VIH, VHB, VHC
<i>Suspensión definitiva del tratamiento</i>	RA <u>recurrente</u> inmunorrelacionada grado 3 y cualquier reacción adversa inmunorrelacionada grado 4, exceptuando las endocrinopatías controladas con hormonas de sustitución Cualquier grado de síndrome miasténico/miastenia gravis o síndrome de Guillain-Barré.
NIVOLUMAB	
<i>Pacientes no candidatos</i>	Enfermedad autoinmune Enfermedad pulmonar intersticial sintomática Insuficiencia renal grave
<i>Precaución y cuidadosa evaluación del balance riesgo/beneficio por falta de datos</i>	> 75 años Insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > 1,5-hasta 3 LSN y cualquier valor de AST) o grave (bilirrubina total > 3 × LSN y cualquier valor de AST).
<i>Suspensión definitiva del tratamiento</i>	Neumonitis grado 3 Elevación AST, ALT o bilirrubina grado 3 Insuficiencia suprarrenal grado 3 Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica Miocardioditis grado 3 RA <u>recurrente</u> inmunorrelacionada grado 3 y cualquier RA inmunorrelacionada grado 4.
PEMBROLIZUMAB	
<i>Pacientes no candidatos</i>	Insuficiencia renal grave Insuficiencia hepática moderada-grave Infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C; enfermedad autoinmune sistémica activa; enfermedad pulmonar intersticial; neumonitis previa que precisa tratamiento con corticosteroides sistémicos.
<i>Precaución y cuidadosa evaluación del balance riesgo/beneficio por falta de datos</i>	Melanoma ocular Antecedentes de RA cutáneas graves o potencialmente mortales con un tratamiento previo con otros medicamentos anticancerígenos inmunoestimuladores
<i>Suspensión definitiva del tratamiento</i>	Neumonitis grado 3 o recurrente grado 2 Hepatitis grado ≥ 3 con AST o ALT > 5x LSN o bilirrubina total >3x LSN Confirmación de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. Miocarditis, encefalitis o síndrome de Guillain-Barre de grado 3 o 4. En caso de metástasis hepática en estado basal con elevación de grado 2 de AST o ALT, hepatitis con AST o ALT elevadas ≥ 50% y ésta dura ≥ 1 semana RA <u>recurrente</u> inmunorrelacionada de grado 3 y cualquier RA inmunorrelacionada grado 4, exceptuando las endocrinopatías controladas con hormonas de sustitución.

**PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL
CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO
SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA Y SERVICIO DE FARMACIA**

ALGORITMO 2:



*Valorar afatinib en 1ª línea si el paciente presenta metástasis cerebrales.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA Y SERVICIO DE FARMACIA

CRITERIOS DE INICIO DE INHIBIDORES TIROSIN KINASA

- Mutación positiva (EGFR, ALK, ROS o T790M).
- Para el caso de osimertinib, haber progresado a una primera línea con un TKI.
- Pacientes con ECOG < 2
- Pacientes sin metástasis cerebrales activas o con metástasis cerebrales si han sido tratados con radioterapia y los pacientes están asintomáticos y estables.
- Sin anomalías en el ECG clínicamente graves
- Sin signos de enfermedad pulmonar intersticial ni neumonitis
- Esperanza de vida mayor de 6 meses

MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

- Valoración toxicidades por ciclo
- Antes del inicio, de forma periódica y según evaluación clínica, analítica con hemograma, perfil hepático y renal. Además monitorizar CPK en el caso de alectinib.
- Radiografía de tórax al inicio y si aparecen síntomas sugestivos de neumonitis
- Electrocardiograma y control de electrolitos antes del inicio y control periódico.
- Frecuencia cardíaca y tensión arterial.
- TAC cerebral para descartar la existencia de metástasis cerebrales al inicio del tratamiento
- TAC al inicio de tratamiento y cada 9-12 semanas

CRITERIOS DE RETIRADA

- Toxicidad inaceptable.
- Progresión radiológica o clínica, lo que ocurra primero.
- EPI/neumonitis
- Prolongación del intervalo QTc con síntomas de arritmia grave
- Bradicardia grado 4 si no se identifica ningún medicamento concomitante que contribuya a la bradicardia o bradicardia grado 4 recurrente

**PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL
CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO
SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA Y SERVICIO DE FARMACIA**

ALECTINIB	
<i>Pacientes no candidatos</i>	Intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa Infección activa por el VIH Intervalo QT corregido > 470ms o bradicardia sintomática. Insuficiencia hepática moderada a grave
<i>Precaución y cuidadosa evaluación del balance riesgo/beneficio por falta de datos</i>	> 80 años
<i>Suspensión definitiva del tratamiento</i>	Elevación de ALT o AST grado 2 con un aumento de bilirrubina total > 2 xLSN en ausencia de colestasis o hemólisis.
CERITINIB	
<i>Pacientes no candidatos</i>	Insuficiencia hepática moderada o grave
<i>Precaución y cuidadosa evaluación del balance riesgo/beneficio por falta de datos</i>	Insuficiencia renal grave > 85 años
<i>Suspensión definitiva del tratamiento</i>	Aumento de ALT o AST > 3xLSN con un aumento de bilirrubina total concurrente > 2xLSN (en ausencia de colestasis o hemólisis) Si no se puede conseguir un control adecuado de la glucosa con un manejo clínico óptimo.
CRIZOTINIB	
<i>Pacientes no candidatos</i>	
<i>Precaución y cuidadosa evaluación del balance riesgo/beneficio por falta de datos</i>	Pacientes con bradicardia preexistente, antecedentes de prolongación del intervalo QTc, que estén recibiendo antiarrítmicos u otros medicamentos con un efecto conocido de prolongación del intervalo QT y en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente y/o alteraciones electrolíticas. Pacientes con riesgo de perforación gastrointestinal
<i>Suspensión definitiva del tratamiento</i>	Si recurrencia toxicidad hematológica grado 4. Elevación de ALT o AST grado 2,3 o 4 con elevación concomitante de bilirrubina total grado 2,3 o 4(en ausencia de colestasis o hemólisis) o recurrencia de grado ≥ 3 Pérdida de visión grado 4
ERLOTINIB	
<i>Pacientes no candidatos</i>	Intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa Insuficiencia hepática grave Insuficiencia renal grave
<i>Precaución y cuidadosa evaluación del balance riesgo/beneficio por falta de datos</i>	Queratitis
<i>Suspensión definitiva del tratamiento</i>	Perforación gastrointestinal
GEFITINIB	
<i>Pacientes no candidatos</i>	Intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa

**PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL
CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO
SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA Y SERVICIO DE FARMACIA**

<i>Precaución y cuidadosa evaluación del balance riesgo/beneficio por falta de datos</i>	Aclaramiento creatinina < 20 ml/min
<i>Suspensión definitiva del tratamiento</i>	Si cambios graves en la función hepática. Si queratitis ulcerosa que no se resuelve tras la interrupción del tratamiento o si estos recurren. Perforación gastrointestinal.
OSIMERTINIB	
<i>Pacientes no candidatos</i>	Insuficiencia hepática grave
<i>Precaución y cuidadosa evaluación del balance riesgo/beneficio por falta de datos</i>	Insuficiencia renal grave o terminal
<i>Suspensión definitiva del tratamiento</i>	Reacción adversa de grado 3 o superior que no mejora a grado 0-2 después de la suspensión durante hasta 3 semanas Insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave o en diálisis

**PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL
CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO
SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA Y SERVICIO DE FARMACIA**

INMUNOTERAPIA COMERCIALIZADA CON INDICACIÓN PARA CPNM

Atezolizumab	
Mecanismo de acción	Es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une directamente a PD-L1 y proporciona un bloqueo doble de los receptores PD-1 y B7.1, generando la inhibición mediada por PD-L1/PD-1 de la respuesta inmune. Además promueve la interacción PD-L2/PD-1 permitiendo que persistan las señales inhibitorias mediadas por PD-L2/PD-1.
Indicación	En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales positivas de ALK deben haber sido tratados también con terapia dirigida antes de ser tratados con Tecentriq®.
Financiación	Si
Presentaciones	Tecentriq® 1200 mg solución para perfusión
Posología	1200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas durante 30 minutos (la primera administración durante 60 minutos).
Ajuste dosis	No se recomienda escalar ni disminuir la dosis, pero sí puede ser necesario retrasar o suspender la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.
Nivolumab	
Mecanismo de acción	Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos-T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos, podría ser expresado por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2.
Indicación	En monoterapia está indicado para el tratamiento del CPNM, localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en adultos.
Financiación	Si
Presentaciones	Opdivo® 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión, vial 4 ml Opdivo® 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión, vial 10 ml
Posología	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos
Ajuste dosis	No se recomienda escalar ni disminuir la dosis, pero sí puede ser necesario retrasar o suspender la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.
Pembrolizumab	
Mecanismo de acción	Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. Potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral.
Indicación	En monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés) $\geq 50\%$ sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK. En monoterapia está indicado para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS $\geq 1\%$ y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK deben haber recibido también terapia dirigida antes de recibir pembrolizumab,
Financiación	Si
Presentaciones	Keytruda® 25mg/ml concentrado para solución para perfusión, vial 4 ml Keytruda® 50 mg

**PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL
CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO
SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA Y SERVICIO DE FARMACIA**

	polvo para solución para perfusión, vial 15 ml
Posología	Para CPNM no previamente tratado (1ª línea): 200 mg mediante perfusión intravenosa cada 3 semanas durante 30 minutos. Para CPNM previamente tratado con quimioterapia (2ª línea): 2 mg/kg mediante perfusión intravenosa cada 3 semanas durante 30 minutos.
Ajuste dosis	No se recomienda escalar ni disminuir la dosis, pero sí puede ser necesario retrasar o suspender la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

INHIBIDORES TIROSIN KINASA COMERCIALIZADOS CON INDICACIÓN PARA CPNM

Afatinib	
Mecanismo de acción	Es un inhibidor potente, selectivo e irreversible de receptores de la familia ErbB. Se une covalentemente y bloquea de forma irreversible las vías de señalización de todos los homodímeros y heterodímeros formados por los miembros de la familia ErbB, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 y ErbB4.
Indicación	En monoterapia está indicado para el tratamiento de <ul style="list-style-type: none"> - pacientes adultos naïve (sin tratamiento previo) a TKI del EGFR con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR - pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico de histología escamosa que progrese durante o tras quimioterapia basada en platino
Financiación	Si
Presentaciones	Giotrif® 20 mg comprimidos recubiertos con película Giotrif® 30 mg comprimidos recubiertos con película Giotrif® 40 mg comprimidos recubiertos con película Giotrif® 50 mg comprimidos recubiertos con película
Posología	La dosis recomendada es de 40 mg al día tomados sin alimentos. Se puede considerar la posibilidad de aumentar de forma progresiva la dosis hasta un máximo de 50 mg/día en pacientes que toleraron la dosis inicial de 40 mg/día (es decir, sin presentar diarrea, exantema cutáneo, estomatitis y otras reacciones adversas de grado CTCAE > 1) durante el primer ciclo de tratamiento. No se debe aumentar la dosis en ningún paciente al que se le ha reducido previamente la dosis.
Ajuste dosis	RA grado 1 y 2: no interrupción ni disminución de la dosis RA grado 2 (prolongado o intolerable) o grado ≥3: interrupción hasta alcanzar grado 0-1 y reanudar con disminuciones de dosis en fracciones de 10 mg Afatinib no se recomienda con FG < 15 ml/min/1.73m ² o en diálisis ni en insuficiencia hepática grave
Alectinib	
Mecanismo de acción	Alectinib es un inhibidor muy selectivo y potente de la tirosina quinasa ALK y RET.
Indicación	En monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado, positivo para ALK. En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado positivo para ALK que han sido previamente tratados con crizotinib.
Financiación	Si
Presentaciones	Alecensa® 150 mg, 224 cápsulas
Posología	La dosis recomendada es de 600 mg dos veces al día administrada con las comidas. Los pacientes con insuficiencia hepática grave subyacente (Child-Pugh C) deben recibir una dosis de inicio de 450 mg dos veces al día administra con las comidas.
Ajuste dosis	Se debe reducir la dosis en fracciones de 150 mg en cada una de las dosis diarias en función de la tolerabilidad. El tratamiento se debe suspender de manera permanente si los pacientes no toleran la dosis diaria de 300 mg dos veces al día.
Crizotinib	
Mecanismo de acción	Crizotinib es un inhibidor selectivo del receptor tirosina-quinasa (RTK) ALK y sus variantes oncogénicas (es decir, eventos de fusión de ALK y mutaciones

**PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL
CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO
SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA Y SERVICIO DE FARMACIA**

	seleccionadas de ALK). Inhibe también la actividad tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGFR, c-Met), ROS1 (c-ros) y del receptor de Nantes (RON).
Indicación	En monoterapia está indicado para el tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> - de primera línea de adultos con CPNM avanzado, positivo para ALK. - de adultos con CPNM avanzado, positivo ALK, previamente tratado. - de adultos con CPNM avanzado, positivo para ROS1.
Financiación	Si
Presentaciones	Xalkori® 200 mg, 60 cápsulas duras Xalkori® 250 mg, 60 cápsulas duras
Posología	La pauta posológica recomendada es de 250 mg dos veces al día
Ajuste dosis	Si se precisa una reducción de dosis, la dosis se reducirá a 200 mg dos veces al día. Si se necesita una reducción adicional, entonces la dosis debe modificarse a 250 mg una vez al día en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales. En pacientes con insuficiencia renal grave que no requieren diálisis peritoneal ni hemodiálisis, la dosis inicial debe ajustarse a 250 mg una vez al día. Después de al menos 4 semanas de tratamiento, la dosis se puede aumentar a 200 mg dos veces al día en función de la seguridad y tolerabilidad individual. Se recomienda una dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática moderada (con cualquier valor de AST y bilirrubina total >1,5xLSN y 5-3xLSN) de 200 mg dos veces al día. Se recomienda una dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática grave (cualquier valor de AST y bilirrubina total >3x LSN) de 250 mg una vez al día.
Erlotinib	
Mecanismo de acción	Erlotinib es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico / de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR, también conocido como HER1).
Indicación	Está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR. Está también indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR y enfermedad estable después de un régimen quimioterápico de primera línea Está indicado en el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo, al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior. En pacientes con tumores sin mutaciones activadoras de EGFR, está indicado cuando otras opciones de tratamiento no se consideran adecuadas.
Financiación	Si
Presentaciones	Tarceva® 25 mg comprimidos recubiertos con película Tarceva® 100 mg comprimidos recubiertos con película Tarceva® 150 mg comprimidos recubiertos con película
Posología	La dosis diaria recomendada es 150 mg administrada al menos una hora antes o dos después de la ingestión de alimentos.
Ajuste dosis	Cuando sea necesario ajuste de dosis, ésta se debe reducir en fracciones de 50 mg. No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave ni disfunción hepática grave.
Gefitinib	
Mecanismo de acción	Gefitinib inhibe selectivamente la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico y es un tratamiento efectivo para pacientes con tumores con mutaciones activadoras del dominio de la tirosina quinasa del EGFR independientemente de la línea del tratamiento. No se ha mostrado actividad clínicamente relevante en pacientes con tumores con mutación negativa del EGFR conocida.
Indicación	Está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR-TK
Financiación	Si
Presentaciones	Iressa® 250 mg, 30 comprimidos recubiertos

**PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL
CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO
SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA Y SERVICIO DE FARMACIA**

Posología	La posología recomendada es un comprimido de 250 mg una vez al día.
Ajuste dosis	No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal si tienen un aclaramiento de creatinina >20ml/min. En aclaramiento de creatinina ≤20ml/min se aconseja precaución. Los pacientes con diarrea mal tolerada o RA cutáneas pueden ser manejados interrumpiendo brevemente el tratamiento (hasta 14 días) y reinstaurándolo después a una dosis de 250 mg
Ceritinib	
Mecanismo de acción	Es un inhibidor oral altamente selectivo y potente de ALK.
Indicación	Está indicado, en monoterapia, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado, positivo para la ALK. Está indicado, en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado, positivo para la ALK, previamente tratado con crizotinib.
Financiación	Si
Presentaciones	Zykadia® 150 mg, 150 cápsulas duras
Posología	La dosis recomendada es de 450 mg administrados por vía oral con comida, una vez al día.
Ajuste dosis	Si se requiere una reducción de la dosis debido a una reacción adversa, ésta se debe realizar en descensos de 150 mg diarios.
Nintedanib	
Mecanismo de acción	Nintedanib es un triple inhibidor de la angiocinasa que bloquea los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR -1-3), los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR α y β) y los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR 1-3). Además se inhiben la proteína tirosina cinasa 3 similar a Fms, la proteína tirosina cinasa específica de linfocitos y la proteína tirosina cinasa proto-oncogénica Src.
Indicación	En combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, metastásico o localmente recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma después de la quimioterapia de primera línea
Financiación	Si
Presentaciones	Vargatef® 100 mg cápsulas blandas Vargatef® 150 mg cápsulas blandas
Posología	La dosis recomendada es de 200 mg dos veces al día, administrado aproximadamente con 12 horas de diferencia los días del 2 al 21 de un ciclo de tratamiento estándar con docetaxel cada 21 días. No se debe tomar el mismo día en el que se administre la quimioterapia con docetaxel (= día 1).
Ajuste dosis	Se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con nintedanib hasta que la RA específica haya alcanzado de nuevo niveles que permitan la continuación del tratamiento (grado 1 o nivel basal). El tratamiento puede reanudarse a una dosis reducida. Se recomiendan ajustes de la dosis en pasos de 100 mg al día (es decir, una reducción de 50 mg en cada dosis) En el caso de que la RA persista, es decir, si un paciente no tolera 100 mg dos veces al día, el tratamiento debe suspenderse de forma permanente. Si se producen aumentos específicos de los valores de AST/ALT a >3xLSN en combinación con un aumento de la bilirrubina total ≥2xLSN y de la fosfatasa alcalina <2xLSN, el tratamiento con se debe interrumpir de forma permanente. Nintedanib no se recomienda en insuficiencia hepática moderada o grave
Osimertinib	
Mecanismo de acción	Osimertinib es un inhibidor de la tirosin quinasa irreversible de los EGFRs que albergan mutaciones sensibilizantes (EGFRm) y mutación T790M de resistencia a los TKI.
Indicación	Está indicado en monoterapia para: - el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR. - el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico

**PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL
CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO
SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA Y SERVICIO DE FARMACIA**

	con mutación positiva del EGFR T790M.
Financiación	Restringida al tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del EGFR T790M que hayan progresado tras una primera línea con EGFR TKI o en los que el tratamiento con la primera línea de EGFR TKI no esté indicado.
Presentaciones	TAGRISO® 40 mg, 30 comprimidos recubiertos con película TAGRISO® 80 mg, 30 comprimidos recubiertos con película
Posología	La dosis recomendada es de 80 mg una vez al día.
Ajuste dosis	Si es necesaria reducción de la dosis, se debe reducir a 40 mg una vez al día. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA Y SERVICIO DE FARMACIA

BIBLIOGRAFIA

- Informe de Posicionamiento terapéutico atezolizumab (Tecentriq®) en el cáncer de pulmón no microcítico. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-atezolizumab-Tecentriq-cancer-pulmon.pdf> [acceso: agosto 2018]
- European Public Assessment Report de Tecentriq® (Atezolizumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf [acceso: agosto 2018]
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-265
- Informe de Posicionamiento terapéutico pembrolizumab (Keytruda®) en el cáncer de pulmón no microcítico en primera línea. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda-cancer-pulmon-PL.pdf> [acceso: julio 2018]
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833
- Informe de Posicionamiento terapéutico pembrolizumab (Keytruda®) en el cáncer de pulmón no microcítico. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda-cancer-pulmon.pdf> [acceso: julio 2018]
- Informe de Posicionamiento terapéutico nivolumab en el cáncer de pulmón no microcítico de histología no escamosa. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo-cancer-pulmon-NMHNE.pdf> [acceso: julio 2018]
- Borghaei, H et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(17):1627-39.
- Informe de Posicionamiento terapéutico nivolumab en el cáncer de pulmón no microcítico de histología escamosa. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-opdivo-cancer-pulmon.pdf> [acceso: julio 2018]
- Brahmer J et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:123-35.
- Ficha técnica de Opdivo. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf [acceso: julio 2018]
- Informe de Posicionamiento terapéutico nintedanib (Vargatef®) en el cáncer de pulmón no microcítico. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nintedanib-Vargatef.pdf> [acceso: julio 2018]
- Martin Reck MD, et al. 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, randomized controlled trial. *The Lancet Oncology*, Volumen 15, Issue 2:143-155. February 2014.
- Ficha técnica de Vargatef (nintedanib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002569/WC500179970.pdf [acceso julio 2018]

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA Y SERVICIO DE FARMACIA

- Informe de Posicionamiento terapéutico osimertinib (Tagrisso®) en el cáncer de pulmón no microcítico con presencia de la mutación T790M. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-osimertinib-Tagrisso-cancer-pulmon-NM-MT790.pdf> [acceso: agosto 2018]
- European Public Assessment Report de Osimertinib. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/004124/WC500227937.pdf [acceso: agosto 2018]
- Informe de Posicionamiento terapéutico alectinib (Alecensa®) en el cáncer de pulmón no microcítico. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alectinib-Alecensa-cancer-pulmon.pdf> [acceso: agosto 2018]
- Informe de Posicionamiento terapéutico de alectinib (Alecensa®) en el cáncer de pulmón no microcítico en primera línea. Publicado el 3 de agosto de 2018. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alectinib-Alecensa-cancer-pulmon-NM-PL.pdf> [acceso: octubre 2018]
- Informe de Posicionamiento terapéutico ceritinib (zykadia®) en el cáncer de pulmón no microcítico en primera línea. Publicado el 3 de agosto de 2018. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ceritinib-Zykadia-cancer-pulmon-NM-PL.pdf> [acceso: octubre 2018]
- Ficha técnica erlotinib (Tarceva®). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/05311002/FT_05311002.pdf [acceso: agosto 2018]
- Ficha técnica crizotinib (Xalkori®). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/112793001/FT_112793001.html.pdf [acceso: agosto 2018]
- Ficha técnica gefitinib (Iressa®). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09526001/FT_09526001.html.pdf [acceso: agosto 2018]
- Ficha técnica erlotinib (Tarceva®). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf [acceso: agosto 2018]
- Brahmer JR, Govindan R, Anders R, Antonia S, Sagorsky S, Daviese M et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal for Immunotherapy of Cancer* (2018) 6:75
- Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Giaj Levra M et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;-27 (Supplement 5): v1–v27.
- Katsume Y, Isawa T, Toi Y, Fukuda R, Kondo Y, Sugawara S, Ootomo T. Complete Atrioventricular Block Associated with Pembrolizumab-induced Acute Myocarditis: The Need for Close Cardiac Monitoring. *Intern Med*. 2018 Jun 6. Doi:10.2169/internalmedicine.0255-17.
- Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 24; 71(16):1755-1764. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.037.
- Inayat F, Masab M, Gupta S, Ullah W. New drugs and new toxicities: pembrolizumab-induced myocarditis. *BMJ Case Rep*. 2018 Jan 23; 2018. pii: bcr-2017-223252. doi: 10.1136/bcr-2017-223252.