



Región de Murcia
Consejería de Salud



**DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL USO
DE FÁRMACOS DE ALTO IMPACTO EN EL
TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO
MICROCÍTICO**

Versión 4.0/062023

Grupo de Trabajo de Medicamentos Oncológicos (GTMO)

Aprobado por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

Consejería de Salud - Región de Murcia

2 de junio de 2023

Código: CRFT/DOC/CP/4.0/062023

ÍNDICE

1. INTEGRANTES DEL GRUPO DE TRABAJO MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS- CÁNCER DE PULMÓN	3
2. ABREVIATURAS	5
3. INTRODUCCIÓN	6
4. RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TRABAJO PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO	11
4.1 TRATAMIENTO ADYUVANTE	11
4.2 TRATAMIENTO CPNM METASTASICO NO ESCAMOSO CON MUTACIÓN DIRIGIDA. 12	
4.3 TRATAMIENTO CPNM METASTÁSICO NO ESCAMOSO SIN MUTACIÓN DIRIGIDA.. 14	
4.4 TRATAMIENTO CPNM METASTÁSICO ESCAMOSO SIN MUTACIÓN DIRIGIDA..... 15	
5. MARCO LEGAL	17
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18
7. ANEXO I. ESQUEMAS DE LOS TRATAMIENTOS DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO	22
8. ANEXO II. LISTADO DE FÁRMACOS DE ALTO IMPACTO CON INDICACION EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO	29

1. INTEGRANTES DEL GRUPO DE TRABAJO MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS-CÁNCER DE PULMÓN

Presidente de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

Jesús Cañavate Gea

Director General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud (Murcia).

Vicepresidentes de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

Isabel Ayala Viguera

Directora General de Asistencia Sanitaria. Servicio Murciano de Salud (SMS). Región de Murcia.

Casimiro Jiménez Guillén

Subdirector General de Farmacia e Investigación. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud (Murcia).

Coordinadores del Grupo de Trabajo

Jaime Mateo Carmona

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias (FFIS). Subdirección General de Farmacia e Investigación. Consejería de Salud. Región de Murcia.

Miembros del Grupo de Trabajo

José Luis Alonso Romero

Médico Especialista en Oncología Médica. Jefe de Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

Ana Aranda García

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Gestión Farmacéutica. Servicio Murciano de Salud (Murcia).

Vicente Arocas Casañ

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Coordinador de Terapias Avanzadas. Consejería de Salud. Región de Murcia.

Francisco de Asís Ayala de la Peña

Médico Especialista en Oncología Médica. Jefe de Sección. Servicio de Oncohematología. Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia).

Juana Ascensión Campillo Fuentes

Médico Especialista en Oncología Médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

M^a Sacramento Díaz Carrasco

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefa de sección del Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

Celia María González Ponce

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

Pascuala Guardiola Gómez

Farmacéutica. FFIS. Subdirección General de Farmacia e Investigación. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud (Murcia).

José Antonio Macías Cerrolaza

Médico. Especialista en Oncología Médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia).

Francisco José Martínez Cánovas

Secretario de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica. Consejería de Salud (Murcia).

M^a José Martínez Ortiz

Médico Especialista en Oncología Médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena).

M. Paz Ros Torres

Farmacéutica. FFIS. Subdirección General de Farmacia e Investigación. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud (Murcia).

Mar Sánchez Catalicio

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena).

José Carlos Titos Arcos

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia).

2. ABREVIATURAS

ALK: Kinasa del Linfoma Anaplásico (*Anaplastic Lymphoma Kinase*, en inglés)

BOE: Boletín Oficial del Estado

BORM: Boletín Oficial de la Región de Murcia

CP: Cáncer de Pulmón

CPM: Cáncer de Pulmón Microcítico

CPNM: Cáncer de Pulmón No Microcítico

CRFT: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

DGCCSNSF: Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia.

ECOG: Escala de medida de calidad de vida (*Eastern Cooperative Oncology Group*, en inglés)

EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidermoide (*Epidermal Growth Factor Receptor*, en inglés)

ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica (*European Society of Medical Oncology*, en inglés)

GFT: Guía Farmacoterapéutica

GTMO: Grupo de Trabajo de Medicamentos Oncológicos

IPT: Informe de Posicionamiento Terapéutico

NTRK: Receptor neurotrófico de tirosina quinasa

PD-L1: Ligando del receptor de muerte programada (*Programmed Death-Ligand 1*, en inglés)

PS: Estado Funcional (*Performance Status*, en inglés)

ROS1: Receptor de Tirocin Kinasa codificado por el gen ROS1

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SG: Supervivencia global

SLP: Supervivencia libre de progresión

TKI: Inhibidor de la Tirocin Kinasa (*Tyrosine Kinase Inhibitor*, en inglés)

TPS: Antígeno Polipeptídico Específico Tisular (*Tissue Polypeptide Specific Antigen*, en inglés)

3. INTRODUCCIÓN

3.1. GRUPO DE TRABAJO DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS

Según lo establecido en el artículo 3 de la *Orden de 21 de junio de 2016 de la Consejería de Sanidad, por la que se regula la composición, organización y funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica* [en adelante, la Comisión (CRFT)], dicha Comisión tiene entre sus funciones:

- Acordar los criterios y procedimientos comunes de evaluación de medicamentos, principalmente en cuanto a calidad, seguridad y eficiencia, para su inclusión en las guías farmacoterapéuticas de las instituciones sanitarias públicas, al objeto de promover una correcta utilización de medicamentos y establecer una política común de medicamentos.
- Definir los procesos o patologías sobre los que es necesario, por su impacto sanitario, social y/o económico, aplicar criterios comunes de utilización de medicamentos o protocolos farmacoterapéuticos de carácter regional y coordinar su elaboración. Mediante estos acuerdos se podrán establecer las recomendaciones sobre el lugar en la terapéutica en condiciones de práctica clínica habitual, las condiciones de uso del medicamento, los criterios de seguimiento y respuesta terapéutica, éxito clínico y eficiencia de los tratamientos.
- La autorización de la prescripción de medicamentos para su utilización en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, conforme al artículo 87.5 del *Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*.
- Coordinar la labor de los distintos grupos de trabajo que se creen, con el objeto de llevar a cabo las funciones de la Comisión.

De acuerdo con el artículo 6 de la mencionada *Orden de 21 de junio de 2016 de la Consejería de Sanidad*, se podrá acordar la creación de grupos de trabajo para el estudio de temas concretos. El **Grupo de Trabajo de Medicamentos Oncológicos (GTMO)** se constituyó con el fin de llevar a cabo un análisis de situación del uso de nuevos medicamentos en el tratamiento del cáncer de pulmón (CP) en los hospitales de la Región de Murcia, así como de elaborar un documento de consenso sobre el uso de estos medicamentos en dichos hospitales. Este documento se ha elaborado con el fin de consensuar la práctica

en el tratamiento del cáncer de pulmón con medicamentos de alto índice de impacto.

Además, el GTMO de CP debe establecer los criterios adecuados para realizar el seguimiento de los tratamientos empleados, lo que implica establecer indicadores para medir los resultados obtenidos tras el tratamiento.

En el caso concreto de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico tratados con los medicamentos incluidos en este documento de consenso, el indicador que se evaluará será la supervivencia libre de progresión (SLP) de dichos pacientes. Para ello, se registrarán las siguientes variables:

- Fecha de la primera administración del medicamento oncológico
- Motivo del cese de tratamiento oncológico por:
 - Toxicidad
 - Progresión
 - *Exitus*
- Histología tumoral
- Biomarcadores que hayan dirigido la terapia
- ECOG

Para que esto pueda llevarse a cabo es necesaria la existencia de un grupo de trabajo multidisciplinar, bien coordinado, y que utilice, como herramienta de trabajo, un protocolo común que unifique los criterios de diagnóstico y tratamiento y que esté basado en la evidencia científica presente en el momento de su desarrollo, además de que permita su adaptación a los avances científicos a medida que se vayan produciendo y a las necesidades específicas de cada paciente en particular.

Por otro lado, los medicamentos que se encuentren en situaciones especiales quedaran sujetos al documento "Utilización de medicamentos en situaciones especiales en el Servicio Murciano de Salud" aprobado por la CRFT. Asimismo, aquellos medicamentos que presenten una resolución de no financiación en una o varias de sus indicaciones por parte de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSF) no podrán utilizarse para dichas indicaciones.

En este sentido, y siguiendo las directrices contenidas en los *Anexos I y II del Reglamento de Funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica*, el GTMO ha elaborado el presente **Documento de consenso sobre el uso de fármacos de alto impacto en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico**.

En su elaboración han participado especialistas de los Servicios de Farmacia y de Oncología Médica de los siguientes hospitales de la Región de Murcia: *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; Hospital General Universitario Morales Meseguer y Hospital General Universitario Santa Lucía*, así como técnicos de la *Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano (Consejería de Salud)* y personal del *Servicio Murciano de Salud (SMS)*.

La actualización de este documento de consenso está previsto que se realice de forma periódica, adaptándose a los nuevos avances y teniendo en cuenta la aparición de nuevos conocimientos científicos relevantes, la comercialización de nuevos medicamentos o la modificación de las indicaciones terapéuticas de los mismos.

3.2. CÁNCER DE PULMÓN

El CP constituye la primera causa de muerte por cáncer en el mundo y representa un 18% de todos los cánceres diagnosticados (*Globocan 2020*). La edad media de aparición se sitúa entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres. Aproximadamente en un 60% de los casos se diagnostica en estado avanzado (*Planchard et al., 2018*).

En España, se estiman 30.948 nuevos casos de CP en 2022, representando el tercer tipo de cáncer más frecuente en ambos sexos, detrás del cáncer colorrectal y de mama (*SEOM 2022*). En 2020, la causa más común de muerte por tumor fue el CP, seguido por los cánceres de colon y próstata. Por sexos, fue la causa más frecuente en el hombre (16.615 casos) y la segunda en la mujer (5.303 casos) (*INE 2020*).

En el caso de la Región de Murcia se ha observado un aumento gradual de la incidencia de cáncer entre los años 1983 y 2015 (*Sánchez-Gil 2021*), siendo el más frecuente en mujeres el de mama y en varones el de pulmón (período 1983-2000) y el de próstata (período 2001-2015). Si se considera el total de casos en hombres y mujeres, y el cáncer colorrectal como una sola categoría, este habría sido el más frecuentemente diagnosticado en todo el periodo 1983-2015, seguido por el de mama, pulmón, próstata y vejiga.

De forma general, la mortalidad por cáncer en España ha experimentado un fuerte descenso en las últimas décadas, aunque no es uniforme en todos los tumores ni por sexo, observándose en el CP un fuerte incremento de la mortalidad en mujeres (*SEOM 2022*).

El tabaco constituye el principal factor de riesgo de CP, siendo la principal causa en la mayoría de los pacientes (71%) (*Globocan 2020*). Sin embargo, se estima que alrededor del 25% de los casos de CP en el mundo se da en personas que nunca han fumado. Entre los factores de riesgo en no fumadores se incluyen la exposición (ambiental, ocupacional o doméstica) al tabaco, exposición a ciertos carcinógenos como asbestos o radón, factores hormonales, genéticos y la dieta (*Yano T et al, 2011*).

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos: carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM) y los carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CPM). Los CPNM representan el 80-90% de los CP mientras que la incidencia del CPM ha mostrado una disminución progresiva en las últimas 2 décadas (*ESMO 2018-2020*).

Hay que tener en cuenta que más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), sin opciones de tratamiento potencialmente curativo. El pronóstico en estos casos es desfavorable, especialmente en la enfermedad metastásica, en donde las tasas de supervivencia a 5 años se encuentran entorno al 5% (*Siegel RL et al, 2022*).

El objetivo del tratamiento será aumentar la supervivencia global (SG), el manejo de síntomas y la mejora de la calidad de vida. Además, a la hora de seleccionar una estrategia de tratamiento deben tenerse en cuenta factores como la histología del tumor, alteraciones moleculares, edad, estado funcional, comorbilidades y las preferencias del paciente (*ESMO 2023*).

Por otra parte, la caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad (*Sos ML et al, 2012*). Dentro de los CPNM se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes (*Majem M et al, 2019; Maureen F et al, 2017*):

- Adenocarcinoma (37-47%).
- Carcinoma de células grandes (10-18%).
- Epidermoide o de células escamosas (25-32%).

Además de la clasificación histológica, el correcto diagnóstico del CP requiere de una caracterización molecular de la lesión tumoral, ya que tienen también implicaciones pronósticas y predictivas (*Planchard 2018*). En el CPNM se distinguen varios tipos de alteraciones genéticas tumorales:

- Gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La frecuencia de mutaciones sobre EGFR es aproximadamente del 10-15% de los pacientes caucásicos con adenocarcinoma de pulmón, siendo del 30% en población asiática. Estas mutaciones son más frecuentes en mujeres y en no fumadores.
- Mutaciones activadoras o translocaciones del gen que codifica la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) presente en el 2-7% de los casos. Esta mutación parece ser más frecuente en pacientes jóvenes, no fumadores y con tumores de histología de adenocarcinoma (*Addeo 2018*).
- Gen ROS1 que se identifican en el 1-2% de la población de pacientes (*Ou 2019*).
- Mutación del gen BRAF presente en el 2-3 % de los casos de CP y que se encuentra mayoritariamente en los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma (*Cui 2017*).
- Se han identificado otras mutaciones menos frecuentes que incluyen el receptor neurotrófico de tirosina quinasa (NTRK), KRAS, MET y RET.

Por último, y antes de comenzar el tratamiento, es importante evaluar también la expresión del ligando 1 de la proteína de muerte programada (PD-L1), ya que en la elección de la terapia inicial influirá la presencia o no de un alto nivel de PD-L1.

4. RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TRABAJO PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

Dentro de las recomendaciones realizadas por el GTMO hay que tener en cuenta las siguientes circunstancias:

- Los medicamentos que se encuentren en proceso de financiación quedarán sujetos al documento "Utilización de medicamentos en situaciones especiales en el Servicio Murciano de Salud" aprobado por la CRFT.
- Aquellos medicamentos que presenten una resolución de no financiación no podrán utilizarse.
- Si un medicamento pendiente de financiación pasara a ser financiado tras la entrada en vigor de este documento, se considerará incluido si no comparte nicho terapéutico con otro medicamento. En caso contrario, será valorado por el GTMO para su posicionamiento y posterior inclusión, si procede, en las actualizaciones del documento.
- La dosificación de pembrolizumab, nivolumab y durvalumab se realizará teniendo en cuenta los criterios de eficiencia incluidos en los protocolos para la dosificación por peso aprobados por la CRFT.

4.1 TRATAMIENTO ADYUVANTE

- Se recomienda el uso de osimertinib como tratamiento adyuvante en estadios IB-IIIA, tras la resección completa del tumor y/o quimioterapia adyuvante, y cuando exista mutación EGFR (deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 (L858R)).
- Se propone el uso de durvalumab en estadio III cuando el tumor no sea reseccable y se cumplan los siguientes criterios:
 - Al menos 2 ciclos de quimioterapia basada en platino previa
 - No ser aptos para cirugía.
 - Sin progresión tras tratamiento radical con quimiorradioterapia concomitante.
 - Buen estado general (PS 0-1)
 - Sin contraindicaciones para inmunoterapia
 - Que no hayan recibido previamente anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1.
 - Con expresión de PD-L1 > o igual 1%.

4.2 TRATAMIENTO CPNM METASTASICO NO ESCAMOSO CON MUTACIÓN DIRIGIDA

4.2.1 CPNM metastásico con mutación EGFR

- Se recomienda el uso de osimertinib, erlotinib o gefitinib en primera línea de tratamiento con mutación EGFR.
- Se propone a osimertinib como tratamiento preferente en primera línea.
- Se contempla el uso de erlotinib o gefitinib, como fármacos de mayor eficiencia, en pacientes seleccionados por criterios clínicos.
- La elección entre erlotinib y gefitinib se realizará por criterios de eficiencia.
- Tras la progresión, si se ha tratado previamente con osimertinib o no existe mutación T790M, se propone la inclusión en ensayo clínico o quimioterapia basada en platino.
- En caso de uso de un ITK diferente a osimertinib en primera línea y tras confirmación de mutación en exón 20 T790M se recomienda el uso de osimertinib (ver figura 1).

4.2.2 CPNM metastásico con reordenamiento del gen ALK

- Se propone el uso en primera línea de alectinib, brigatinib o lorlatinib.
- Se recomienda el uso en primera línea de alectinib y brigatinib como tratamientos preferentes debido a la mayor experiencia de uso y a la posibilidad de utilización de lorlatinib en segunda línea. La elección entre ambos se realizará según criterios de eficiencia.
- El uso de lorlatinib en primera línea se podrá valorar por criterios de eficiencia.
- Tras progresión a la primera línea se recomienda el uso de lorlatinib si no se ha utilizado antes, y tras una segunda progresión se propone la inclusión en ensayo clínico o quimioterapia basada en platino.

4.2.3 CPNM metastásico con translocaciones de ROS1

- Se utilizará crizotinib en esta indicación debido a que entrectinib presenta una resolución de no financiación (ver figura 2).

4.2.4 CPNM metastásico con omisión del exón 14 del MET

- La elección entre capmatinib o tepotinib se valorará según criterios de eficiencia.

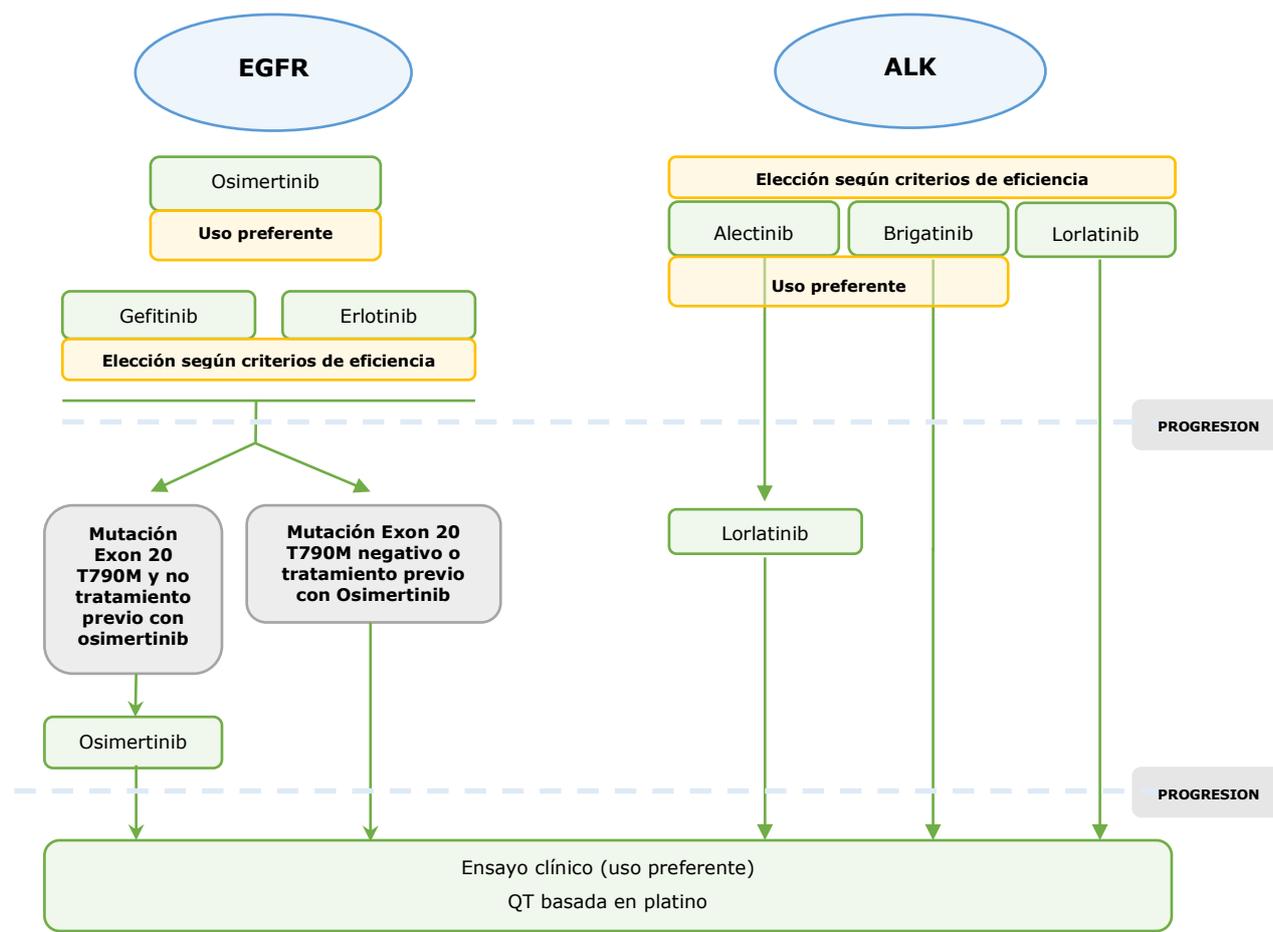


Figura 1. Tratamiento recomendado en el CPNM metastásico no escamoso con mutación dirigida.

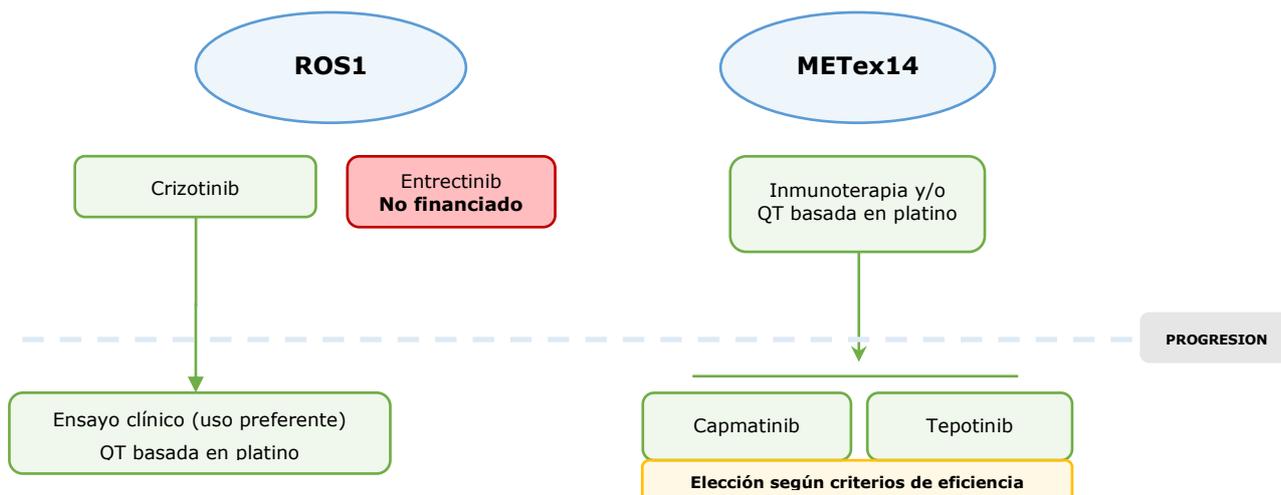


Figura 2. Tratamiento recomendado en el CPNM metastásico no escamoso con mutación dirigida a ROS1 y METex14.

4.2.5 CPNM metastásico con otras mutaciones

- Actualmente, los medicamentos dirigidos a las mutaciones BRAF V600, NTRK o RET presentan una resolución expresa de no financiación, por lo que no podrán utilizarse.
- En el caso de la mutación KRAS G12C, sotorasib se encuentra en proceso de valoración de financiación y, mientras continúe esta situación, queda sujeto al documento "Utilización de medicamentos en situaciones especiales en el Servicio Murciano de Salud".

4.3 TRATAMIENTO CPNM METASTÁSICO NO ESCAMOSO SIN MUTACIÓN DIRIGIDA

4.3.1 CPNM metastásico no escamoso con PD-L1 < 50%

- Como tratamiento en primera línea se recomienda el uso de pembrolizumab junto con pemetrexed y platino como tratamiento preferente (ver figura 3) por criterios de eficiencia y debido a una mejor experiencia de uso.
- Para el uso del esquema de nivolumab junto a ipilimumab se tendrán en cuenta las siguientes circunstancias:
 - Debido a que este esquema no ha sido comparado de forma prospectiva con el esquema de pembrolizumab y, en base a criterios de eficiencia, se **restringe** el uso de nivolumab junto a ipilimumab más dos ciclos de platino a los pacientes que cumplan los siguientes criterios (Paz-Ares 2021):
 1. Histología no escamosa y PDL1<50%.
 2. ECOG 0-1
 3. Metástasis cerebrales tratadas o, en el caso de no estarlo, que sean escasamente sintomáticas.
 - El uso del esquema conllevará el compromiso de la recogida de datos y la obligación de evaluar su utilización en la Región tras un plazo de 18-24 meses desde la aprobación de este documento.

4.3.2 CPNM metastásico no escamoso con PD-L1 ≥ 50%

- Entre las alternativas disponibles, se recomienda como tratamiento de primera línea pembrolizumab o atezolizumab debido a una mejor eficiencia y experiencia de uso.
- La elección entre ambos fármacos se realizará según criterios de eficiencia.

4.3.3 CPNM metastásico no escamoso tras progresión a 1ª línea

- Se recomienda el uso de pembrolizumab, nivolumab o atezolizumab como tratamientos preferentes, en pacientes que no hayan recibido previamente fármacos anti PD1/PDL1 (ver figura 3).
- El uso de pembrolizumab queda limitado a pacientes cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS $\geq 1\%$.
- La elección entre los tratamientos se realizará según criterios de eficiencia.

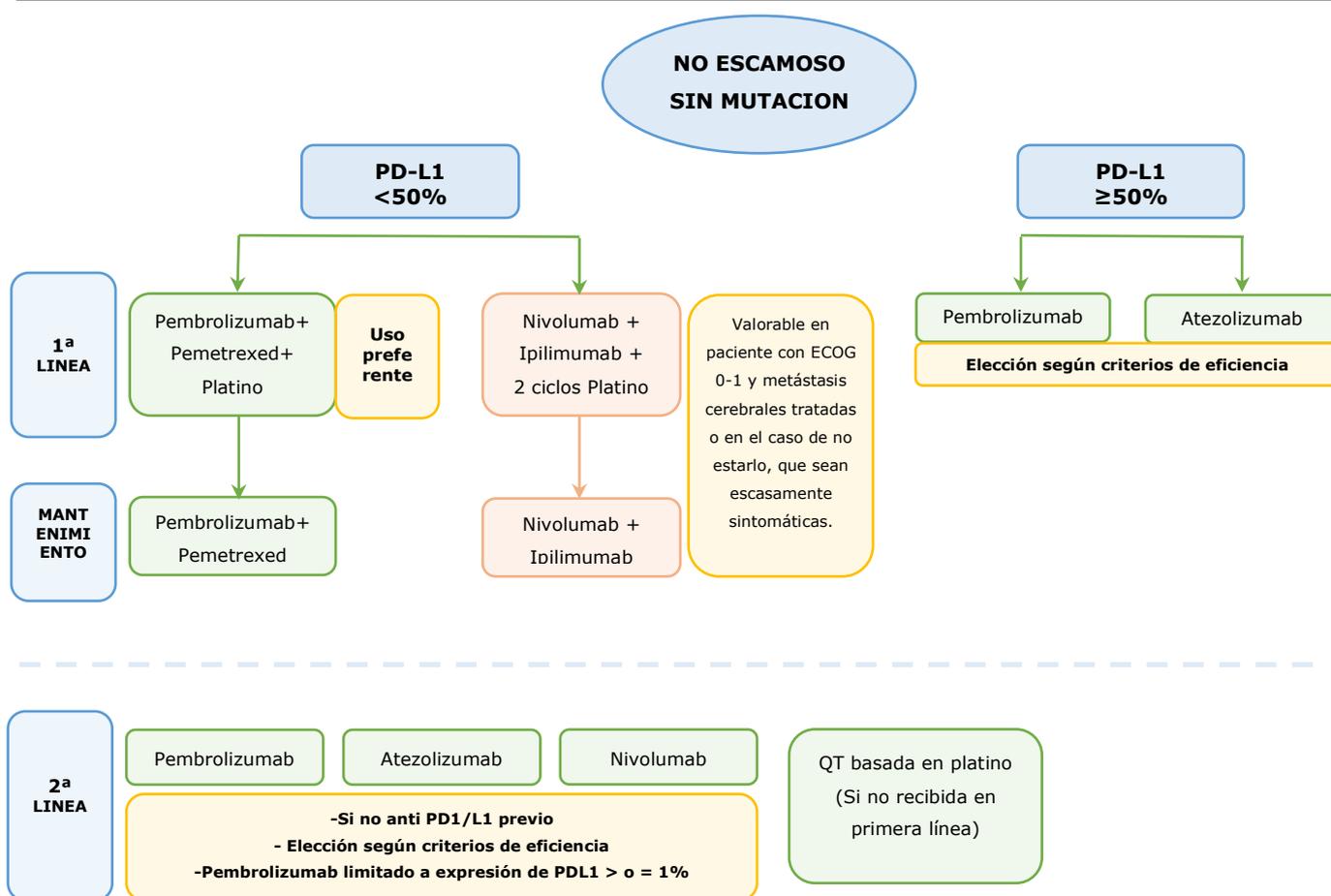


Figura 3. Tratamiento recomendado en el CPNM metastásico no escamoso sin mutación dirigida.

4.4 TRATAMIENTO CPNM METASTÁSICO ESCAMOSO SIN MUTACIÓN DIRIGIDA

4.4.1 CPNM metastásico escamoso con PD-L1 < 50%

- Se recomienda el uso de pembrolizumab junto con carboplatino y paclitaxel como tratamiento prioritario en primera línea (ver figura 4).

4.4.2 CPNM metastásico escamoso con PD-L1 $\geq 50\%$

- Dentro de las alternativas disponibles, se propone el uso de pembrolizumab o de atezolizumab como tratamientos preferentes en base a una mejor eficiencia y experiencia de uso.
- La elección entre ambos se realizará según criterios de eficiencia.

4.4.3 CPNM metastásico escamoso tras progresión

- Se recomienda el uso de pembrolizumab, nivolumab o atezolizumab, como tratamientos preferentes, en pacientes que no hayan recibido previamente fármacos anti PD1/PDL1.
- El uso de pembrolizumab queda limitado a pacientes cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS $\geq 1\%$.
- La elección entre los tratamientos se realizará según criterios de eficiencia.

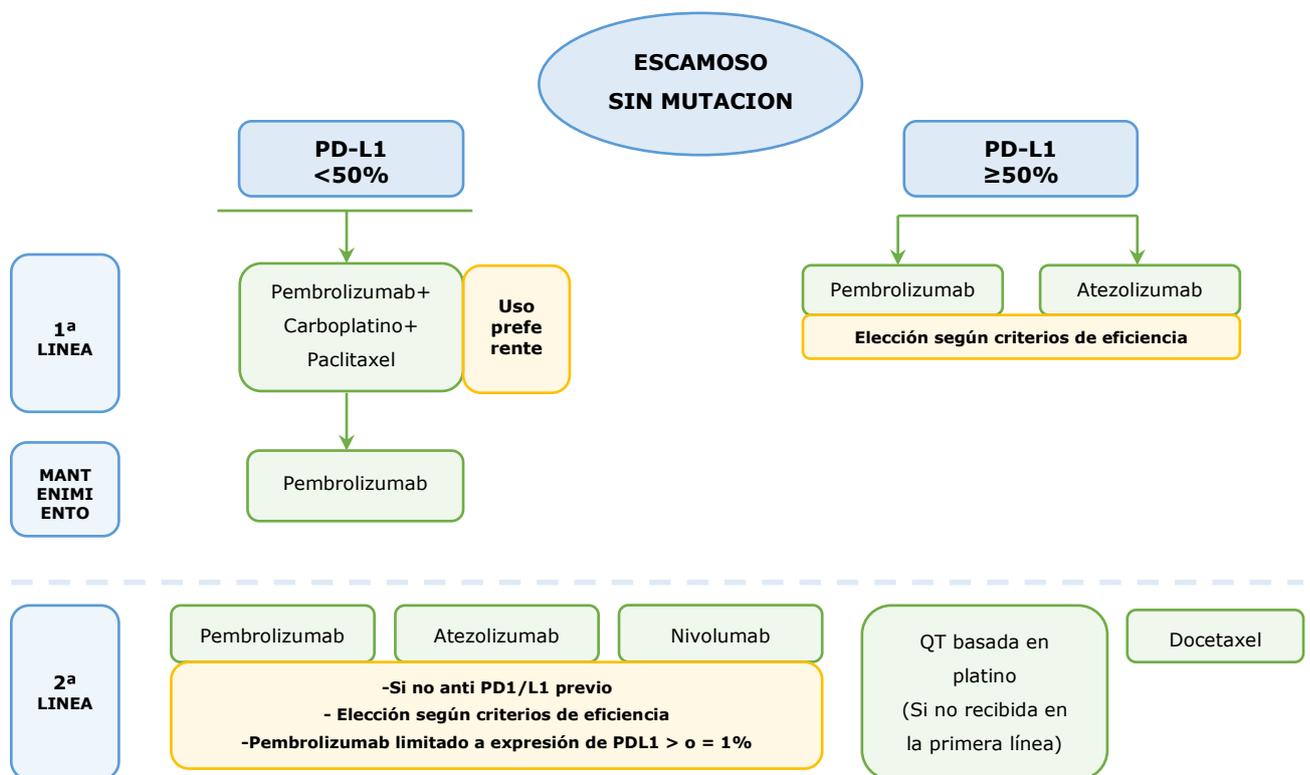


Figura 4. Tratamiento recomendado en el CPNM metastásico escamoso.

5. MARCO LEGAL

- *Orden de 21 de junio de 2016 de la Consejería de Sanidad, por la que se regula la composición, organización y funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (BORM nº 155, de 6 de julio de 2016).*
- *Corrección de error de la Orden de 21 de junio de 2016 de la Consejería de Sanidad, por la que se regula la composición, organización y funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (BORM nº 164, de 16 de julio de 2016).*
- *Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE nº 177, de 25 de julio de 2015).*
- *Resolución del Director Gerente del Servicio Murciano de Salud por la que se publica el acuerdo del Consejo de Administración del Servicio Murciano de Salud por el que se aprueba el Reglamento de funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (BORM nº 90, de 21 de abril de 2014).*
- *Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones (BOE nº 98, de 24 de abril de 2012).*

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ✓ Addeo A, Tabbò F, Robinson T, Buffoni L, Novello S. Precision medicine in ALK rearranged NSCLC: A rapidly evolving scenario. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018; 122:150–156.
- ✓ Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, David V, Shuji M, Rina H, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;;379:2342-50.
- ✓ Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
- ✓ Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123-35.
- ✓ Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-SmallCell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2027-39.
- ✓ Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017; 28 (10): 2340-2366
- ✓ Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia. Resoluciones y Documentos aprobados/validados. Disponible en: <https://www.murciasalud.es/pagina.php?id=285307&expand=1>
- ✓ 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. *Medicine* 2017; 96(14):e6552.
- ✓ Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22): 2078-2092.
- ✓ Globocan 2020 Spain. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. [Internet] Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-factsheets.pdf>
- ✓ Hendriks LE, Kerr K, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Oncogene-addicted metastatic non-small-cell

- lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* (2023). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>.
- ✓ Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-1550.
 - ✓ 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 Oct 1; 383(14):1328-1339.
 - ✓ Informes de Posicionamiento Terapéutico. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/>
 - ✓ Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?tpx=49914>
 - ✓ Lecia V. Sequist, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31:3327-3334
 - ✓ 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.
 - ✓ Maureen F, Zakowski MD. Analytic Inquiry: molecular testing in lung cancer. *Cancer cytopathol*, 2017; 125(S6):470-476.
 - ✓ Michels S, Massutí B, Schildhaus HU, Franklin J, Sebastian M, Felip E et al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol*. 2019 Jul;14(7):1266-1276.
 - ✓ 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 Feb;22(2):198-211.
 - ✓ Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J et al. KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for

- Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 22;379(21):2040-2051.
- ✓ Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A et al. 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.
 - ✓ Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J et al. OAK Study Group. 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 Jan 21;389(10066):255-265. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X. Epub 2016 Dec 13. Erratum in: *Lancet.* 2017 Apr 8;389(10077):e5.
 - ✓ Sánchez-Gil A, Chirlaque MD, Ballesta A, Vaamonde RJ, Tortosa J, Garrido S, Expósito MM, Sánchez-Lucas MJ. Incidencia de cáncer en la Región de Murcia 1983-2015. Registro de Cáncer de la Región de Murcia. Murcia: Consejería de Salud, 2021. Informes Epidemiológicos.
 - ✓ 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.* 2021 Feb 13;397(10274).
 - ✓ Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2022. [Internet] Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
 - ✓ Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. IMpower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *NEngl J Med.* 2018 Jun 14;378(24).
 - ✓ 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) 378:113–25.
 - ✓ Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras sobre el cáncer. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es>
 - ✓ Ou S-HI, Zhu VW. CNS metastasis in ROS1+ NSCLC: An urgent call to action, to understand, and to overcome. *Lung Cancer.* 2019;130:201-207.
 - ✓ Paz-Ares L., Ciuleanu T.E., 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;22:198–211.
- ✓ Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW et al. ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALKPositive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Aug 31;377(9):829-838.
 - ✓ Planchard, S. Popat, K. Kerr, S. Novello, E. F. Smit, C. Faivre-Finn et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1; 29 (Suppl 4): iv192-iv237. Updated version published 15 September 2020. Disponible en: <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>
 - ✓ 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* 2020;383: 2018-2029.
 - ✓ Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics 2022. *Ca Cancer J Clin.* 2022; 67: 7–30.
 - ✓ Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1654–67
 - ✓ Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene* 2012; 31: 4811-4.
 - ✓ Utilización de medicamentos en situaciones especiales en el Servicio Murciano de Salud. Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica. Consejería de Salud de la Región de Murcia. 8 de noviembre de 2019. Disponible en: <https://www.murciasalud.es/pagina.php?id=285307&expand=1>
 - ✓ Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NonSmall-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1711-1723.
 - ✓ Yano T, Haro A, Shikada Y, Maruyama R, Maehara Y. Nonsmall cell lung cancer in never smokers as a representative 'nonsmoking-associated lung cancer': epidemiology and clinical features. *Int J Clin Oncol.* 2011;16 (4):287-93.

7. ANEXO I. ESQUEMAS DE LOS TRATAMIENTOS DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

A continuación se exponen, a modo de información y en formato de esquema, los fármacos de alto índice de impacto para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. En estos esquemas se indican la situación del fármaco respecto a la financiación (no financiado o pendiente de financiación cuando corresponda), los niveles de evidencia y grados de recomendación y los niveles de magnitud de beneficio clínico.

Para la clasificación de la evidencia se han utilizado los niveles de evidencia y grados de recomendación (tablas 1 y 2) empleados en la Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) (*ESMO 2018-2020*).

Tabla 1. Niveles de evidencia

I	Al menos un gran ensayo controlado aleatorizado de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metanálisis de ensayos aleatorizados bien realizados sin heterogeneidad.
II	Ensayos aleatorizados pequeños o grandes con sospecha de sesgo (menor calidad metodológica) o metanálisis de tales ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios de cohortes prospectivos.
IV	Estudios de cohortes retrospectivos o de casos y controles
V	Estudios sin grupo control, series de casos, opiniones de expertos

Tabla 2. Grados de recomendación

A	Evidencia firme de eficacia con un beneficio clínico sustancial. Recomendación muy alta.
B	Evidencia firme o moderada de eficacia pero con un beneficio clínico limitado. Recomendado en general.
C	Evidencia insuficiente de la eficacia o el beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.). Opcional.
D	Evidencia moderada contra la eficacia o para el resultado adverso. No recomendado en general.
E	Evidencia firme en contra de la eficacia o para un resultado adverso. No recomendado nunca.

Se indican también los niveles de magnitud de beneficio clínico de la escala ESMO-MCBS versión 1.1 (*Cherny 2017*) incluidos en las guías ESMO de 2018-

2020 y 2023. En esta escala se utilizan dos sistemas de medida del beneficio clínico dependiendo de la intención del tratamiento:

1. Tratamientos con intención curativa: tratamientos adyuvantes y para enfermedad local o metastásica tratada con intención curativa. Existen tres grados A, B y C, considerando A y B como un beneficio sustancial del tratamiento analizado. Estos tratamientos se evalúan con el formulario 1.

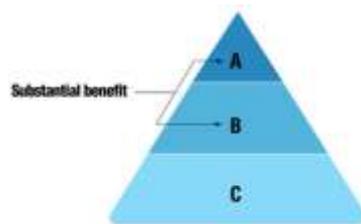


Figura 1. Grados de beneficio clínico de tratamientos con intención curativa.

2. Tratamientos sin intención curativa: el beneficio clínico de estos estudios se valora de 1 a 5, representando los valores de 4 y 5 un alto nivel de beneficio clínico demostrado (ver figura 2). En este grupo, se contemplan los siguientes posibles escenarios de análisis:
 - a. Formulario de evaluación 2a: se utiliza para estudios que tienen la supervivencia global como variable principal.
 - b. Formulario de evaluación 2b: utilizado para tratamientos que emplean la supervivencia libre de progresión (SLP) como objetivo principal.
 - c. Formulario de evaluación 2c: tratamientos con criterios de valoración principal distinto de las anteriores o en estudios de no inferioridad.
 - d. Formulario de evaluación 3: para estudios de un solo brazo en enfermedades huérfanas y para enfermedades con "gran necesidad insatisfecha" cuando el resultado primario es la SLP o la tasa de respuesta objetiva.

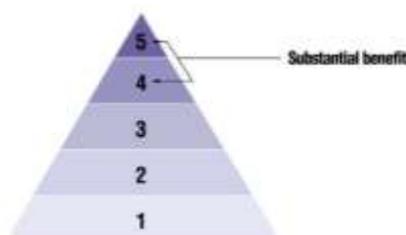
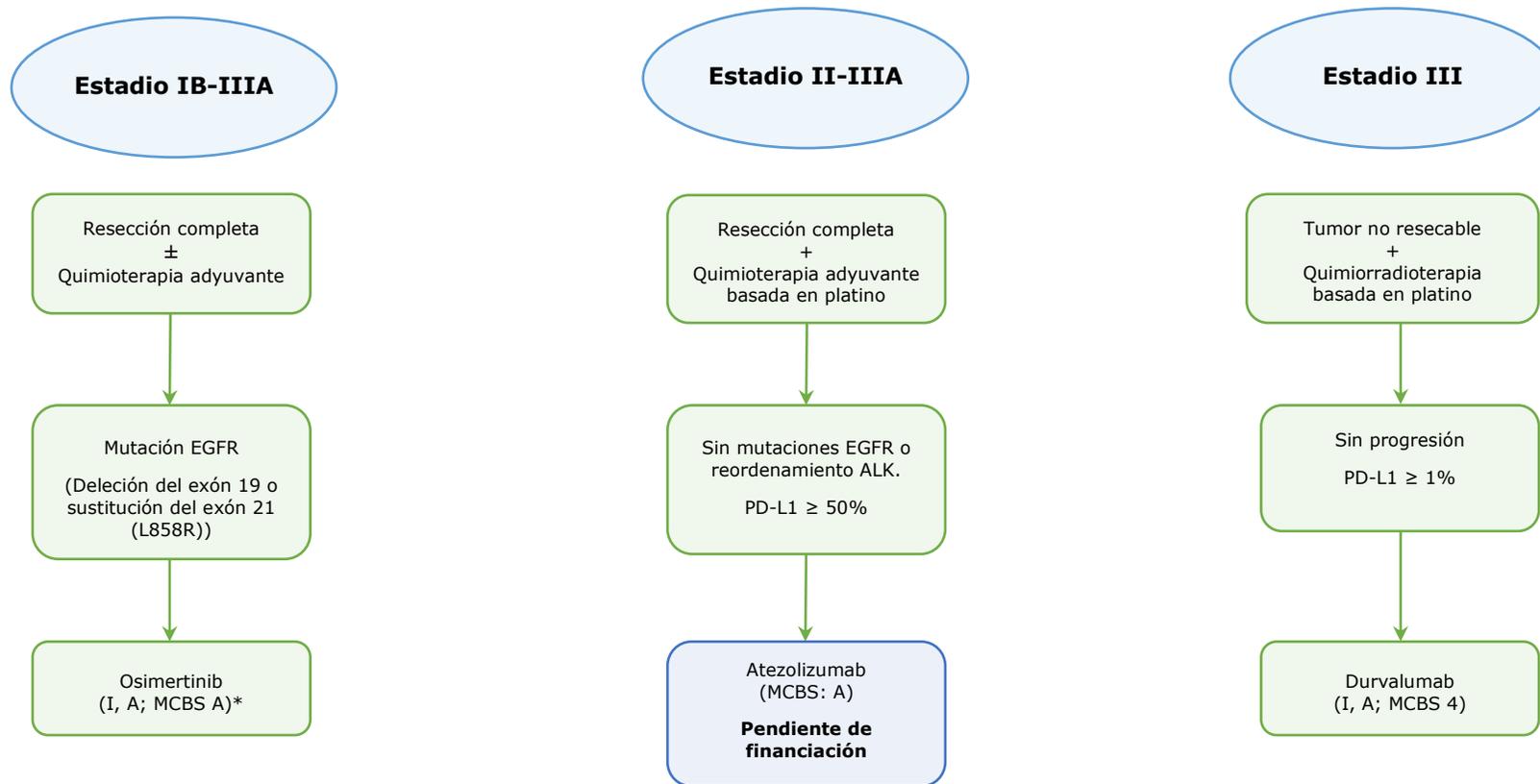


Figura 2. Grados de beneficio clínico de tratamientos sin intención curativa.

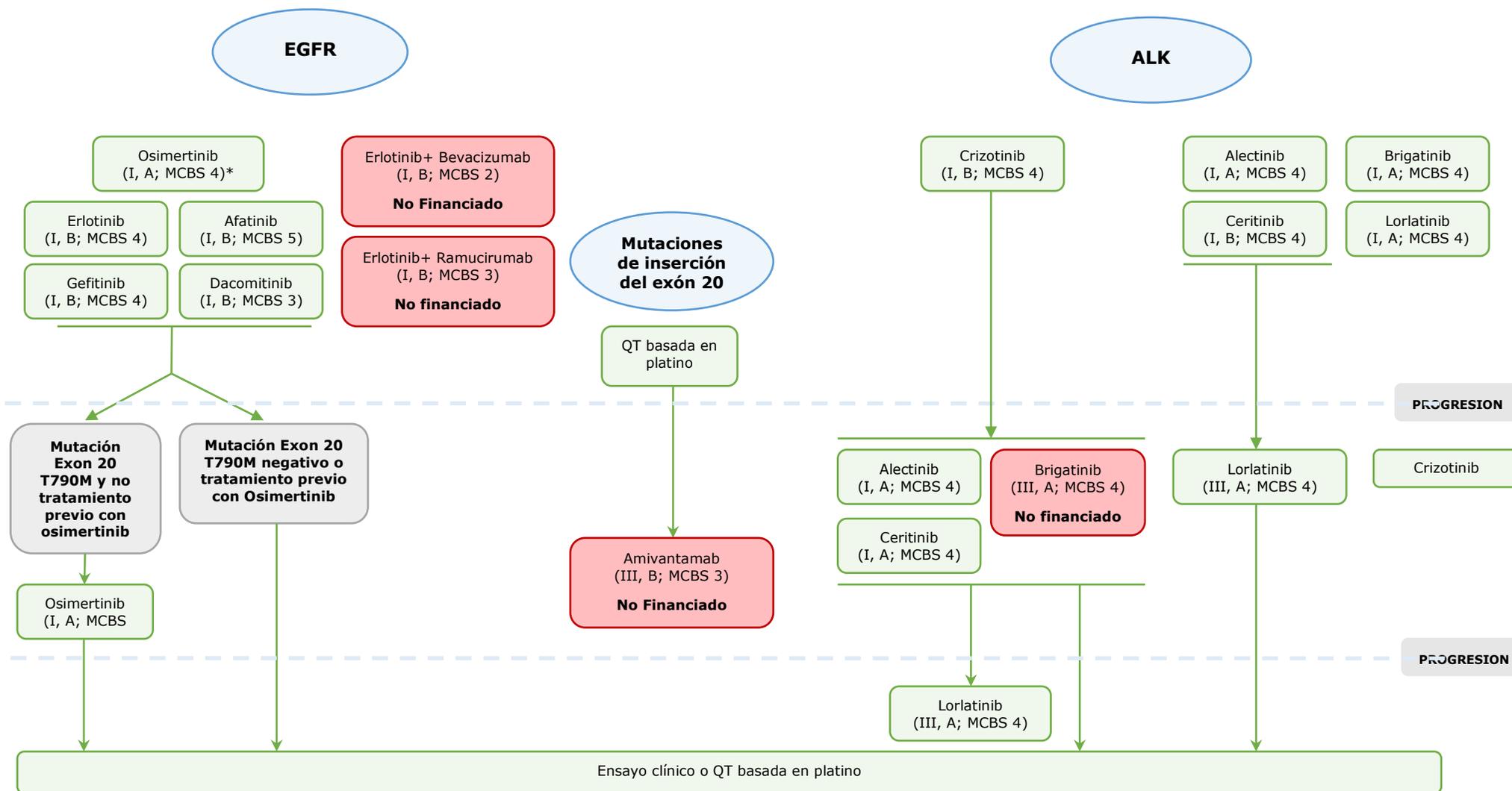
1. TRATAMIENTO ADYUVANTE



* Nivel de la evidencia y grado de recomendación ESMO;

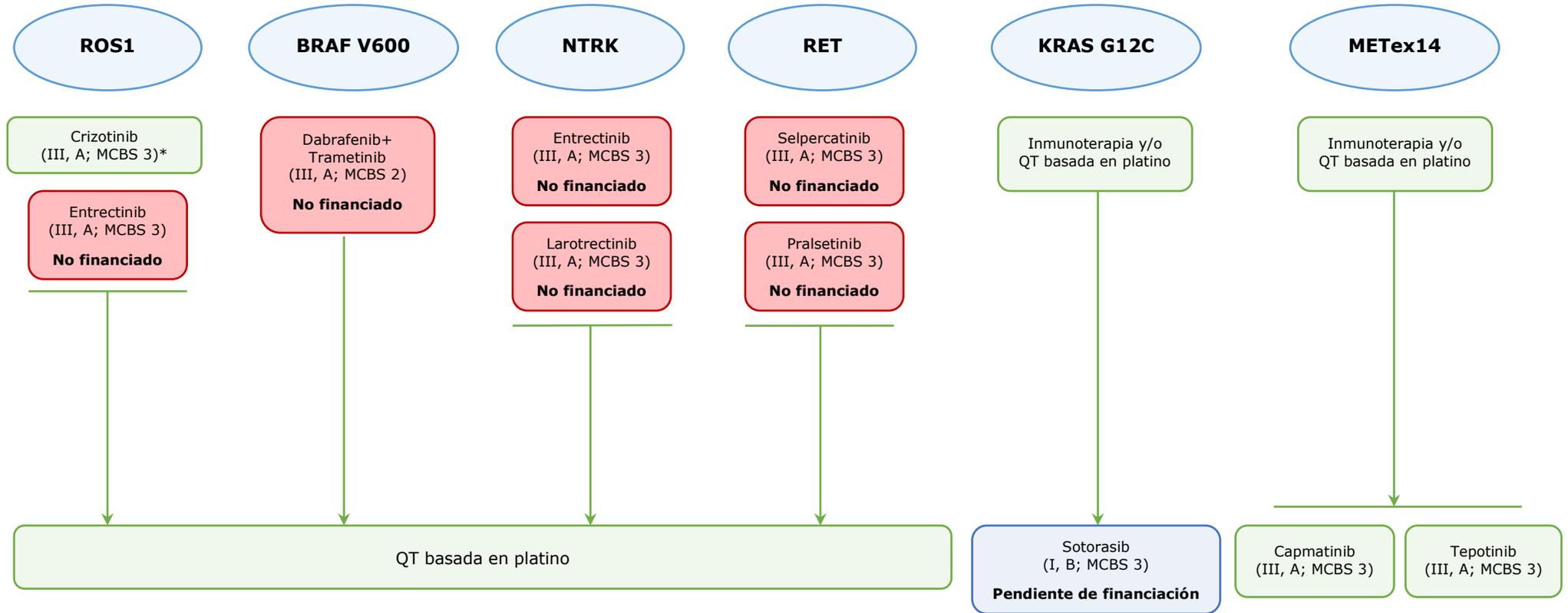
MCBS= Escala de Magnitud de Beneficio Clínico

2. CPNM METASTÁSICO NO ESCAMOSO CON MUTACIÓN DIRIGIDA



* Nivel de la evidencia y grado de recomendación ESMO;

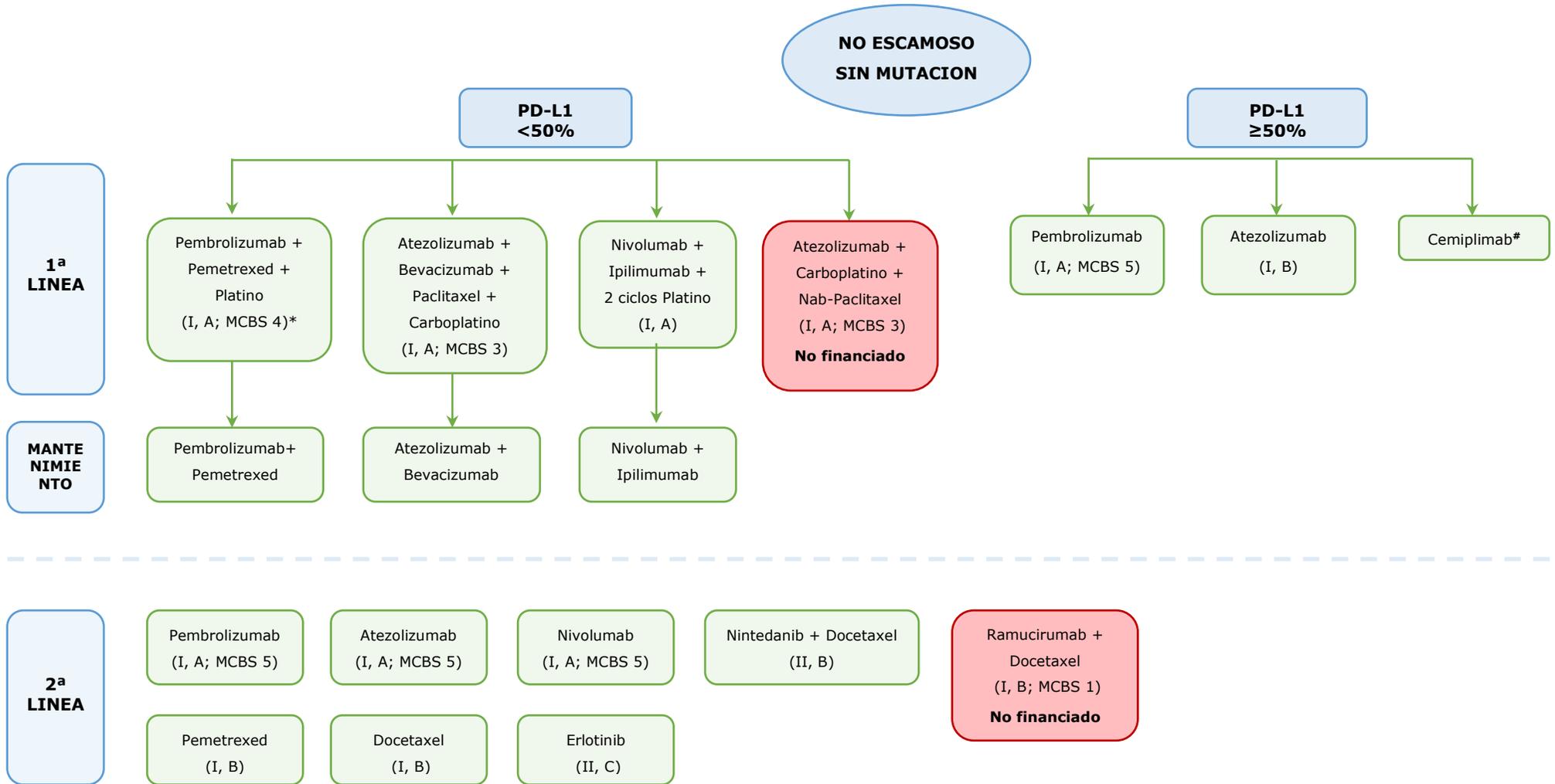
MCBS= Escala de Magnitud de Beneficio Clínico



* Nivel de la evidencia y grado de recomendación ESMO;

MCBS= Escala de Magnitud de Beneficio Clínico

3. CPNM METASTÁSICO NO ESCAMOSO SIN MUTACIÓN DIRIGIDA

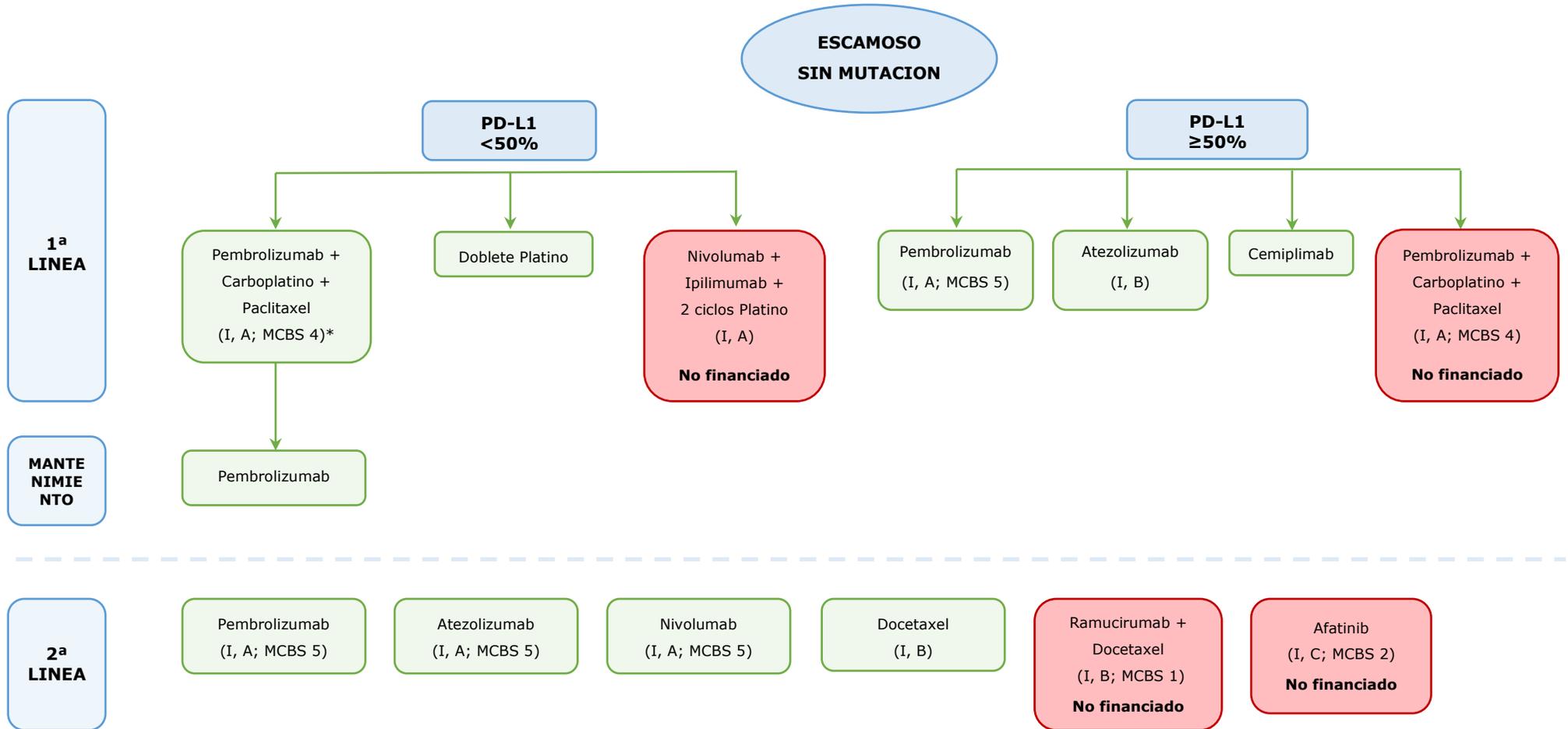


* Nivel de la evidencia y grado de recomendación ESMO;

MCBS= Escala de Magnitud de Beneficio Clínico

Excepto pacientes no fumadores

4. CPNM METASTÁSICO ESCAMOSO SIN MUTACIÓN DIRIGIDA



* Nivel de la evidencia y grado de recomendación ESMO;
MCBS= Escala de Magnitud de Beneficio Clínico

8. ANEXO II. LISTADO DE FÁRMACOS DE ALTO IMPACTO CON INDICACION EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

A continuación se detallan los fármacos de alto índice de impacto para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en forma de listado y ordenados por familias. Dentro de cada fármaco se muestran las presentaciones, indicaciones, estado de financiación e informes de posicionamiento terapéutico al momento de cierre de este documento.

1. TERAPIA DIRIGIDA

1.1. INHIBIDORES DE LA TIROSIN KINASA DEL EGFR

1.1.1 AFATINIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Giotrif® 20, 30 y 40 mg Comprimidos recubiertos	Boehringer Ingelheim	Diagnóstico hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

En monoterapia está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes adultos *naïve* (sin tratamiento previo) a inhibidores de la tirosin quinasa (TKI) del EGFR con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR. **Indicación financiada.** ✓
- CPNM localmente avanzado o metastásico de histología escamosa que progrese durante o tras quimioterapia basada en platino. **Indicación no financiada.** ⓧ

Informe de posicionamiento terapéutico:

- IPT V1/12032015 de 12 de marzo de 2015. Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y las alternativas en primera línea de tratamiento, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

1.1.2 DACOMITINIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Vizimpro 15, 30 y 45 mg Comprimidos recubiertos	Pfizer	Diagnóstico hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- En monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR. **Indicación financiada. ✓**

Informe de posicionamiento terapéutico:

- IPT 17/2020 (V1) de 21 de octubre de 2020. Es una alternativa terapéutica a afatinib, erlotinib y gefitinib, habiendo demostrado un mayor beneficio en eficacia y peor en seguridad, en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR en primera línea de tratamiento.

1.1.3 ERLOTINIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Erlotinib 25, 100 y 150 mg Comprimidos recubiertos	EFG	Diagnóstico hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- Tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras EGFR. **Indicación financiada. ✓**
- 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. **Indicación financiada. ✓**
- También está indicado en el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo, al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior. **Indicación financiada. ✓**
- En pacientes con tumores sin mutaciones activadoras del EGFR, erlotinib está indicado cuando otras opciones de tratamiento no se consideran adecuadas.

1.1.4 GEFITINIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Gefitinib 250 mg Comprimidos recubiertos	EFG	Diagnóstico hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- Indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR-TK.

Indicación financiada. ✓

1.1.5 OSIMERTINIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Tagrisso® 40 y 80 mg Comprimidos recubiertos	Astrazeneza Ab	Diagnóstico hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

Indicado en monoterapia para:

- Tratamiento adyuvante de pacientes adultos con CPNM estadios IB-III A tras la resección completa del tumor que presenta mutaciones activadoras del EGFR (deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 (L858R)). **Indicación financiada. ✓**
- El tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR. **Indicación financiada. ✓**
- El tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del EGFR T790M. **Se restringe la financiación a:** pacientes que hayan progresado tras una primera línea con EGFR TKI o en los que el tratamiento con la primera línea de EGFR TKI no este indicado. ✓/⊘

Informe de posicionamiento terapéutico:

- IPT 25/2019 (V1) de 13 de junio de 2019. Con los datos disponibles hasta el momento, osimertinib se puede considerar como tratamiento preferente en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones

activadoras del EGFR que no han recibido tratamiento previo, con buen estado funcional y con una expectativa de supervivencia de al menos 3 meses. Aunque los datos preliminares sugieren que osimertinib no parece tener impacto negativo en las terapias de siguiente línea, se debe considerar que aún está por determinar la mejor secuencia de tratamiento.

- IPT 34/2018 (V1) de 3 de agosto de 2018. Osimertinib ha sido financiado en 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 de primera línea de EGFR TKI no esté indicado.

1.2. MUTACIONES ACTIVADORAS DE INSERCIÓN EN EXÓN 20 DEL EGFR.

1.2.1 AMIVANTAMAB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Rybrevent 350 mg Concentrado para solución para perfusión	Janssen-Cilag International	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR, tras el fracaso de un tratamiento de terapia basada en platino. **Indicación no financiada.** ⓧ

1.3. INHIBIDORES DE LA ALK

1.3.1 ALECTINIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Alecensa® 150 mg Cápsulas duras	Roche	Diagnóstico hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- En monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado, positivo para la ALK. **Indicación financiada.** ✓

- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado positivo para ALK que han sido previamente tratados con crizotinib.

Indicación financiada. ✓

Informe de posicionamiento terapéutico:

- IPT 33/2018 (V1) de 3 de agosto de 2018. Alectinib se puede considerar como tratamiento preferente para pacientes con CPNM avanzado, positivo para la ALK que no han recibido tratamiento previo, presentan PS (ECOG) 0-2 y una expectativa de supervivencia de al menos 3 meses. El tratamiento se administra hasta progresión o toxicidad inaceptable.
- IPT 21/2018 (V1) de 21 de junio de 2018. Alectinib podría considerarse una opción de tratamiento en pacientes ALK-positivos que han presentado progresión al tratamiento con crizotinib. El tratamiento se administrará hasta progresión radiológica, clínica o toxicidad inaceptable, lo que suceda antes.

1.3.2 BRIGATINIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Alunbrig® 30, 90 y 180 mg Comprimidos recubiertos	Takeda Pharma	Diagnóstico hospitalario
Alunbrig® 90 mg + 180 mg Comprimidos recubiertos	Takeda Pharma	Diagnóstico hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado, positivo para ALK, que no han sido tratados previamente con un inhibidor de ALK. **Indicación financiada. ✓**
- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado, positivo para ALK, que han sido tratados previamente con crizotinib. **Indicación no financiada. ⓪**

Informe de posicionamiento terapéutico:

- IPT 24/2021 (V1) de 19 de mayo de 2021. Brigatinib se puede considerar una opción adecuada de tratamiento para pacientes CPNM avanzado, positivo para la ALK que no han recibido tratamiento previo con un inhibidor de ALK, con estado funcional ECOG de 0-2. El tratamiento se administra hasta progresión o toxicidad

inaceptable. En esta situación, alectinib y brigatinib serían alternativas preferentes con similar beneficio esperado.

- IPT 25/2021 (V1) de 19 de mayo de 2021. La DGCCSNSF ha emitido **resolución de no financiación** para la indicación de ALUNBRIG® (brigatinib) en el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado, positivo para ALK, que han sido tratados previamente con crizotinib.

1.3.3 CERITINIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Zykadia® 150 MG Capsulas duras	Novartis Europharma Limited	Diagnóstico hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- Indicado, en monoterapia, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado, positivo para ALK. **Indicación financiada. ✓**
- Indicado, en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado, positivo para la ALK, previamente tratado con crizotinib. **Indicación financiada. ✓**

Informe de posicionamiento terapéutico:

- IPT 35/2018 (V1) de 3 de agosto de 2018. Aunque no existen comparaciones directas, la comparación indirecta de ceritinib con los otros inhibidores de ALK a partir de los datos disponibles hasta el momento, sugiere que alectinib podría ser una opción de tratamiento preferente a ceritinib en pacientes con CPNM avanzado positivo para ALK que no han recibido tratamiento previo. En este contexto, ceritinib podría ser una alternativa de tratamiento a crizotinib, si bien ceritinib parece presentar una mayor actividad intracraneal.
- IPT 48/2018 (V1) de 5 de noviembre de 2018. Ceritinib podría ser una opción de tratamiento en pacientes con CPNM avanzado, positivo para la ALK, que han presentado progresión o son intolerantes a crizotinib.

1.3.4 CRIZOTINIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Xalkori® 200 y 250 mg Cápsulas duras	Pfizer	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

En monoterapia está indicado para:

- Tratamiento de primera línea para adultos con CPNM avanzado, positivo para la ALK. **Indicación financiada. ✓**
- Tratamiento de adultos con CPNM avanzado, positivo para la ALK previamente tratado. **Indicación financiada. ✓**

1.3.5 LORLATINIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Lorviqua® 25 y 100 MG Comprimidos recubiertos	Pfizer	Diagnóstico hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado positivo para la ALK no tratado previamente con un inhibidor de ALK. **Indicación financiada. ✓**
- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado positivo para ALK cuya enfermedad ha progresado tras recibir alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un TKI ALK. **Indicación financiada. ✓**
- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado positivo para ALK cuya enfermedad ha progresado tras recibir crizotinib y al menos otro TKI ALK. **Indicación financiada. ✓**

Informe de posicionamiento terapéutico:

- [IPT 82-2022/V1/27102022 de 27 de octubre de 2022](#). Lorlatinib se puede considerar una opción adecuada de tratamiento para pacientes CPNM avanzado, positivo para la ALK que no han recibido tratamiento previo con un ITK-ALK, con buen estado funcional (ECOG 0-2).

Alectinib, brigatinib y lorlatinib serían alternativas preferentes a crizotinib con similar beneficio esperado en el tratamiento del CPNM avanzado positivo para ALK no tratado previamente con un inhibidor de ALK. El tratamiento se administra hasta progresión o toxicidad inaceptable.

- IPT 6/2021 (V1) de 8 de marzo de 2021. La DGCCSSNSF ha financiado Lorviqua® en el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado positivo para la ALK cuya enfermedad ha progresado tras recibir: alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un TKI ALK; o crizotinib y al menos otro TKI ALK.

1.4. INHIBIDORES DE ROS1

1.4.1 CRIZOTINIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Xalkori® 200 y 250 mg Cápsulas duras	Pfizer	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

En monoterapia está indicado para:

- Tratamiento de adultos con CPNM avanzado, positivo para ROS1. **Indicación financiada. ✓**

1.4.2 ENTRECTINIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Rozlytrek 100 y 200 mg Capsulas duras	Roche	Diagnóstico hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM ROS1-positivo avanzado no tratados previamente con inhibidores de ROS1. **Indicación no financiada. ⚡**

Informe de posicionamiento terapéutico:

- IPT V1/36/2022 de 12 de mayo de 2022. CPNM ROS1-positivo. La DGCCSSNSF ha emitido resolución de **no financiación** para el medicamento ROZLYTREK® (entrectinib) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) ROS1-positivo avanzado no tratados previamente con inhibidores de ROS1.

1.5. INHIBIDORES DE BRAF V600

1.5.1 DABRAFENIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Tafinlar® 50 y 75mg capsulas duras	Novartis	Diagnóstico hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- En combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutación BRAF V600. **Indicación no financiada.** ⓧ

Informe de posicionamiento terapéutico:

- IPT 54/2019 (V1) de 25 de octubre de 2019. CPNM con mutación V600 de BRAF. La DGCCSSNSF ha emitido la resolución de **no financiación** para la combinación de Mekinist® (trametinib) y Tafinlar® (dabrafenib) en la indicación de CPNM con mutación V600 de BRAF.

1.5.2 TRAMETINIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Mekinist 0,5 y 2 mg Comprimidos recubiertos	Novartis	Diagnóstico hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- En combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutación BRAF V600. **Indicación no financiada.** ⓧ

Informe de posicionamiento terapéutico:

- IPT 54/2019 (V1) de 25 de octubre de 2019. CPNM con mutación V600 de BRAF. La DGCCSSNSF ha emitido la resolución de **no financiación** para la combinación de Mekinist® (trametinib) y Tafinlar® (dabrafenib) en la indicación de CPNM con mutación V600 de BRAF.

1.6. INHIBIDORES DE KRAS

1.6.1 SOTORASIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Lumykras 120 mg Comprimidos recubiertos	Amgem Europe BV	Diagnóstico hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- En monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con CPNM avanzado con mutación KRAS G12C y que hayan progresado tras, al menos, una línea de tratamiento sistémico previo. **Indicación pendiente de financiación. ?**

1.7. INHIBIDORES DE NTRK

1.7.1 ENTRECTINIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Rozlytrek 100 mg Capsulas duras	Roche	Diagnóstico hospitalario
Rozlytrek 200 mg Capsulas duras	Roche	Diagnóstico hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores, con tumores sólidos expresando una fusión del gen NTRK,
 - quienes tienen una enfermedad localmente avanzada, metastásica o donde es probable que una resección quirúrgica provoque una morbilidad severa. **Indicación no financiada. ⓧ**
 - que no han recibido previamente un inhibidor de NTRK. **Indicación no financiada. ⓧ**

- o quienes no tienen opciones terapéuticas satisfactorias. **Indicación no financiada.** ⓧ

Informe de posicionamiento terapéutico:

- IPT V1/35/2022 de 12 de mayo de 2022. Tumores sólidos con fusión de genes NTRK. La DGCCSSNSF ha emitido resolución de **no financiación** para el medicamento ROZLYTREK® (entrectinib), en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores, con tumores sólidos expresando una fusión del gen NTRK.

1.7.2 LAROTRECTINIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Vitrakvi 25 y 100 mg Capsulas duras	Bayer AG	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del NTRK con una enfermedad localmente avanzada, metastática o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias. **Indicación no financiada.** ⓧ

Informe de posicionamiento terapéutico:

- IPT 39/2022 (V1) de 13 de mayo de 2022. Tumores con fusión de genes NTRK. La DGCCSSNSF ha emitido resolución de **no financiación** para el medicamento VITRAKVI® (larotrectinib) en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de NTRK.

1.8. INHIBIDORES DEL RET

1.8.1 SELPERCATINIB

Presentaciones comercializadas:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Retsevmo 40 y 80 mg Capsulas duras	Eli Lilly	Diagnóstico hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- En monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con CPNM avanzado, con fusión del gen RET positiva no tratados previamente con un inhibidor RET.

Indicación no financiada. ∅

1.8.2 PRALSETINIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Gavreto 100 mg Capsulas duras	Roche	Diagnóstico hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con fusión del gen RET positiva no tratados previamente con un inhibidor RET.

Indicación no financiada. ∅

Informe de posicionamiento terapéutico:

- [IPT 93-2023/V1/12012023](#) de 12 de enero de 2023. La DGCCSSNSF ha emitido resolución de **no financiación** en monoterapia para el medicamento GAVRETO® (pralsetinib) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con fusión del gen RET positiva no tratados previamente con un inhibidor RET.

1.9. INHIBIDORES DEL MET

1.9.1 CAPMATINIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Tabrecta 150 y 200 mg Comprimidos recubiertos	Novartis Europharm Limited	Diagnóstico hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado que presentan alteraciones que producen una omisión del exón 14 del gen del factor de transición mesenquimal-epitelial (METex14), que requieren un

tratamiento sistémico tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino. **Indicación financiada.** ✓

1.9.2 TEPOTINIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Tepmetko 225 mg Comprimidos recubiertos	Merck Europe	Diagnóstico hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado que presentan alteraciones que producen la omisión del exón 14 del gen del factor de transición epitelial-mesenquimal (METex14), que requieren un tratamiento sistémico tras tratamiento previo con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en platino. **Indicación financiada.** ✓

1.10. TERAPIA ANTIANGIOGENICA

1.10.1 BEVACIZUMAB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Bevacizumab 25 mg/ml Concentrado para solución para perfusión	Biosimilar	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- Asociado a quimioterapia basada en platino, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado no reseccable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas. **Indicación financiada.** ✓
- En combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado no reseccable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del EGFR. **Indicación no financiada.** ⓧ

1.10.2 NINTEDANIB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Vargatef® 100 y 150 mg Cápsulas blandas	Boehringer Ingelheim International	Diagnóstico hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- Indicado en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado, metastásico o localmente recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma después de la quimioterapia de primera línea. **Indicación financiada.** ✓

Informe de posicionamiento terapéutico:

- IPT V1/21122015 de 21 de diciembre de 2015. La elección entre la combinación de nintedanib más docetaxel y las alternativas, deberá considerar criterios de eficiencia.

1.10.3 RAMUCIRUMAB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Cyramza 10 mg/ml Concentrado para solución para perfusión	Eli Lilly	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- En combinación con erlotinib está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico con mutaciones activadoras del receptor del EGFR. **Indicación no financiada.** ⓧ
- En combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad tras quimioterapia basada en platino. **Indicación no financiada.** ⓧ

Informe de posicionamiento terapéutico:

- IPT 19/2021 (V1) de 5 de mayo de 2021. La DGCCSSNSF ha emitido resolución de **no financiación** para la indicación de CYRAMZA® (ramucirumab) en combinación con erlotinib, como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico con mutaciones activadoras del receptor del EGFR.

- IPT 49/2016 (V1) de 21 de noviembre de 2016. La DGCCSSNSF ha emitido la resolución de **no financiación** para CYRAMZA® (ramucirumab) en combinación con docetaxel, para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad tras quimioterapia basada en platino.

2. INMUNOTERAPIA

2.1 BLOQUEANTES DE LA VÍA DEL PD-1/PDL1

2.1.1 ATEZOLIZUMAB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Tecentriq® 840 y 1.200 mg Concentrado para solución para perfusión	Roche	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- En monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante tras resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con CPNM con alto riesgo de recidiva, cuyos tumores expresen PD-L1 \geq 50% en células tumorales (CT) que no presentan mutaciones de EGFR o ALK positivo.

Indicación pendiente de financiación. ?

- En combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de CPNM *no escamoso metastásico* en pacientes adultos. **Se restringe la financiación a:** pacientes adultos que cumplan los siguientes requisitos:
 - pacientes con expresión PD-L1<50%, negativa o no posible de realizar, en los que la terapia actual es la quimioterapia.
 - pacientes cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK ante la existencia de otras alternativas de terapias dirigidas más coste-efectivas. ✓/⊘
- En pacientes con mutaciones de EGFR o ALK positivo, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado solamente, tras fallo de las terapias dirigidas. **Indicación no financiada.** ⊘

- En combinación con nab-paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de CPNM *no escamoso metastásico* en pacientes adultos que no presentan mutaciones de EGFR o reordenamiento ALK.

Indicación no financiada. ⓪

- En monoterapia está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ en CT o $\geq 10\%$ de células inmunes infiltrantes de tumor (CI) y que no tengan mutaciones EGFR o reordenamiento ALK. **Indicación financiada.** ✓
- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones de EGFR o reordenamiento ALK deben haber sido tratados también con terapias dirigidas antes de ser tratados con atezolizumab.

Indicación financiada. ✓

Informe de posicionamiento terapéutico:

- IPT 5/2020 (V1) de 27 de marzo de 2020. La DGCCSSNSF ha financiado Tecentriq® (atezolizumab) en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, para el tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos que cumplan los siguientes requisitos:

- pacientes con expresión PD-L1 $< 50\%$, negativa o no posible de realizar.
- pacientes cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK ante la existencia de otras alternativas de terapias dirigidas más coste efectivas.

En aquellas situaciones clínicas en que los pacientes sean candidatos adecuados para recibir quimioterapia combinada con pembrolizumab o con atezolizumab y bevacizumab, la selección deberá considerar criterios de eficiencia.

No se encuentra financiado en pacientes con mutaciones de EGFR o ALK positivo tras fallo de las terapias dirigidas.

- IPT V2/09/2022 de 29 de junio de 2022. Con los datos de eficacia y seguridad disponibles, Tecentriq® (atezolizumab) se considera una alternativa a Keytruda® (pembrolizumab) y a Libtayo® (cemiplimab) en el tratamiento en monoterapia en 1ª línea de pacientes adultos con CPNM metastásico, expresión PD-L1 ($\geq 50\%$ en CT o $\geq 10\%$ de células inmunes infiltrantes de tumor) y sin alteraciones EGFR o ALK. En base a los criterios de financiación, en la selección del tratamiento, se deberán considerar criterios de eficiencia.

- IPT 25/2018 (V1) de 25 de julio de 2018. Atezolizumab ha demostrado superioridad a docetaxel en el tratamiento del CNMP localmente avanzado o metastásico en pacientes previamente tratados con quimioterapia.

El perfil de eficacia y seguridad de atezolizumab no parece diferente al de los inhibidores de PD-L1, nivolumab y pembrolizumab, por lo que todos ellos podrían considerarse alternativas de tratamiento válidas en este contexto, con la única salvedad de que pembrolizumab carece de evidencia en pacientes con expresión de PD-L1 <1% y nivolumab no presenta beneficio en pacientes con PD-L1<1% y factores de riesgo para mal pronóstico.

La elección entre atezolizumab y el resto de alternativas se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

2.1.2 CEMIPLIMAB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Libtayo 350 mg Concentrado para solución para perfusión	Regeneron Ireland DAC	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- En monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM que expresan PD-L1 (en ≥ 50 % de las células tumorales), sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1, que tienen:
 - CPNM localmente avanzado que no son candidatos a recibir quimiorradiación definitiva, **Indicación no financiada.** ⚡
 - o CPNM metastásico. **Indicación financiada.** ✓

Informe de posicionamiento terapéutico:

- IPT V1/34/2022 de 12 de mayo de 2022. La DGCCSSNSF ha emitido resolución de financiación para LIBTAYO® (cemiplimab), en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM que expresan PD-L1 (en ≥ 50 % de las células tumorales), sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1, que tienen CPNM metastásico.

La elección entre LIBTAYO ® (cemiplimab) y las alternativas existentes para estos pacientes, se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

- Por otra parte, la DGCCSSNSYF ha emitido resolución de no financiación para LIBTAYO (cemiplimab), en el tratamiento de 1ª línea de pacientes adultos con CPNM, que expresan PD-L1 (en ≥ 50 % de las células tumorales), sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1, que tienen CPNM localmente avanzado y que no son candidatos a recibir quimiorradiación definitiva.

2.1.3 DURVALUMAB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Imfinzi® 50 mg/ml Concentrado para solución para perfusión	Astrazeneca AB	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- En monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del CPNM localmente avanzado, no resecable, cuyos tumores expresan PD-L1 $\geq 1\%$ en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino. **Se restringe la financiación a:** pacientes que cumplan haber recibido al menos 2 ciclos de quimioterapia basada en platino, no ser aptos para cirugía, sin progresión tras tratamiento radical con quimiorradioterapia concomitante, con buen estado general (PS 0-1) y sin contraindicaciones para inmunoterapia, que no hayan recibido previamente anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1 y con expresión de PD-L1 $>$ o igual 1%. ✓/⊘

Informe de posicionamiento terapéutico:

- IPT 1/2020 (V1) de 31 de enero de 2020. Imfinzi® ha sido financiado en pacientes que cumplan haber recibido al menos 2 ciclos de quimioterapia basada en platino, no ser aptos para cirugía, sin progresión tras tratamiento radical con quimiorradioterapia concomitante, con buen estado general (PS 0-1) y sin contraindicaciones para inmunoterapia, que no hayan recibido previamente anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1 y con expresión PD-L1 $\geq 1\%$.

2.1.4 NIVOLUMAB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Opdivo® 10 mg/ml Concentrado para solución para perfusión	Bristol Myers Squibb Pharma	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- En combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutación sensibilizante de EGFR o la translocación ALK. **Se restringe la financiación a:** pacientes con CPNM metastásico no escamoso con expresión PD-L1 < 50%. ✓ / ✗
- En monoterapia está indicado para el tratamiento del CPNM, localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en adultos. **Indicación financiada.** ✓

Informe de posicionamiento terapéutico:

- IPT 61/2021 (V1) de 10 de enero de 2022. La DGCCSSNSF ha emitido resolución de financiación para la indicación de OPDIVO® (nivolumab) en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutación sensibilizante de EGFR o la translocación ALK, **limitando su utilización** en pacientes con CPNM metastásico **no escamoso** con expresión PD-L1 < 50%. Por tanto, conforme a la resolución emitida no estaría financiada la indicación para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico cuyos tumores sean de histología escamosa.

La elección entre OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

- IPT 57/2016 (V1) de 28 de noviembre de 2016. Nivolumab ha demostrado aumentar la supervivencia global (mediana 2,8 meses) frente a la quimioterapia con docetaxel, terapia estándar tras la progresión después de una primera línea basada en un doblete de platino. El aumento de supervivencia es claro y muy relevante en pacientes que expresan el marcador PD-L1, superando los 8 meses

de beneficio, si bien el punto de corte óptimo no se ha determinado aún. En pacientes con expresión de PDL-1 reducida (<1%) o nula, no se confirma beneficio en supervivencia. En este subgrupo, los datos podrían ser incluso desfavorables en pacientes que presentan un peor pronóstico.

Este informe quedará sujeto a revisión con la elaboración del IPT de pembrolizumab, actualmente en marcha. Mientras tanto, la elección entre nivolumab y pembrolizumab se basará en criterios de eficiencia.

- IPT V1/23022016 de 23 de febrero de 2016. Una vez realizado el análisis económico, incluyendo análisis coste-efectividad y de impacto presupuestario, no se considera necesario modificar el posicionamiento de nivolumab en cáncer de pulmón no microcítico de histología escamosa.

2.1.5 PEMBROLIZUMAB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Keytruda® 25 mg/ml Concentrado para solución para perfusión	Merck Sharp And Dohme	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- 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. **Indicación financiada.** ✓
- En combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK. **Se restringe la financiación a:** pacientes con expresión PD-L1 <50%, negativa o no posible de realizar, en los que la terapia actual es la quimioterapia. ✓/⊘
- En combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM escamoso metastásico en adultos. **Se restringe la financiación a:** CPNM metastásico escamoso con expresión PD-L1 <50%, negativa o no posible de realizar. ✓/⊘

- 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. **Indicación financiada. ✓**

Informe de posicionamiento terapéutico:

- IPT 58/2018 (V1) de 8 de noviembre de 2018. Pembrolizumab es una opción preferente a la quimioterapia en el tratamiento del CNMP metastásico en primera línea en pacientes con TPS $\geq 50\%$ sin mutación activadora de EGFR o translocación de ALK.
- IPT 46/2019 (V1) de 14 de octubre de 2019. Pembrolizumab, en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, en la indicación de tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK, ha sido financiado únicamente en pacientes con expresión PD-L1 $<50\%$, negativa o no posible de realizar, en los que la terapia actual es la quimioterapia.
- IPT 14/2022 (V1) de 24 de febrero de 2022. La DGCCSSNSF ha emitido resolución de financiación para la indicación de KEYTRUDA® (pembrolizumab) en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, para el tratamiento de primera línea del CPNM escamoso metastásico en adultos, limitando su utilización en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico escamoso con expresión PD-L1 $<50\%$ negativa o no posible de realizar.
- IPT 1/2017 (V1) de 17 de enero de 2017. En CPNM de histología no escamosa, pembrolizumab al igual que nivolumab, aumenta su eficacia a medida que lo hace la expresión de PD-L1 en las células tumorales, sin que sea posible establecer puntos de corte de expresión de PD-L1 para recomendar un medicamento sobre otro, por lo que parece razonable considerar pembrolizumab como una alternativa a nivolumab en estos pacientes. En pacientes con baja expresión de PD-L1 y ciertos factores pronóstico se observó un mayor número de muertes con nivolumab respecto a docetaxel en los primeros meses de tratamiento, algo que no fue visto en el estudio de pembrolizumab.

En CPNM de histología escamosa, la evidencia es más robusta con nivolumab, si bien con la información actualmente disponible ambos medicamentos podrían ser alternativas de tratamiento válidas. Con los datos disponibles, no es posible

establecer una relación entre el nivel de expresión de PD-L1 y el beneficio del tratamiento con pembrolizumab o nivolumab en estos pacientes.

Una vez realizado el análisis de minimización de costes de pembrolizumab y nivolumab, y dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre su eficacia y seguridad, se considera que la decisión de uno u otro fármaco se basarán fundamentalmente en criterios de eficiencia.

2.2 ANTI-CTLA-4

2.2.1 IPILIMUMAB

Presentaciones:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Yervoy® 5 mg/ml Concentrado para solución para perfusión	Bristol-Myers Squibb	Uso hospitalario

Indicaciones según ficha técnica:

- En combinación con nivolumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutación sensibilizante de EGFR o la translocación ALK.
Se restringe la financiación a: pacientes con CPNM metastásico no escamoso con expresión PD-L1 < 50%. ✓ / ✗