

PROTOCOLO DE UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA DE FÁRMACOS EN CÁNCER DE PULMÓN

1. INTRODUCCIÓN

El Comité Clínico Permanente de Medicamentos Oncológicos ha establecido las recomendaciones para criterios de inicio, monitorización y retirada de nivolumab y pembrolizumab en segunda y tercera línea de tratamiento del CPNM estadio IIIB y IV, tras la revisión del Informe Marco correspondiente, remitido por la Subcomisión para la selección de medicamentos y Guías Farmacoterapéuticas de Referencia, los estudios de registro, así como tras la valoración de los IPT de los dos fármacos.

2. CRITERIOS DE INICIO

- Pacientes con PS: 0-1
- Recurrencia o progresión de la enfermedad durante/ después de un régimen de quimioterapia basado en doblete de platino para la enfermedad avanzada o metastásica.
- Pacientes sin metástasis cerebrales o con metástasis cerebrales si han sido tratadas con RT 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).
- Si la expresión de PD-L1 $\leq 10\%$ se priorizará su empleo en pacientes que no presenten factores de riesgo de supervivencia inferior a 3 meses, esto es, se considerará la administración en pacientes con PD-L1 $\leq 10\%$ y
 - o sin progresión como mejor respuesta al tratamiento previo, o
 - o en los que hayan transcurrido más de 3 meses entre el final del tratamiento de doblete con platino y la progresión, o
 - o con PS (ECOG) = 0.
- Considerar su Oncólogo Médico que es la mejor alternativa terapéutica para el paciente.

Si se cumplen los criterios anteriormente detallados se valorará la histología y la expresión de PD-L1.

1) Histología escamosa

Se realizará la determinación de la expresión de PD-L1 en el tumor:

1.A. Si expresión de PD-L1 negativa: Nivolumab 3 mg/kg cada 14 días

1.B. Si expresión de PD-L1 $>1\%$: Nivolumab 3 mg/kg cada 14 días o Pembrolizumab 2 mg/kg cada 21 días. Se seleccionará el de menor coste de tratamiento.

2) Adenocarcinoma sin mutaciones en EGFR, ALK o ROS-1:

Se realizará la determinación de la expresión de PD-L1 en el tumor:

2.A. Si expresión de PD-L1 negativa: Nivolumab 3 mg/kg cada 14 días

En este grupo de pacientes, dado los datos disponibles, se recomienda no incluir pacientes con criterios de mal pronóstico o que hayan progresado durante la primera línea de tratamiento con platino o que presenten progresión antes de 3 meses tras haber finalizado la primera línea de tratamiento.

2.B. Si expresión de PD-L1 >1%: Nivolumab 3 mg/kg cada 14 días o Pembrolizumab 2 mg/kg cada 21 días. Se seleccionará el de menor coste de tratamiento.

3) Adenocarcinoma con mutaciones de EGFR, ALK o ROS-1:

Estos pacientes siempre deberán haber recibido una terapia específica para estas mutaciones antes de ser considerados candidatos a recibir anti-PD-1 y no ser candidatos a ningún tratamiento dirigido que reportara a priori un mayor beneficio para el paciente.

Debido a que no es posible extraer conclusiones definitivas en cuanto al beneficio de la inmunoterapia con anti-PD-1 en estos subgrupos de pacientes, se planteará de forma individualizada cada caso a la comisión de seguimiento del actual protocolo de administración de inmunoterapia en cada hospital.

3. MONITORIZACIÓN DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD

Los pacientes que se encuentren recibiendo inmunoterapia deberán seguir de forma estándar el siguiente protocolo de seguimiento:

- Consulta médica, Exploración física y Analítica general por ciclo.
- Valoración de toxicidades por ciclo.
- Control de hormonas tiroideas (de forma bimensual).
- Rx tórax al inicio del tratamiento y si aparecen síntomas sugestivos de neumonitis.
- TAC cerebral para descartar la existencia de M1 cerebrales al inicio del tratamiento.
- TAC T-A al inicio de tratamiento y cada 9 semanas para control de la efectividad del tratamiento.

4. CRITERIOS DE RETIRADA

Los pacientes serán tratados con nivolumab o pembrolizumab hasta:

- Toxicidad inaceptable (es decir, el tratamiento se discontinuará en caso de toxicidad que no se resuelva a grado 0 o 1 en un periodo de 12 semanas tras la última administración) o
- Progresión radiológica o clínica, lo que ocurra antes.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY 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;387:1540-50.
- 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;373:1627-39.
- 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;373:123-35.
- Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:257-65.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico. IPT 1/2017 V1. Madrid: AEMPS; enero 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda-cancer-pulmon.pdf>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico de histología no escamosa. IPT 57/2016 V1. Madrid: AEMPS; noviembre 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo-cancer-pulmon-NMHNE.pdf>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico de histología escamosa. PT-NIVOLUMAB/V1/23022016. Madrid: AEMPS; febrero 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-opdivo-cancer-pulmon.pdf>

ANEXO 1. ALGORITMO RESUMEN DE PROPUESTA DE TRATAMIENTO DEL CPNM 2º LINEA CON ANTI-PD1

