



FONDO NACIONAL
DE RECURSOS

Medicina Altamente Especializada

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE PULMÓN METASTÁSICO

Realizada: Noviembre 2011

Revisada: Julio 2018

1ra. Actualización: Febrero 2020

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE PULMÓN METASTÁSICO

NORMATIVA DE COBERTURA
DEL FONDO NACIONAL DE RECURSOS



Realizada: Noviembre 2011
Revisada: Julio 2018
1ra. Actualización: Febrero 2020

FNR – Normativa de Cobertura


TRATAMIENTO DE TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE PULMÓN METASTÁSICO

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1o de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N° 16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto precio, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.



Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso
Tel: 2901 4091 - Fax: 2902 0783
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnico Asesor: Prof. Dra. Lucía Delgado

Fondo Nacional de Recursos, Febrero 2020. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (FNR): "TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE PULMÓN METASTÁSICO". Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Actualización. Febrero 2020.



Contenido

INTRODUCCIÓN	6
El cáncer pulmón.....	6
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	8
Indicaciones cubiertas	8
Criterios de inclusión	8
Criterios de exclusión.....	8
Criterios transitorios a ser evaluados en forma individualizada:	9
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTOS	10
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	11
Evaluación técnica de las solicitudes.....	11
Requisitos del trámite de autorización.....	11
Paraclínica necesaria para la autorización	13
SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	14
BIBLIOGRAFIA	15



INTRODUCCIÓN

En el marco del Sistema Nacional Integrado de Salud, el Ministerio de Salud Pública ha iniciado un proceso de incorporación de medicamentos a la cobertura universal de salud. Los medicamentos de alto precio son financiados a través del FNR, de acuerdo con normativas de cobertura financiera elaboradas para cada caso.

La normativa es revisada periódicamente a efectos de adecuarla a la evolución de la evidencia científica disponible, así como al contexto específico del sistema de salud de nuestro país.

La incorporación de medicamentos a un sistema de cobertura universal, requiere contar con estrategias bien definidas para el control de las indicaciones y la evaluación de los resultados. La aplicación de esas herramientas permite tomar decisiones fundamentadas, con parámetros objetivos para la cobertura y sostenibles a lo largo del tiempo. De esta forma se establece una relación estrecha entre la calidad, la equidad y la sustentabilidad.

Es fundamental que los médicos tratantes y las instituciones de asistencia conozcan y manejen este marco normativo en el que se basa la cobertura financiera del FNR. El correcto llenado de los formularios, el envío en tiempo y forma de los datos de seguimiento son requisitos imprescindibles en el inicio y continuidad de los tratamientos.

Esta normativa fue elaborada por el equipo técnico del FNR, según la metodología general establecida, a partir de las recomendaciones de la Comisión Técnico Asesora creada por el artículo 10 de la Ley 16.343, con base en la revisión bibliográfica de la evidencia disponible y de las recomendaciones internacionales sobre indicaciones y políticas de cobertura.

El cáncer pulmón

En el mundo en general y también en Uruguay, el cáncer de pulmón (CP) constituye la primera causa de muerte por cáncer.

En nuestro país se diagnostican aproximadamente 1300 nuevos casos y fallecen unos 1200 pacientes por año. La similitud entre las cifras de incidencia y las de mortalidad refleja el franco predominio de los pacientes que se diagnostican en una etapa tardía, es decir con enfermedad avanzada y de pronóstico pobre. Esto se debe a que aún no se dispone de estrategias útiles para la detección precoz. Por el contrario, dado que el tabaquismo es responsable del 85%-90% de los casos, el CP constituye el más prevenible de los cánceres frecuentes que afectan a la humanidad. Aproximadamente 80% de los casos corresponden a cánceres de

pulmón a células no pequeñas (CPCNP), de los cuales el adenocarcinoma representa el 40%.

Recientemente se ha investigado el papel de nuevas terapias dirigidas contra el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR), el cual es expresado por el 85 - 90% de los CPCNP y se encuentra asociado a la proliferación y supervivencia tumoral.

Dos inhibidores del dominio tirosina-kinasa del EGFR han sido aprobados por organismos internacionales y nacionales para el tratamiento del CPCNP avanzado: Gefitinib y Erlotinib.

Se ha observado que la eficacia terapéutica de estos fármacos es mayor, en los portadores de mutaciones activadoras de dicho dominio (tales como delección del exón 19 y mutación L858R del exón 21), con tasa de respuestas y supervivencia libre de progresión superiores a las observadas con la quimioterapia estándar. También se han identificado mutaciones que confieren resistencia tales como T790M.

Las mutaciones antes referidas se encuentran en el 10-20% de los pacientes caucásicos y en el 30-40% de los pacientes asiáticos.

Otros factores asociados a mayor beneficio son: etnia asiática, no fumadores, sexo femenino, histología de adenocarcinoma.

Recientemente, se han incorporado los inhibidores del receptor de muerte programada 1 (PD-1) Pembrolizumab y Nivolumab, y su ligando (PD-L1) Atezolizumab y Durvalumab, al tratamiento del cáncer de pulmón. El nivel de expresión de PD-L1 en el CPCNP es utilizado como biomarcador predictivo de respuesta, es decir, a mayor intensidad de expresión, mayor será el beneficio clínico.

Un nivel de expresión de PD-L1 superior al 50% es considerado alto y se estima que la prevalencia de esta población representa aproximadamente un 30% de los pacientes con CPCNP metastásico.

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (tipo IgG4) que se une al PD-1 en la superficie de las células T activadas y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2, permitiendo así potenciar la respuesta inmune de las células T sobre las células neoplásicas.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

Cobertura del FNR para Erlotinib y Gefitinib.

Indicaciones cubiertas

Las indicaciones cubiertas por el FNR son las siguientes:

Tratamiento del carcinoma broncopulmonar a células no pequeñas avanzado cuando se cumplen todos los criterios adicionales que se detallan a continuación:

Criterios de inclusión

- Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma broncopulmonar a células no pequeñas.
- Estadio IIIB o IV confirmado.
- Performance Status (Karnofsky): 1- 2.
- Portadores de mutaciones activadoras del dominio Tirosina Kinasa del EGFR, claramente asociadas con buena respuesta al tratamiento planteado e identificadas/confirmadas por un método validado.
- Sin tratamiento sistémico previo por su enfermedad avanzada.
- Expectativa de vida mayor a tres meses.

Criterios de exclusión

- Pacientes que hayan recibido alguno de estos fármacos previamente con progresión lesional.
- Pacientes portadores de mutaciones del EGFR que confieren resistencia al tratamiento propuesto, tales como T790M.
- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones comórbidas.
- Pacientes portadores de cardiopatía significativa o arritmias ventriculares que requieren medicación.
- Patología intestinal u oftalmológica significativa.
- Enfermedades autoinmunes.
- Pacientes con alteraciones deglutorias o disabsortivas que impidan el uso de la vía oral.
- Enfermedad intersticial pulmonar.
- El uso concurrente de fármacos inhibidores de CYP450 3A4 (Ej: comitoina, carbamacepina, rifampicina, etc.).
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga – dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.

- Pacientes con afección renal, hepática, hematológica significativa.
- Embarazo y lactancia.
- Presencia de metástasis del SNC no controladas con tratamientos previos.

Criterios transitorios a ser evaluados en forma individualizada:

- Pacientes que al inicio de la cobertura con estos fármacos hayan recibido tratamiento sistémico por su enfermedad avanzada.

Cobertura del FNR para Pembrolizumab

Indicaciones cubiertas

Las indicaciones cubiertas por el FNR son las siguientes:

Tratamiento del **carcinoma broncopulmonar a células no pequeñas** avanzado cuando se cumplen todos los criterios adicionales que se detallan a continuación:

Criterios de inclusión

- Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma broncopulmonar a células no pequeñas.
- Primera línea de tratamiento sistémico (sin tratamiento sistémico previo) .
- Estadío IV confirmado.
- Performance Status (Karnofsky): 1-2
- EGFR y AML4-ALK negativo.
- PD-L1 igual o mayor a 50%
- Como monoterapia o asociado a quimioterapia, para pacientes con expresión PD-L1 mayor o igual a 50%.
- Expectativa de vida mayor a tres meses.

Criterios de exclusión

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones comórbidas.
- Metástasis no controlada del Sistema Nervioso Central.
- Infección activa por VIH, VHB, VHC.
- Enfermedad autoinmune sistémica activa.
- Embarazo y lactancia.

- Enfermedades psiquiátricas severas, droga-dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.

Criterios transitorios a ser evaluados en forma individualizada:

- Pacientes que al inicio de la cobertura con este fármaco hayan recibido tratamiento sistémico por su enfermedad avanzada.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTOS

- **Erlotinib:** 150 mg v/o día; hasta progresión lesional y/o intolerancia.
- **Gefitinib:** 250 mg v/o día; hasta progresión lesional y/o intolerancia.
- **No se aceptará cambio de fármaco por progresión lesional.**
- **Pembrolizumab:** 200 mg i.v. cada 3 semanas; por 35 ciclos, o hasta aparición de progresión de la enfermedad confirmada o toxicidad inaceptable para el paciente.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta además de su patología oncológica, una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida, y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen).

Evaluación técnica de las solicitudes

La autorización de tratamientos por parte del FNR se hará basándose en la evaluación técnica de las solicitudes, requiriéndose para ello el envío de la documentación que se especifica más adelante

Requisitos del trámite de autorización

- Ingreso de la solicitud

Las solicitudes de tratamiento serán ingresadas al sistema informático del Fondo Nacional de Recursos a través del Portal, en donde se estudiará la pertinencia de la indicación en función de la presente normativa, verificándose además el cumplimiento de los aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma.

- Indicación

La indicación del tratamiento constituye una etapa indisoluble del tratamiento integral del paciente. En consecuencia, es responsabilidad del médico oncólogo tratante y de la institución asistencial que da cobertura al paciente.

El formulario de solicitud debe ser firmado por el médico oncólogo tratante, identificado con su número de caja profesional

- Documentación necesaria

La documentación que debe adjuntarse incluye:

- Fotocopia de Cédula de Identidad del paciente.
- Formulario de inicio de trámite.

El formulario de inicio de trámite es un formulario preimpreso, cuyo modelo es aportado por el FNR y en dónde deben ser llenados los datos identificatorios del paciente y de contacto, datos del referente, datos del prestador de salud, prestación solicitada. Este formulario deberá ser digitalizado y adjuntado junto con la otra documentación solicitada.

- **Hoja de consentimiento informado**

El trámite de solicitud debe acompañarse del consentimiento informado del paciente a los efectos de la realización del tratamiento solicitado. Este consentimiento será recabado por el médico tratante en un modelo de consentimiento aportado por el FNR. Deberá constar en el mismo la firma del médico y del paciente. Para el caso de pacientes menores de edad o incapaces, el consentimiento será firmado por sus padres, tutores o curadores. Tal como se expresa en el punto anterior el documento debe ser digitalizado y adjuntado.

- **Consentimiento para el uso de datos personales en evaluaciones de resultados sanitarios del FNR**

Este consentimiento debe acompañar también la documentación que debe ser adjuntada. En el mismo se recaba la voluntad del paciente para que el equipo de técnicos del FNR realice auditorías y evaluaciones de resultados de los procedimientos y medicamentos financiados en base a los datos que surgen del tratamiento. Estas evaluaciones también pueden ser realizadas por entidades académicas o científicas debidamente avaladas por el FNR. En todos los casos se preserva la identidad de las personas.

- **Formulario de Solicitud de Tratamiento (electrónico)**

Los datos médicos que justifican la indicación del tratamiento deben ser recogidos en el Formulario de Solicitud. Se trata de un modelo aportado por el FNR y que contiene datos sobre las condiciones del paciente y la patología de la cual surge la indicación del tratamiento solicitado. El FNR registrará en su base de datos la información de este formulario por lo cual es imprescindible registrar en forma completa todos los ítems consignados en los casilleros correspondientes. Cualquier omisión en su llenado no permitirá el ingreso de la solicitud.

- **Historia Clínica**

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser enviados al FNR.

- Anatomía patológica completa, que demuestre fehacientemente que se trata de un carcinoma broncopulmonar a células no pequeñas (y en el caso de gefitinib y erlotinib, de histología no epidermoide).
- Para tratamiento con erlotinib/gefitinib: estudio de EGFR por método validado que documente la presencia de mutación asociada a buena respuesta y descarte aquellas asociadas a resistencia.
- Para tratamiento con Pembrolizumab: estudio de EGFR (por método validado) que demuestre ausencia de mutaciones en EGFR y ALK y estudio de expresión de PDL1 (por método validado) con resultado igual o mayor al 50%.
- Biopsia de metástasis cuando esté indicada.
- Tomografía axial computada y/o RNM de tórax y abdomen.
- ECG y ecocardiograma con determinación de FEVI y que excluya la eventualidad de cardiopatía estructural.
- Centellograma óseo en caso de sospecha de metástasis óseas.
- RNM/TAC de cráneo que descarte secundarismo encefálico no controlado en pacientes sintomáticos.
- Hemograma completo y crisis sanguínea.
- Funcional y enzimograma hepático completo.
- Serología VIH, VHB, VHC (Para tratamiento con Pembrolizumab)
- Evaluación del medio interno y funcionalidad renal.
 - Creatininemia.
 - Ionograma con calcemia.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar actualizar y/o ampliar los estudios paraclínicos.

En caso que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

1. Autorizado el tratamiento en las condiciones establecidas, el FNR emitirá autorización a la Institución de origen del paciente, en base a la cual se entregará la dosis de tratamiento autorizada, a través de los mecanismos que se consideren pertinentes. Concomitantemente, podrá contactarse al paciente para ser evaluado en el FNR.
2. Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en formulario on – line la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes. Se deben declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que puedan llevar a la discontinuación del tratamiento.

Evaluación de respuesta al tratamiento: según criterios RECIST.

Criterios de suspensión del tratamiento:

- Progresión lesional bajo tratamiento.
- Intolerancia al tratamiento o efectos adversos severos (GIII – IV).

El FNR podrá implementar actividades de auditoría, seguimiento y control técnico – administrativo de este tratamiento al igual que de los actos que financia, incluyendo consultas directas a los pacientes tratados, control de historias clínicas y otras que entienda pertinentes para el cumplimiento de sus fines.

Todos los formularios referidos en la presente normativa se encuentran disponibles en la página web del FNR: www.fnr.gub.uy

Las Instituciones que no cumplan con el envío de la información requerida en esta normativa, podrán quedar excluidas de nuevos tratamientos hasta tanto no regularicen la información pendiente.

BIBLIOGRAFIA

1. Delgado, L., Suarez, L., Afonso, Y., Rigby, R., Barrios, E., Musé, I. M., Viola, A., Cáncer broncopulmonar a células no pequeñas estadio III irresecable: ¿Cuál es la sobrevida en la práctica asistencial? *Rev Med Uruguay* 2000; 16: 193-200.
2. Fossella F V, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol.* 2000; 18(12):2354–62.
3. Perez-Soler R. The Role of Erlotinib (Tarceva, OSI 774) in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. Vol. 10, 4238s–4240s, June 15, 2004 (Suppl.): 4238s–4240s.
4. Suárez L, Delgado L, Afonso Y, Barrios E, Musé I, Viola A. Sobrevida de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas estadio IV. Posible beneficio de la quimioterapia en la práctica asistencial. *Rev Med Uruguay.* 2004; 20(2–3):187–192.
5. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med.* 2005; 353(2):133–44.
6. Shepherd FA1, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabárbara P, Seymour L; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jul 14; 353(2):123-32.
7. Johnson JR. Approval Summary for Erlotinib for Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer after Failure of at Least One Prior Chemotherapy Regimen. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(18):6414–21.
8. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Agosto 2005 Erlotinib en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado. Informe de Respuesta Rápida N° 55. Agosto 2005.
9. Regional drug and therapeutics centre (newcastle). The use of erlotinib in the management of non-small cell lung cancer 2006; (March).
10. Hamilton M, Wolf JL, Rusk J, Beard SE, Clark GM, Witt K, et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res.* 2006; 12 (7 1):2166–71.
11. Talpaz M1, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, Cortes J, O'Brien S, Nicaise C, Bleickardt E, Blackwood-Chirchir MA, Iyer V, Chen TT, Huang F, Decillis AP, Sawyers CL. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2006 Jun 15; 354(24):2531-41.
12. WHO. Non-Small Cell Lung Cancer. *Union Int Cancer Control.* 2014;18. (See Public Summary Document for March 2006). 2007; (November):1–4.

13. Perez-Soler R. Erlotinib: Recent Clinical Results and Ongoing Studies in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(15 Suppl) August, 2007: 4589s–4592s.
14. Felip E, Rojo F, Reck M, Heller A, Klughammer B, Sala G, et al. A phase II pharmacodynamic study of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(12):3867–74.
15. Thatcher N. First- and second-line treatment of advanced metastatic non-small-cell lung cancer: a global view. *BMC Proc.* 2008; 2 Suppl 2(1753–6561 (Electronic)):S3.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence. Final appraisal determination – Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer Issue date: September 2008.
17. Chen P, Wang L, Liu B, Zhang H-Z, Liu H-C, Zou Z. EGFR-targeted therapies combined with chemotherapy for treating advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67(3):235–43. Ciardiello F, Tortora G. EGFR Antagonists in Cancer Treatment. *N Engl J Med.* 2008; 358(11):1160–74.
18. Castagnari A. Conclusions of the expert panel: importance of erlotinib as a second-line therapeutic option. *BMC Proc.* 2008; 2(Suppl 2): S4.
19. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Dziadziuszko R, Xiao Y, Gajapathy S, Skokan M, et al. Fluorescence in situ hybridization subgroup analysis of TRIBUTE, a phase III trial of erlotinib plus carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(19):6317–23.
20. Puerto VL. Overview of advanced non-small-cell lung cancer treatment in Mexico. *BMC Proc.* 2008; 2 Suppl 2:S2.
21. Boysen M, Longson C, Stevens A. Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (November 2008):15–6.
22. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009 Sep 3; 361(10):947-57.
23. Rosell R1, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, Majem M, Lopez-Vivanco G, Isla D, Provencio M, Insa A, Massuti B, Gonzalez-Larriba JL, Paz-Ares L, Bover I, Garcia-Campelo R, Moreno MA, Catot S, Rolfo C, Reguart N, Palmero R, Sánchez JM, Bastus R, Mayo C, Bertran-Alamillo J, Molina MA, Sanchez JJ, Taron M; Spanish Lung Cancer Group. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009 Sep 3; 361(10):958-67.
24. Janus N, Launay-Vacher V, Robert C, Souquet PJ, Mateus C, Dreno B, et al. Prise en charge des effets dermatologiques sous erlotinib. Résultats de l'étude PRECEDE. *Cancer/Radiotherapie.* 2009; 13(2):97–102.
25. Brown T, Boland A, Bagust A, Oyee J, Hockenhull J, Dundar Y, et al. NICE Technology Appraisal Guidance 192: Gefitinib for the first-line treatment of

- locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Health Technol Assess* 2010; 14 (Suppl. 2):71–9.
26. Rosell R, Viteri S, Molina MA, Benlloch S, Taron M. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as first-line treatment in advanced nonsmall-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol*. 2010; 22(2):112–20.
 27. Cohen MH, Johnson JR, Chattopadhyay S, Tang S, Justice R, Sridhara R, et al. Approval Summary: Erlotinib Maintenance Therapy of Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Oncologist*. 2010; 15(12):1344–51.
 28. Gadgeel SM, Cote ML, Schwartz AG, Matherly LH, Wozniak A, Bepler G. Parameters for individualizing systemic therapy in non-small cell lung cancer. *Drug Resist Updat*. Elsevier Ltd; 2010; 13(6):196–204.
 29. Amann JM, Lee J-W, Roder H, Brahmer J, Gonzalez A, Schiller JH, et al. Genetic and Proteomic Features Associated with Survival after Treatment with Erlotinib in First-Line Therapy of Non-small Cell Lung Cancer in Eastern Cooperative Oncology Group 3503. *J Thorac Oncol*. 2010; 5(2):169–78.
 30. National institute for health and clinical excellence (NICE). Final appraisal determination Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Issue date: May 2010.
 31. Piperdi B, Perez-Soler R. Role of Erlotinib in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Outcomes in Wild-Type Epidermal Growth Factor Receptor Patients Role of Erlotinib in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer*. *Drugs* January 2012, Volume 72, Supplement 1, pp 11–19 *Drugs*. 2012; 10 (212):11–9.
 32. Awad MM, Katayama R, McTigue M, Liu W, Deng Y-L, Brooun A, et al. Acquired Resistance to Crizotinib from a Mutation in CD74 – ROS1. *N Engl J Med*. 2013; 368(25):2395–401.
 33. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368(25):2385–94.
 34. Leighl NB, Rekhtman N, Biermann WA, Huang J, Mino-Kenudson M, Ramalingam SS, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the college of American pathologists/international association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol*. 2014; 32(32):3673–9.
 35. Shepherd BFA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, Rourke MO, et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non – Small-Cell Lung Chemotherapy. 2014; 18(10):2095–103.
 36. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leighl NB, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association

- for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol . 2018; 36(9):911–9.
37. Mok T, Wu Y, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019; 393: 1819-1830
38. Salvi R, Gonzalez L, Pichón Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A. Pembrolizumab para cáncer de pulmón no células pequeñas. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe de Respuesta Rápida N° 683, Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2018. ISSN 1668-2793.
39. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 positive non-small-cell lung cancer. N Engl Med. 2016; 375: 1823-1833

