

# Linee guida AIOM



**Giulio Metro**

**S.C. Oncologia Medica – Ospedale Santa Maria della  
Misericordia, Azienda Ospedaliera di Perugia**

***“AIOM Interregionale polmone”***

**Roma, 21-22.9.18**

# LG 2018: declinazione del quesito clinico

<b>P</b>	Nei <b>P</b> azienti con...	Specifiche caratteristiche di malattia (stadio, classe di rischio, ecc.)
<b>I</b>	L' <b>I</b> ntervento...	Intervento terapeutico oggetto del quesito clinico
<b>C</b>	(è suscettibile di impiego) in <b>C</b> onfronto con...	Trattamento altrimenti considerabile in alternativa all'intervento in esame
<b>O</b>	Riguardo agli <b>O</b> utcome di beneficio/danno	Parametri clinico-laboratoristici ritenuti essenziali per la proposta terapeutica

# Metodologia applicata a ciascun quesito clinico

**Formulazione del quesito clinico**

(P.I.C.O.)

**Selezione della bibliografia applicabile a ciascun quesito**

**Qualità dell'evidenza**

(Alta, moderata, bassa, molto bassa)

**Formulazione raccomandazione clinica**

(positiva forte, positiva debole, negativa debole, negativa forte)

# Alectinib versus crizotinib in ALK-positive 1st line

## QUESTION

**Q8: Should a first line treatment with alectinib vs. crizotinib be used for patients with advanced NSCLC with ALK rearrangement?**

<b>POPULATION:</b>	patients with advanced NSCLC with ALK rearrangement
<b>INTERVENTION:</b>	a first line treatment with alectinib
<b>COMPARISON:</b>	crizotinib
<b>MAIN OUTCOMES:</b>	PFS; OS; ORR; Time to CNS progression - Peters s. et al.; Time to progression of brain metastasis or death - Hida T. et al; Alanine aminotrasferase increase- grade 3-4; Aspartate aminotrasferase increase - grade 3-4; Nausea - grade 3-4; Toxic deaths;
<b>SETTING:</b>	inpatients
<b>PERSPECTIVE:</b>	
<b>BACKGROUND:</b>	
<b>CONFLICT OF INTERESTS:</b>	

**Author(s):** IDS

**Date:** June 2018

**Question:** Q8\_ A first line treatment with alectinib compared to crizotinib in patients with advanced NSCLC with ALK rearrangement

**Setting:** inpatients

**Bibliography:** Hida T. et al. Lancet 2017; 390:29-39; Peters S. et al N Engl J Med 2017; 377:829-838

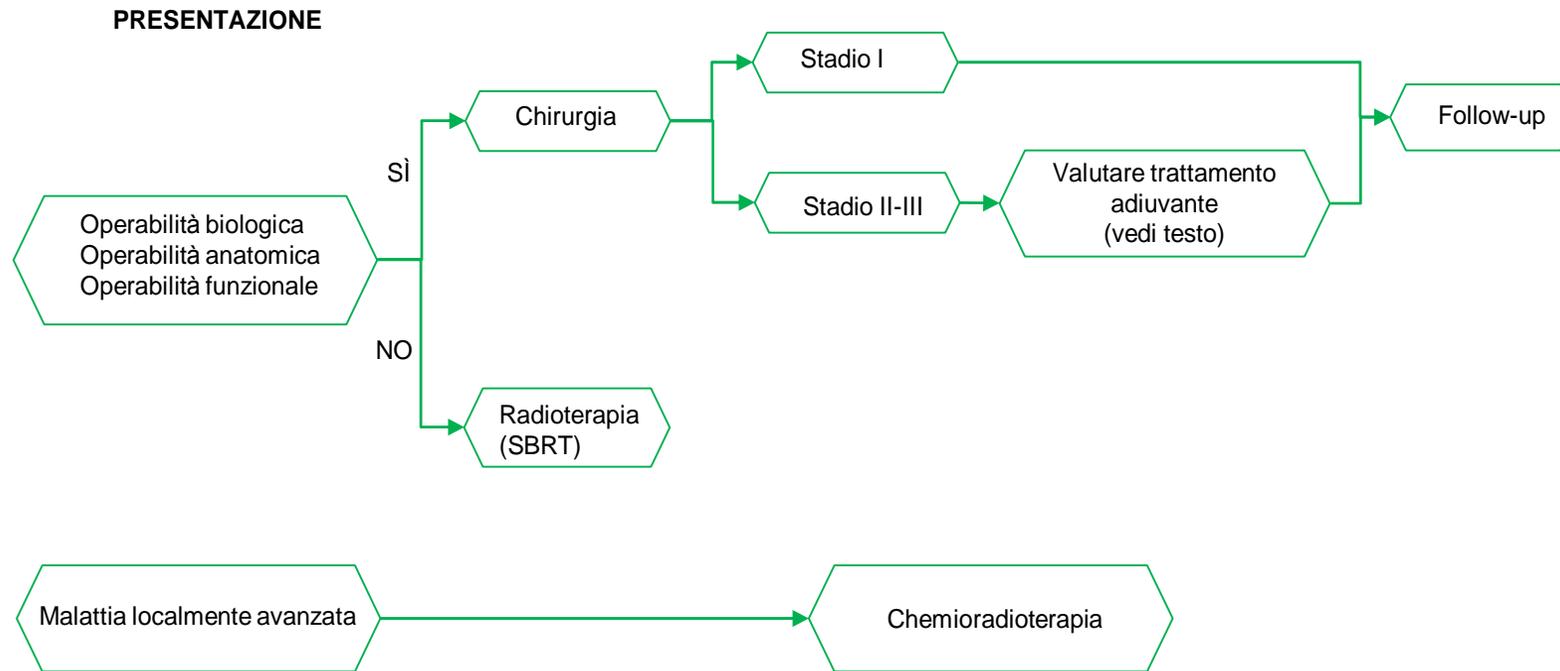
## SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
<b>PROBLEM</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
<b>DESIRABLE EFFECTS</b>	Trivial	Small	Moderate	<b>Large</b>		Varies	Don't know
<b>UNDESIRABLE EFFECTS</b>	Large	Moderate	<b>Small</b>	Trivial		Varies	Don't know
<b>CERTAINTY OF EVIDENCE</b>	<b>Very low</b>	Low	Moderate	High			No included studies
<b>VALUES</b>	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	<b>No important uncertainty or variability</b>			
<b>BALANCE OF EFFECTS</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	<b>Favors the intervention</b>	Varies	Don't know
<b>EQUITY</b>	Reduced	Probably reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
<b>ACCEPTABILITY</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
<b>FEASIBILITY</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know

## TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	<b>Strong recommendation for the intervention</b> ●
---	--	--	--

Figura 2: NSCLC: malattia non metastatica



# Chemioterapia post-operatoria: indicazioni

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio <u>II-III radicalmente operato e ben selezionati</u> (buon performance status, senza patologie concomitanti maggiori, con una buona e rapida ripresa post-operatoria), <u>la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino</u> raccomandata dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	<b>Positiva forte</b>
B	Nei pazienti anziani (età <u>70-75 anni</u> ) affetti da NSCLC allo <u>stadio II-III radicalmente operato e ben selezionati</u> (buon performance status, senza patologie concomitanti maggiori, con una buona e rapida ripresa post-operatoria), <u>la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino può</u> essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	<b>Positiva debole</b>

# Chemioterapia post-operatoria: regimi

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio I-III radicalmente operato, <b>la chemioterapia adiuvante con regimi a base di carboplatino non dovrebbe essere presa in considerazione</b> come opzione terapeutica di prima intenzione.	<b>Negativa debole</b>

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio II-III radicalmente operato e ben selezionati (buon performance status, senza patologie concomitanti maggiori, con una buona e rapida ripresa post-operatoria), <b>l'associazione di cisplatino e vinorelbina</b> può essere presa in considerazione come <b>opzione terapeutica di prima intenzione</b> . Tuttavia, al fine di garantire la sicurezza del paziente, se motivi correlati al paziente o alla struttura precludono l'uso di questa combinazione, <b>qualsiasi regime a base di cisplatino con cui il medico abbia familiarità può essere utilizzabile</b> .	<b>Positiva debole</b>

# Radioterapia post-operatoria: indicazioni

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti affetti da <u>NSCLC</u> allo stadio I-II radicalmente operato la <u>radioterapia post-operatoria non deve essere presa in considerazione come opzione terapeutica.</u>	<b>Negativa forte</b>
A	Nei pazienti affetti da <u>NSCLC</u> allo stadio IIIA(N2) radicalmente operato una <u>radioterapia post-operatoria, può essere presa in considerazione.</u>	<b>Positiva debole</b>

# Localmente avanzato N2

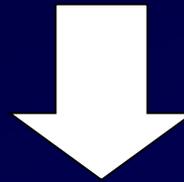
Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	<p>Nei pazienti affetti da <u>NSCLC allo stadio N2 per singola stazione mediastinica</u>, <u>un trattamento neoadiuvante con doppie a base di platino seguito da chirurgia</u>, nei pazienti <u>in risposta, può essere preso in considerazione</u> come opzione terapeutica di prima intenzione. Il trattamento chirurgico non dovrebbe includere la pneumonectomia ma una lobectomia. Se non fosse possibile una lobectomia, alla chemioterapia potrebbe essere opportuno far seguire una radioterapia a scopo curativo.</p>	<b>Positiva debole</b>
A	<p>Nell'<u>N2 potenzialmente resecabile con interessamento linfonodale di multipli livelli</u>, <u>un trattamento combinato di chemio-radioterapia a dosi radicali</u> dovrebbe essere <u>considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione</u>. Un <u>trattamento multimodale che preveda un ruolo per la chemioterapia neoadiuvante</u> in questi casi deve essere sempre valutato all'interno di un team multidisciplinare esperto.</p>	<b>Positiva forte</b>

# Follow-up dopo terapia primaria

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
<b>Esame clinico</b>	Dopo il termine del trattamento primario, specie se questo include la radioterapia c/o la chemioterapia si raccomanda uno stretto controllo clinico del paziente fino alla remissione delle tossicità acute, ogni 3-6 mesi nei primi due anni e ogni anno successivamente.	4	Positiva forte
<b>TC torace con m.d.c.</b>	<u>Ogni 6 mesi nei primi due anni e annuale successivamente fino al 5° anno.</u> Dopo i primi due anni la TC può essere eseguita senza m.d.c.. Nei pazienti <i>unfit</i> , anziani o comunque non suscettibili di successivi trattamenti attivi può essere sostituita con una TC torace senza m.d.c. o un Rx torace.	3	Positiva debole
<b>Broncoscopia</b>	Dopo chirurgia di una neoplasia centrale, visibile alla broncoscopia diagnostica, con alto rischio di recidiva del moncone (margini chirurgici < 1 cm) o presenza di displasia o carcinoma <i>in situ</i> : broncoscopia ad un anno dall'intervento.	3	Positiva debole
<b>Spirometria completa con valutazione della diffusione del CO</b>	A 4-8 settimane dal termine del trattamento primario.	4	Positiva debole
<b>Survivorship care</b>	Mettere a disposizione strumenti per favorire l'astensione dal fumo e l'adozione di stili di vita salutari. Vaccinazione anti-influenzale annuale e vaccinazione anti-pneumococcica. L'esecuzione della TC dopo il 5° anno non è suggerita routinariamente. In ogni caso andrebbe eseguita una TC a basse dosi senza m.d.c..	1	Positiva forte
<b>Procedure non raccomandate</b>	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> i seguenti esami sono "sconsigliati": PET/TC con FDG, ecografia addominale, ecocardiografia, imaging del sistema nervoso centrale; CEA o altri marcatori	4	Positiva forte

# Malattia oncogene-addicted: EGFR-mutati I linea

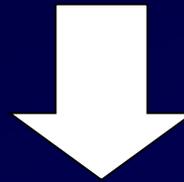
Q. Nei pazienti con NSCLC avanzato con mutazione classica di *EGFR* (Exdel19, L858R), un trattamento con inibitore tirosino-chinasico di EGFR (gefitinib, erlotinib o afatinib) dovrebbe essere preso in considerazione rispetto alla chemioterapia?



Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con NSCLC avanzato con <b>mutazione classica di <i>EGFR</i></b> (Exdel19, L858R), <b>un trattamento con inibitore tirosino-chinasico di EGFR (gefitinib, erlotinib o afatinib)</b> dovrebbe essere preso in considerazione come <b>opzione terapeutica di prima intenzione</b> .	<b>Positiva forte</b>

# Malattia oncogene-addicted: EGFR-mutati II linea

Q. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazione di *EGFR* classica (Ex19del, L858R) e con mutazione T790M dimostrata (mediante biopsia liquida o solida) al momento della progressione a gefitinib, erlotinib o afatinib, un trattamento con osimertinib dovrebbe essere preso in considerazione rispetto alla chemioterapia?



Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con <b>mutazione classica di <i>EGFR</i></b> (Ex19del, L858R) <b>e con mutazione T790M</b> dimostrata (mediante biopsia liquida o solida) <b>al momento della progressione a gefitinib, erlotinib o afatinib</b> , un trattamento con osimertinib <b>deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.</b>	<b>Positiva forte</b>

# Malattia oncogene-addicted: ALK-riarrangiati I linea

Q. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di ALK, un trattamento di I linea con crizotinib dovrebbe essere preso in considerazione rispetto alla chemioterapia?



Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con <b>riarrangiamento di ALK</b> , un trattamento di I linea con <b>crizotinib dovrebbe essere preso in considerazione rispetto alla chemioterapia.</b>	<b>Positiva forte</b>

Q. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di ALK, un trattamento di I linea con alectinib dovrebbe essere preso in considerazione rispetto al crizotinib?



Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con <b>riarrangiamento di ALK</b> , un trattamento di I linea con <b>alectinib dovrebbe essere preso in considerazione rispetto al crizotinib.</b>	<b>Positiva forte</b>



# Malattia oncogene-addicted: ALK-riarrangiati II linea e ROS1-riarrangiati

Q. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di ALK in progressione a una terapia con crizotinib, un trattamento con ceritinib o alectinib dovrebbe essere preso in considerazione rispetto alla chemioterapia?



Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di ALK in progressione a una terapia con crizotinib, un trattamento con ceritinib o alectinib dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	<b>Positiva forte</b>

Q. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di ROS1, un trattamento di I linea con crizotinib dovrebbe essere preso in considerazione rispetto alla chemioterapia?

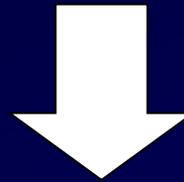


Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di ROS1, un trattamento di I linea con crizotinib dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	<b>Positiva forte</b>



# Malattia non oncogene-addicted: PD-L1 $\geq$ 50% I linea

Q. Nei pazienti con NSCLC metastatico senza mutazione di *EGFR* o riarrangiamento di *ALK* e con espressione di PD-L1  $\geq$  50%, un trattamento di prima linea con pembrolizumab dovrebbe essere preso in considerazione rispetto alla chemioterapia?



Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con NSCLC metastatico <b>senza mutazione di <i>EGFR</i> o riarrangiamento di <i>ALK</i> e con espressione di PD-L1 <math>\geq</math> 50%</b> , un trattamento di prima linea con <b>pembrolizumab dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.</b>	<b>Positiva forte</b>

# Malattia non oncogene-addicted: PD-L1 < 50% I linea

## Pazienti non selezionati

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti affetti da NSCLC avanzato candidati a chemioterapia i regimi a due farmaci contenenti platino dovrebbero essere presi in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione. Il cisplatino dovrebbe essere considerato il farmaco di prima scelta, e il carboplatino rappresenta una valida alternativa in presenza di controindicazioni all'impiego del cisplatino.	Positiva forte

## Pazienti con istologia non-squamosa

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle istologie non-squamose, sulla base dell'analisi per sottogruppi di un solo studio randomizzato, il regime cisplatino/pemetrexed può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto al regime cisplatino/gemcitabina, per il suo migliore rapporto rischio/beneficio	Positiva debole
Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa il bevacizumab in associazione ad una doppietta contenente un derivato del platino può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, sebbene l'unico regime con il quale ha documentato un vantaggio di sopravvivenza sia carboplatino/paclitaxel.	Positiva debole

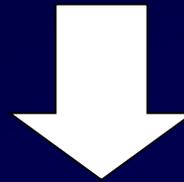
## Pazienti anziani e/o con PS2

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	In pazienti anziani non selezionati, la monochemioterapia dovrebbe essere presa in considerazione come trattamento di prima intenzione	Positiva forte
A	In pazienti anziani selezionati, una doppietta con carboplatino può essere presa in considerazione come trattamento di prima intenzione	Positiva debole
A	In pazienti con performance status 2 selezionati, un trattamento chemioterapico con agente singolo o con doppietta contenente derivato del platino a dose ridotta può essere preso in considerazione come trattamento di prima intenzione	Positiva debole

Nei pazienti anziani (età ≥ 70 anni) o in pazienti con scarso performance status (ECOG 2) candidati a chemioterapia, la terapia di scelta è la mono-chemioterapia con agente di terza generazione, mentre una doppietta con carboplatino o cisplatino a dosi ridotte potrebbe essere presa in considerazione soltanto in casi selezionati.

# Mantenimento

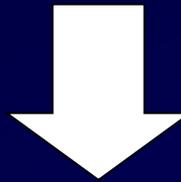
Q. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato che abbiano completato il trattamento chemioterapico di prima linea a base di platino, liberi da progressione e con un buon performance status (0-1), una terapia di mantenimento con pemetrexed dovrebbe essere presa in rispetto all'osservazione?



Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato che abbiano completato il trattamento chemioterapico di prima linea a base di platino, liberi da progressione e con un buon performance status (0-1), una terapia di mantenimento con pemetrexed può essere presa in considerazione come trattamento di prima intenzione.	Positiva debole

# Malattia non oncogene-addicted: Il linea

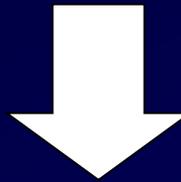
Q. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato in progressione dopo una prima linea di chemioterapia, una immunoterapia con nivolumab, atezolizumab o pembrolizumab (quest'ultimo solo in caso di PD-L1  $\geq$  1%) dovrebbe essere presa in considerazione rispetto alla chemioterapia?



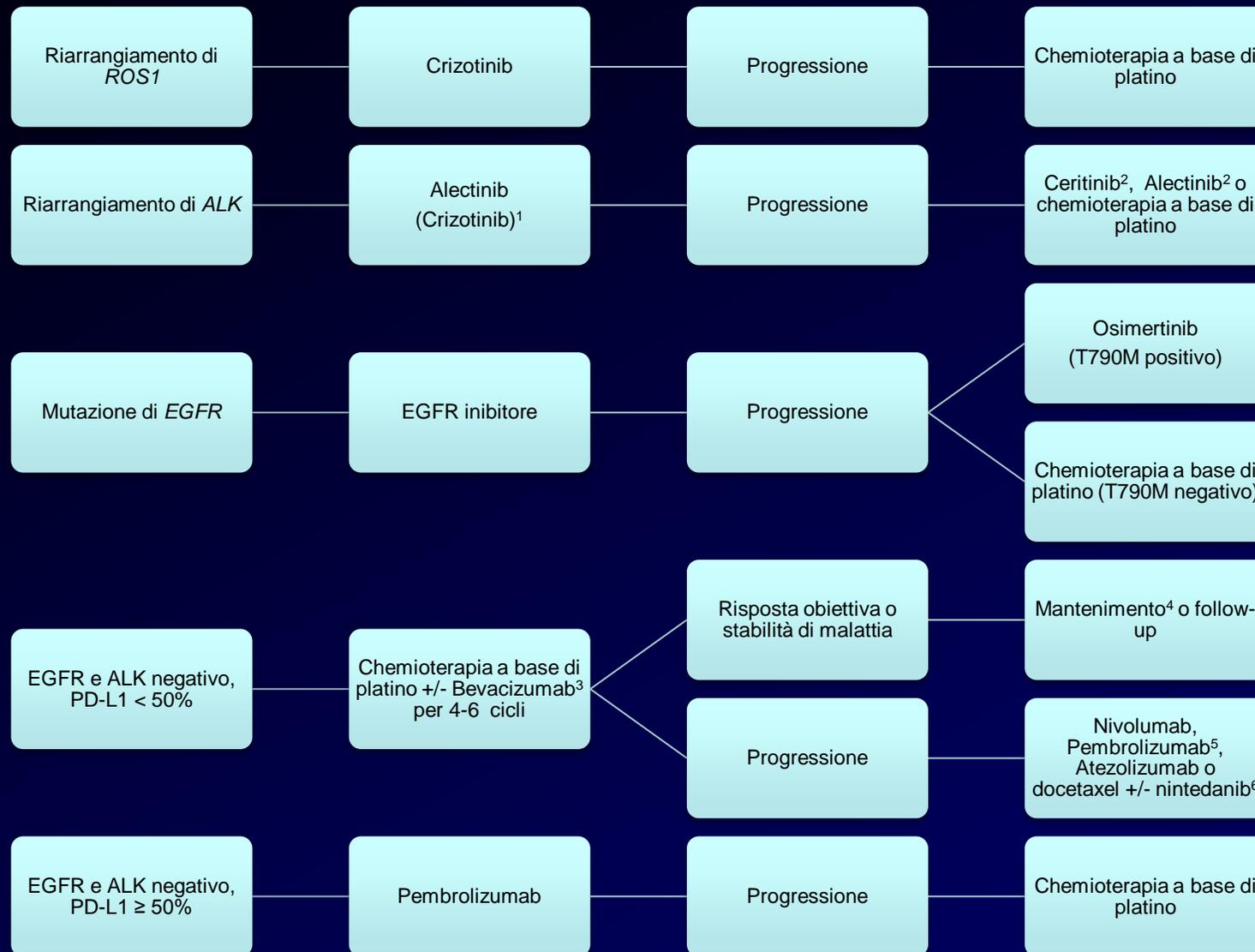
Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato <b>in progressione dopo una prima linea di chemioterapia, una immunoterapia con nivolumab, atezolizumab (NEW) e pembrolizumab</b> (quest'ultimo solo in caso di PD-L1 $\geq$ 1%) può essere presa in considerazione.	Positiva debole

# Malattia non oncogene-addicted: Il linea

Q. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato ad istologia adenocarcinoma in progressione dopo una prima linea di chemioterapia, l'aggiunta di nintedanib a docetaxel dovrebbe essere presa in considerazione rispetto al docetaxel da solo?



Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato ad istologia adenocarcinoma in progressione dopo una prima linea di chemioterapia, l'aggiunta di nintedanib a docetaxel può essere considerata, soprattutto per i pazienti con malattia in progressione entro i 9 mesi dall'inizio della terapia di prima linea.	Positiva debole



1. Crizotinib è risultato inferiore ad Alectinib in un confronto randomizzato diretto
2. In pazienti in progressione a Crizotinib
3. Solo nell'istologia non-squamosa; il trattamento con bevacizumab può essere mantenuto fino a progressione
4. Mantenimento con pemetrexed, solo nell'istologia non-squamosa
5. Solo se PD-L1 ≥ 1%
6. Solo nei pazienti con istologia adenocarcinoma

**THE BEST CARE FOR  
EVERY PATIENT**



**Aiom**

Associazione Italiana di Oncologia Medica

*45 years*

**LINEE GUIDA AIOM 2018**

**Neoplasie del polmone**

*Coordinatore:* **Lucio Crinò**

*Segretario:*

Giulio Metro

*Estensori:*

Editta Baldini  
Luca Bertolaccini  
Federico Cappuzzo  
**Angelo Delmonte**  
Stefano Gasparini  
Alessandro Inno  
**Antonio Marchetti**  
Silvia Novello  
Francesco Puma  
Umberto Ricardi  
Antonio Rossi

**Revisori AIOM:**

Andrea Ardizzoni  
Giorgio Scagliotti

**Revisore AIPO:**

Danilo Rocco

**Revisori SIAPEC:**

Oscar Nappi  
Giulio Rossi

**Revisore SICT:**

Pierluigi Granone