



Linee guida NEOPLASIE DEL POLMONE

Edizione 2020
Aggiornata a ottobre 2020

In collaborazione con



Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana
della International Academy of Pathology



Società Italiana di Chirurgia Toracica



Società Italiana di
Radiologia Medica
e Interventistica




Coordinatore	Silvia Novello	Dipartimento di Oncologia – Università di Torino – AOU San Luigi Gonzaga - Orbassano (TO)
Segretario	Francesco Passiglia	Dipartimento di Oncologia – Università di Torino – AOU San Luigi Gonzaga - Orbassano (TO)
Estensori	Luca Bertolaccini	Chirurgia Toracica – IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS – Milano
	Marzia Del Re	Unità di Farmacologia e Farmaogenetica – Università di Pisa
	Francesco Facchinetti	INSERM U981–Gustave Roussy Cancer Campus–Villejuif, France
	Roberto Ferrara	Istituto Nazionale dei Tumori - Milano
	Tindara Franchina	Oncologia Medica – AOU Papardo-Università di Messina
	Anna Rita Larici	Dipartimento Diagnostica per Immagini, Radioterapia Oncologica ed Ematologia, Radiologia – Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli”, Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma
	Umberto Malapelle	Dipartimento di Salute Pubblica – Università Federico II di Napoli
	Jessica Menis	Dipartimento di Chirurgia, Oncologia e Gastroenterologia – Università di Padova - Istituto Oncologico Veneto IRCCS
	Antonio Passaro	Oncologia Medica – Istituto Europeo di Oncologia – Milano
	Sara Pilotto	Dipartimento di Oncologia – Università di Verona
	Sara Ramella	Radioterapia Oncologia – Policlinico Universitario Campus Bio-Medico-Roma
	Giulio Rossi	Anatomia Patologica – Azienda USL della Romagna, Ospedale S. Maria delle Croci, Ravenna
	Rocco Trisolini	Pneumologia interventistica – Fondazione Policlinico Univeristario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Revisori	Editta Baldini		Oncologia Medica – AOU S.Luca - Lucca
	Federico Cappuzzo		Oncologia Medica – Istituto Nazionale Tumori IRCCS Regina Elena – Roma
	Lucio Crinò		Oncologia Medica – Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) – IRCCS
	Roberto Crisci	SICT	Chirurgia Toracica – Università di L’Aquila
	Angelo Delmonte		Oncologia Medica – Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) – IRCCS
	Giuseppe Failla	AIPO	UOC Pneumologia Interventistica - AORN A. Cardarelli - Napoli
	Stefano Gasparini	AIPO	Pneumologia – AOU Ospedali Riuniti – Ancona
	Antonio Marchetti	SIAPEC	Anatomia Patologica – Università di Chieti
	Erino A. Rendina	SICT	Chirurgia Toracica-AOU S. Andrea-Università di Roma
	Umberto Ricardi		Radioterapia - Dipartimento di Oncologia – Università di Torino
	Antonio Rossi		Oncology Centre of Excellence, Therapeutic Science & Strategy Unit – IQVIA - Milano
	Vieri Scotti	AIRO	Radioterapia-AOU Careggi-Università di Firenze
	Filippo de Marinis	AIOT	Oncologia Toracica – IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS - Milano
	Rita Reggiani		Infermiera AO Ordine Mauriziano – Torino
Giuseppe Autera		Paziente – Europauomo	
Gruppo Metodologico	Michela Cinquini		Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle evidenze
	Ivan Moschetti		Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle evidenze
	Veronica Andrea Fittipaldo		Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - ricerca bibliografica

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione

La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (v. capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità Globale delle evidenze (1)	Raccomandazione (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
ALTA 	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Positiva forte

(1) Qualità globale delle evidenze: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

QUESITO xx:						
RACCOMANDAZIONE:						
Forza della raccomandazione:						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:						
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i>						
<i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
Implicazioni per le ricerche future:						
Certezza delle Prove						
La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:						
Certezza globale delle prove:						

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2019, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante)

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	Positiva forte
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it.

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE (quando applicato) e le appendici con il *flow* della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”
2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”
3. Garantire un riferimento basato sull’evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea Guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la certezza delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

Le Linee Guida AIOM Polmone hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: la prevenzione del tumore polmonare (capitolo 3); la diagnosi e la stadiazione del tumore polmonare (capitolo 4); il trattamento chirurgico e non (capitolo 5) del tumore polmonare non a piccole cellule in stadio precoce; il trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule in stadio localmente avanzato) (capitolo 7) e avanzato (capitolo 8) e del tumore polmonare a piccole cellule (capitolo 9). Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE. La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti con sospetto clinico di tumore polmonare o con diagnosi di tumore polmonare senza distinzione di sesso o altre condizioni cliniche. Per la valutazione di rilevanti condizioni cliniche (es età e comorbidità) si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto.

Il capitolo 7 (trattamento della malattia localmente avanzata) si precisa che sarà in futuro rivisto sulla base del manuale metodologico per quanto attiene alla formulazione dei quesiti e le relative raccomandazioni..

Indice

1. Figure	10
2. Dati epidemiologici	15
2.1 Incidenza	15
2.2 Mortalità.....	15
2.3 Sopravvivenza.....	16
2.4 Prevalenza.....	16
3. Aspetti correlati alla prevenzione	16
3.1 Fattori di rischio	16
3.2 Prevenzione Primaria	18
3.3 Prevenzione secondaria	20
4. Inquadramento diagnostico, stadiazione e classificazione TNM	23
4.1 Inquadramento biologico-classificativo.....	23
4.1.1 Carcinomi invasivi	25
4.1.2 Patologia Molecolare Predittiva	28
4.2 Iter diagnostico/stadiativo conseguente al dubbio di neoplasia.....	37
4.3 Tipizzazione della malattia	40
4.4 Stadiazione del parametro N.....	41
4.5 Classificazione TNM.....	43
5. Trattamento della malattia in stadio precoce	45
5.1 Terapia chirurgica	45
5.1.1 Principi generali	45
5.1.2 Operabilità funzionale	47
5.1.3 Opzioni chirurgiche	49
5.2 Radioterapia.....	51
5.3 Terapia adiuvante post-chirurgica	53
5.3.1 Chemioterapia adiuvante	54
5.3.2 Radioterapia adiuvante	61
6. Follow-up dopo terapia primaria	63
6.1 Imaging	63
6.2 Survivorship care	65
6.3 Durata del follow-up.....	66
6.4 Organizzazione.....	66
7. Trattamento della malattia localmente avanzata	67
7.1 Malattia localmente avanzata resecabile	68
7.1.1 Terapia chirurgica	68
7.1.2 Chemioterapia neoadiuvante	70
7.1.3 Chemio-radioterapia neoadiuvante	70
7.1.4 Radioterapia post-operatoria	71

7.1.5 Tumori infiltranti la parete toracica	73
7.1.6 Tumore di Pancoast	73
7.1.7 Tumori infiltranti i bronchi principali e i vasi polmonari	74
7.2 Malattia localmente avanzata non resecabile.....	74
8. Trattamento della malattia avanzata.....	81
8.1 Malattia oncogene-addicted	81
8.1.1 Trattamento della malattia EGFR-mutata	82
8.1.2 Trattamento della malattia ALK-riarrangiata	94
8.1.3 Trattamento della malattia ROS1-riarrangiata	103
8.1.4 Trattamento della malattia BRAF ^{V600} mutata	106
8.1.5 Trattamento delle malattie con altri driver molecolari	108
8.2 Malattia non-oncogene-addicted	108
8.2.1 Trattamento di prima linea: Immunoterapia	108
8.2.2 Trattamento di prima linea: Chemioterapia	114
8.2.3 Linee successive di trattamento	119
8.2.4 Pazienti anziani e Performance status 2	127
9. Small cell lung cancer (SCLC)	130
9.1 Trattamento della malattia in stadio limitato	130
9.2 Trattamento della malattia in stadio esteso	136
10. Le cure simultanee nel paziente affetto da tumore del polmone ...	147
Bibliografia.....	150
Appendice 1	169

Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)

Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi

Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2019. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM.

Appendice 4: Conflitti di Interesse

1. Figure

Figura 1: Diagnosi e stadiazione

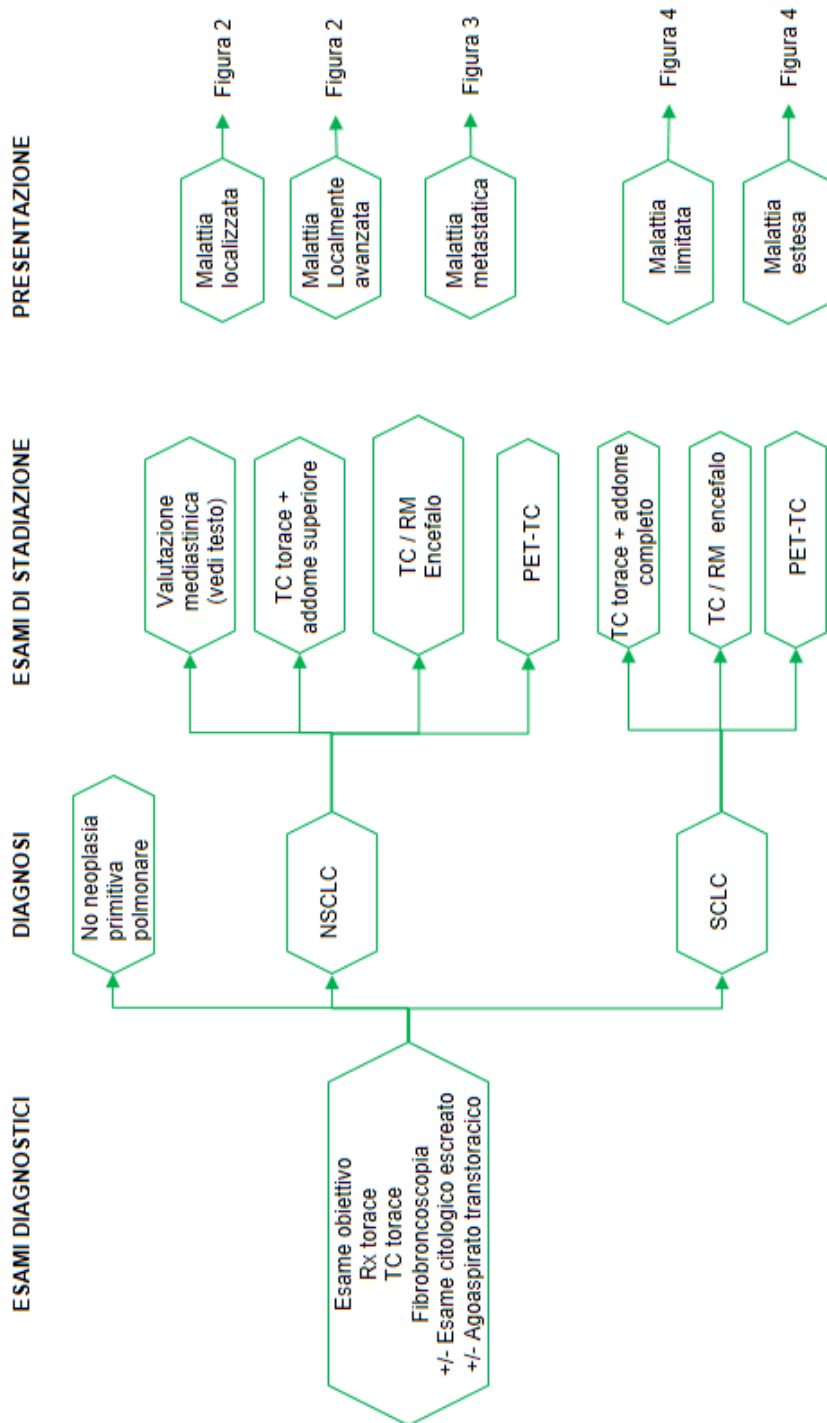


Figura 2: NSCLC: malattia non metastatica

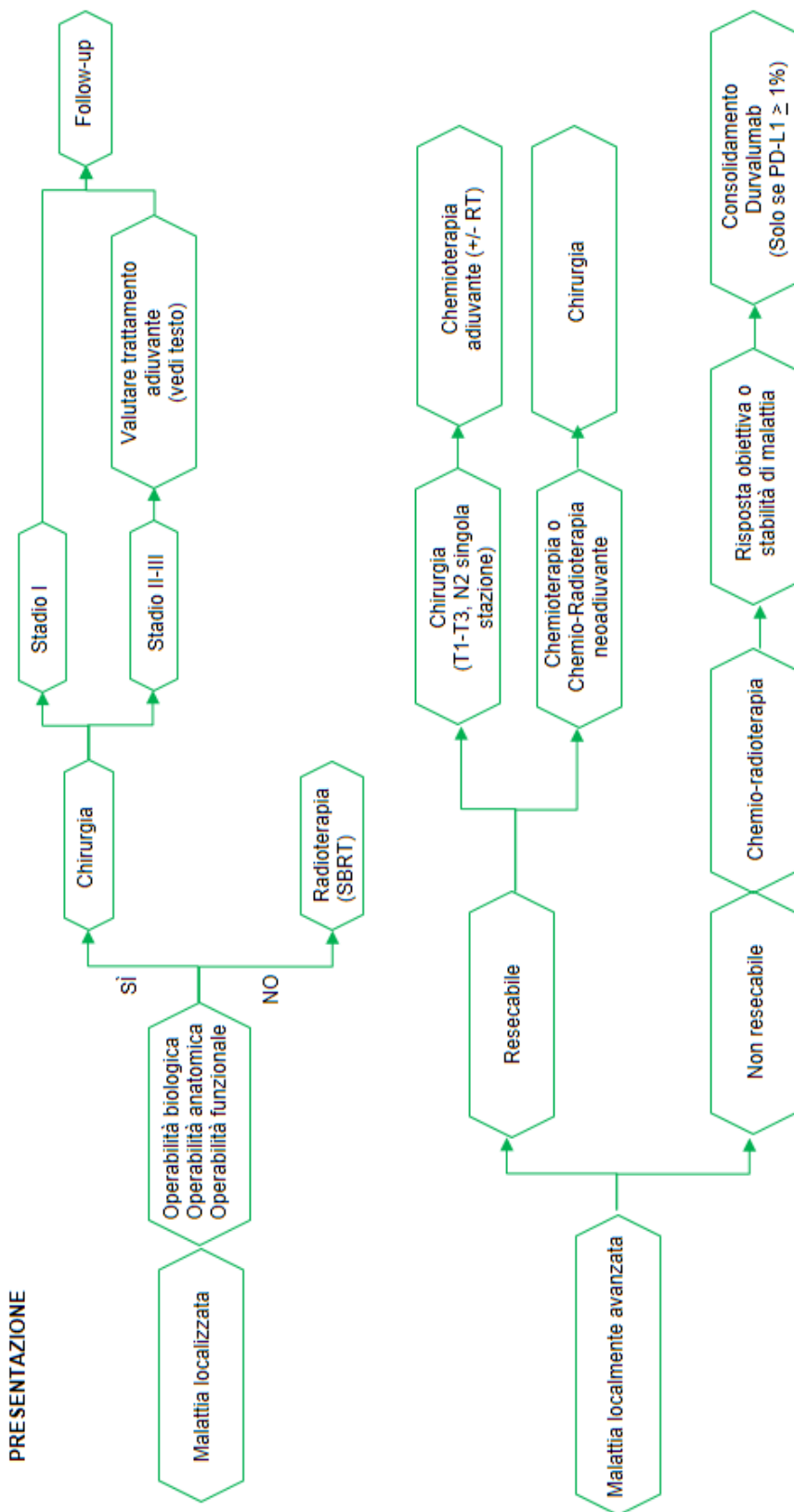
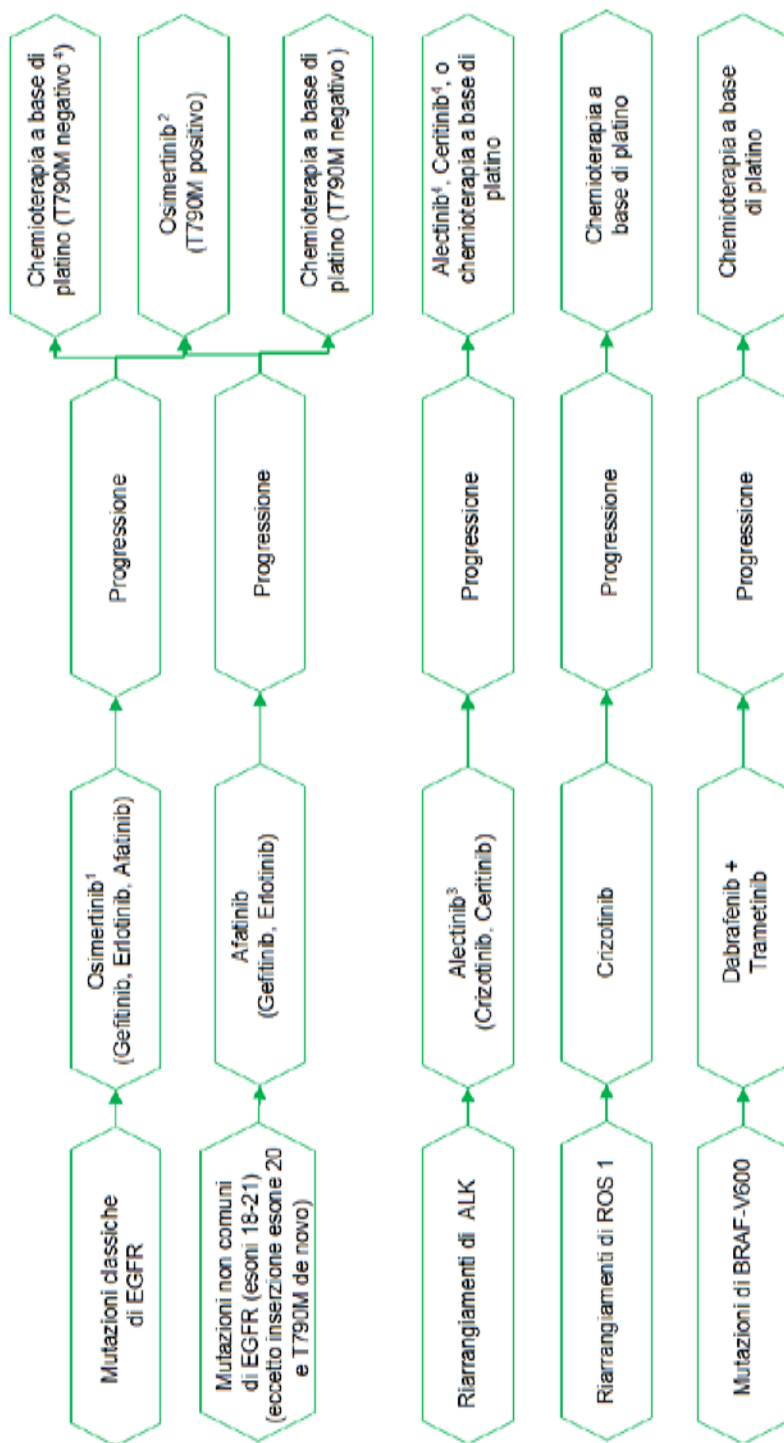
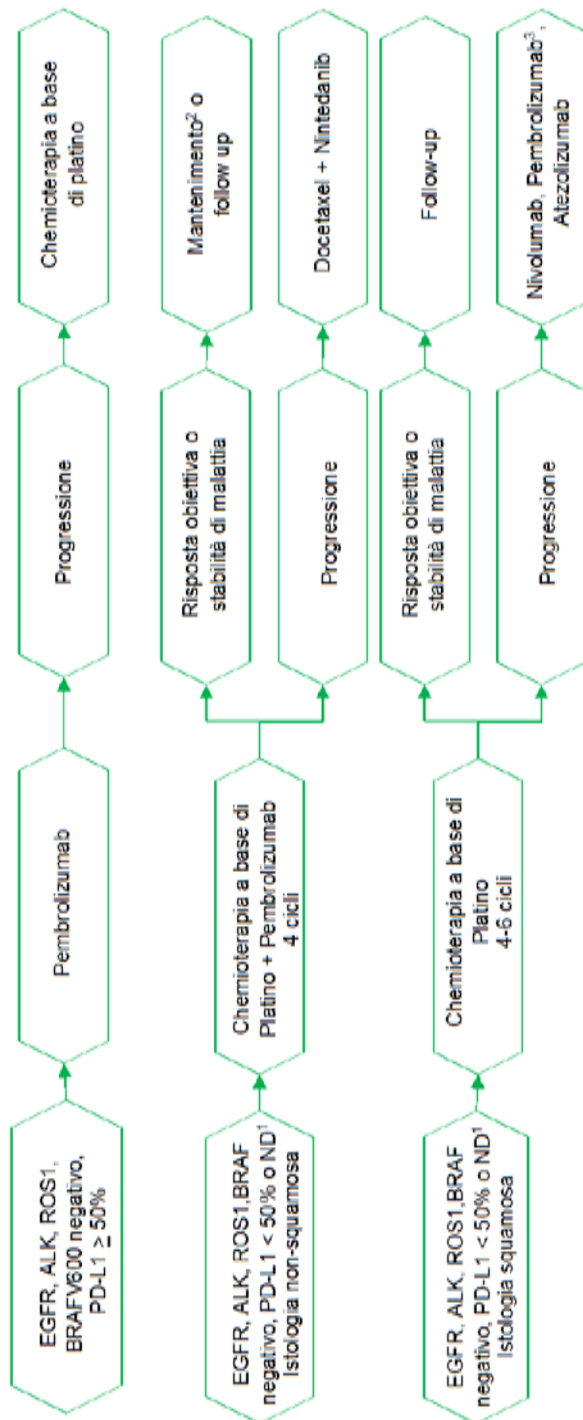


Figura 3: NSCLC: malattia metastatica oncogene-addicted



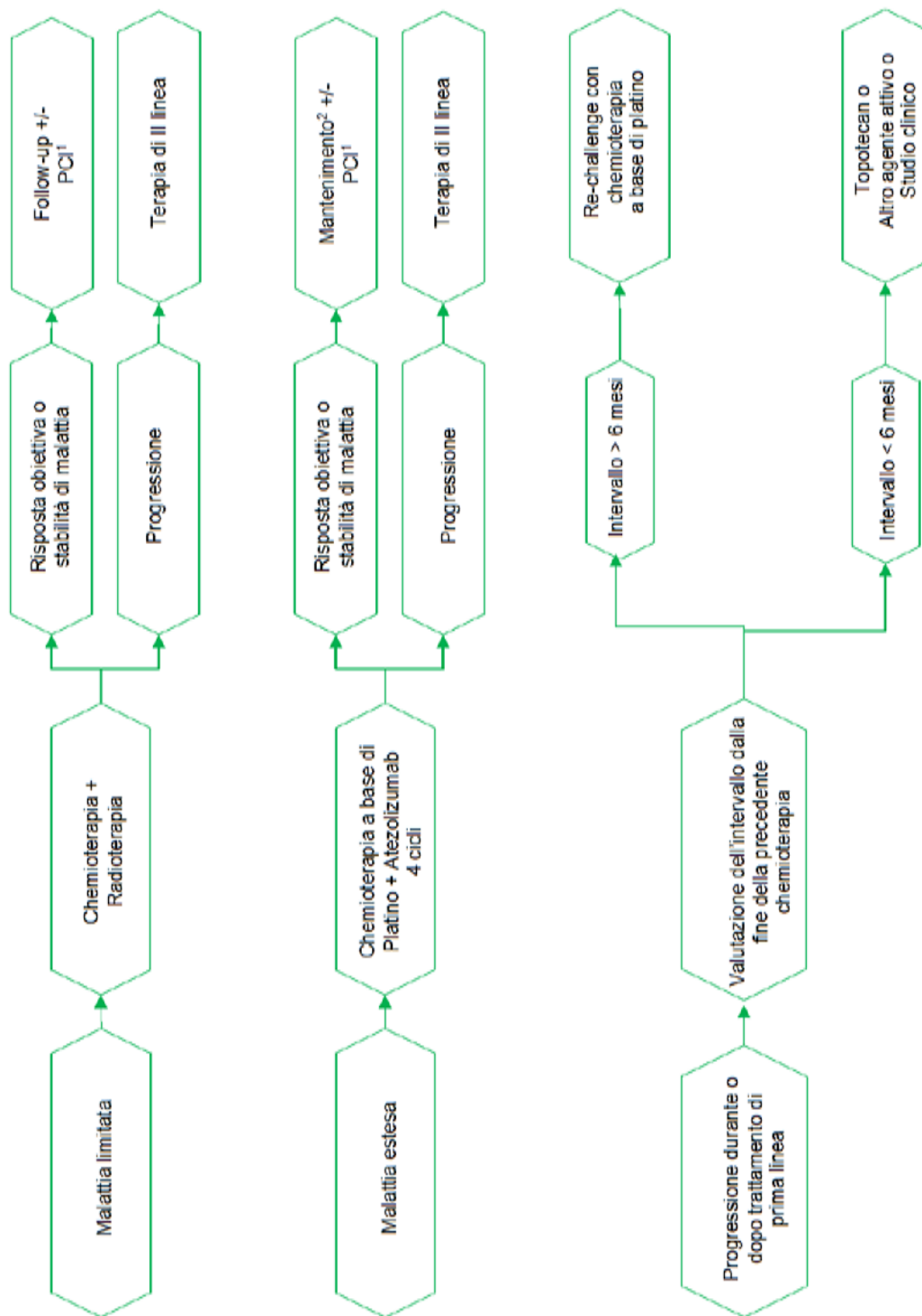
1. Osimeritinib è risultato superiore a Gefitinib/Erlotinib in un confronto randomizzato diretto
2. In pazienti in progressione a Gefitinib, Erlotinib, o Afatinib
3. Alectinib è risultato superiore a Crizotinib in un confronto randomizzato diretto
4. In pazienti in progressione a Crizotinib

Figura 4: NSCLC: malattia metastatica non oncogene-addicted



1. Non Determinabile
2. Mantenimento con Pemetredex + Pembrolizumab
3. Solo se PD-L1 ≥ 1%.

Figura 5: SCLC



1. PCI raccomandata in caso di risposta obiettiva alla chemioterapia di I linea
2. Mantenimento con Atezolizumab

2. Dati epidemiologici

(Fonte: I numeri del cancro in Italia 2020. AIOM-AIRTUM)

2.1 Incidenza

Nel 2020 in Italia sono stati stimati circa 41.000 nuovi casi di tumore del polmone (27.550 negli uomini e 13.300 nelle donne): è la seconda neoplasia più frequente negli uomini (14%) e la terza nelle donne (7%). La possibilità di sviluppare un tumore del polmone nell'arco della vita è pari a 1:10 negli uomini e 1:35 nelle donne.

Il tumore del polmone è il secondo tumore per frequenza negli uomini dopo la prostata con percentuali pari al 14% nella fascia di età 50-69 anni e al 17% dopo i 70 anni. Non compare invece tra le prime 5 neoplasie più frequenti in entrambi i sessi prima dei 50 anni. Nelle donne invece la neoplasia è meno frequente e compare al terzo posto nelle donne 70+ (8%) mentre è al quarto posto nelle donne tra 50-69 anni (7%).

Gli uomini presentano valori lievemente più elevati nelle regioni del nord (105 casi X 100.000 abitanti); al centro e al sud/isole i casi sono 102 X 100.000 abitanti.

Se si prendono in considerazione le variazioni statisticamente significative ($p < 0.05$) degli andamenti nei tassi di incidenza del tumore polmonare registrate nelle aree Italiane coperte da Registri Tumori di popolazione nel periodo 2008-2016, il tumore del polmone mostra un trend d'incidenza in calo negli uomini (-1,7%), più evidente nella fascia 50-69 anni (-6,2%) ed in aumento nelle donne (+3,4%), soprattutto nella fascia 70+, da ricondurre prevalentemente alla maggiore diffusione dell'abitudine tabagica nei soggetti di sesso femminile a partire dalla fine degli anni '80.

2.2 Mortalità

Nel 2017 sono stati registrati in Italia circa 34.000 decessi per tumore del polmone, 23.400 negli uomini e 10.000 nelle donne. Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di morte per cancro negli uomini e la seconda nelle donne.

Si stima che, nei maschi, il tasso di mortalità per il tumore del polmone (che rappresenta oltre il 20% dei decessi per tumore nel sesso maschile) previsto per il 2020 sia di 74,0/100.000, con una diminuzione rispetto al 2015 dell'11,2%. Rispetto al 2015, il tasso di mortalità stimato per tumori del polmone nelle donne

italiane per il 2020 è invece superiore del 5,2% (valore stimato per il 2020: 26,3/100.000; detto valore si avvicina a quello del tumore della mammella [29,5, il più alto previsto]).

2.3 Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del polmone in Italia è pari al 15% negli uomini e 19% nelle donne, influenzata negativamente dalla grande proporzione di pazienti che ricevono una diagnosi di malattia in stadio avanzato. La sopravvivenza condizionata, che esprime la probabilità di sopravvivere ulteriormente alla malattia essendo sopravvissuti per un periodo prefissato, è pari al 35% dei soggetti (33% uomini, 40% donne) vivi dopo 1 anno dalla diagnosi, e al 72% dei soggetti (73% uomini, 71% donne), vivi a 5 anni dalla diagnosi.

2.4 Prevalenza

Nel 2020 in Italia sono stati stimati oltre 117.000 soggetti vivi con una pregressa diagnosi di tumore del polmone (77.200 uomini e 40.600 donne). Il 34% delle persone ha sviluppato la neoplasia da meno di 2 anni, il 23% da 2-5 anni, il 17% da 5-10 anni, mentre solo il 25% delle persone vive ha ricevuto una diagnosi di malattia da oltre 10 anni. La frazione di guarigione stimata per i pazienti con tumore polmonare diagnosticato in Italia nel 2000 è stata stimata essere pari al 8% negli uomini e 13% nelle donne.

3. Aspetti correlati alla prevenzione

3.1 Fattori di rischio

Il fumo di sigaretta rappresenta il principale fattore di rischio per l'insorgenza del tumore polmonare, essendo responsabile dell'85%-90% dei casi osservati nel nostro Paese [1].

Il rischio relativo di sviluppare un tumore polmonare è in stretta relazione con alcuni fattori fra cui: il numero di sigarette fumate al giorno, la durata (in anni) dell'abitudine al fumo e il contenuto di catrame delle sigarette [2]. Il rischio relativo dei fumatori (considerati *in toto*) rispetto ai non fumatori è pari a 14, mentre quello dei forti fumatori (oltre le 20 sigarette al giorno) è pari a 20. Per coloro che smettono di fumare, il rischio si riduce progressivamente nel corso dei 10-15 anni successivi, con un vantaggio significativo in

termini di anni di vita guadagnati per chi smette di fumare prima dei 40 anni [3]. Studi collaborativi europei e metanalisi evidenziano per i fumatori passivi un aumento del rischio di sviluppare un tumore polmonare compreso tra il 20% ed il 50%, rispetto ai non fumatori [4, 5].

Un'indagine demoscopica relativa all'abitudine al fumo degli italiani effettuata da Doxa per l'anno 2019 su incarico dell'Istituto Superiore di Sanità e in collaborazione con l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri [6], ha evidenziato un lieve decremento nel numero di fumatori in Italia, che attualmente rappresenta il 22% dell'intera popolazione (28% uomini, 16.5% donne), rispetto al 23,3% nel 2018 (27.7% uomini, 19.2% donne). Esiste una variabilità nella percentuale di soggetti fumatori nelle diverse aree geografiche del Paese (Nord: 28% uomini, 14% donne; Centro: 23.9% uomini, 12.1% donne; Sud: 30.2% uomini, 22.4% donne). L'età media dei soggetti fumatori è di 45.3 anni, ma più del 70% di questi dichiara di avere iniziato a fumare tra i 15 e i 20 anni, per lo più influenzato da amici/compagni di scuola. La crescente diffusione dell'abitudine al fumo di sigaretta fra gli adolescenti di età compresa fra i 14 e i 17 anni rappresenta un preoccupante problema nel nostro Paese, dove è stata registrata una percentuale di "baby-fumatori" pari all'11% (circa 254.000 giovani) nel 2018 [7], che risulta una delle più elevate in Europa. Parallelamente a un lieve e costante decremento nel numero di sigarette vendute negli ultimi anni (-2.7% dal 2017 al 2018) è stato osservato un crescente consumo delle sigarette fatte a mano, più diffuso nei soggetti di sesso maschile, in età giovanile, e nelle regioni del Sud Italia.

Molte sostanze di origine lavorativa e/o ambientale (asbesto, radon, cromo, arsenico, berillio, cloruro di vinile, idrocarburi aromatici policiclici, clorometilene, e altri), sono riconosciuti carcinogeni polmonari, che possono, come nel caso dell'amianto o del radon, potenziare il loro effetto cancerogeno, in presenza di fumo di tabacco.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), attraverso l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (AIRC), ha classificato l'amianto e il radon nel Gruppo 1, gruppo in cui sono elencate le sostanze (tra cui anche il fumo di sigaretta) per le quali vi è un'evidenza sufficiente di cancerogenicità, sulla base di studi epidemiologici condotti sull'uomo.

L'esposizione al particolato fine e all'inquinamento atmosferico è stata classificata dalla IARC (International Agency for the Research on Cancer) come cancerogena per l'uomo. Lo studio AHSMOG-2 ha valutato

l'associazione fra polveri sottili (PM2.5) e tumore polmonare in soggetti non-fumatori, identificando un aumento del rischio di insorgenza di tumore al polmone pari al 22% per ogni aumento di 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ di PM2.5 nell'ambiente [8]. Nell'analogo studio "ESCAPE" è stato evidenziato un aumento del 55% del rischio di insorgenza di adenocarcinomi polmonari, istotipo più frequente nei non-fumatori [9]. Un ruolo marginale della predisposizione genetica, ed in particolare dei polimorfismi genici, è stato evidenziato negli ultimi anni, anche se nell'eziologia del tumore al polmone rimane preponderante il peso dei fattori ambientali [10].

3.2 Prevenzione Primaria

L'Italia è stato uno dei primi Paesi in Europa ad adottare nel 2005 le nuove misure di prevenzione "MPOWER" previste dal programma di controllo sul fumo, promosso dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Tali provvedimenti, quale ad esempio il divieto di fumo nei luoghi pubblici, hanno immediatamente prodotto un drastico calo della percentuale di fumatori nel nostro Paese. Nel 2013 il divieto di fumo è stato esteso alle scuole, alle spiagge e ai parchi pubblici. Nel 2016 il governo italiano ha poi emanato una nuova legge, adottando la direttiva 2014/40/UE del Parlamento Europeo, che imponeva che almeno il 65% dei pacchetti di sigarette venduti fossero ricoperti da immagini shock, che mostrassero gli effetti dannosi del fumo sulla salute, unitamente ad una serie di altre misure volte a ridurre il livello di accettabilità sociale del fumo di sigaretta, soprattutto fra le nuove generazioni. Il report dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2017 sul programma di controllo sul fumo dichiara che l'Italia ha adottato in modo adeguato la maggior parte delle misure previste, rendendo l'accesso al fumo di sigaretta più difficile di quanto non lo fosse nel 2008 [11].

Secondo la stessa indagine demoscopica effettuata da DOXA già sopra citata [6], in Italia gli utilizzatori abituali e occasionali di sigarette elettroniche (e-cig) sono circa 900.000, di cui l'80% è rappresentato da consumatori che fumano contemporaneamente sigarette tradizionali ed e-cig, in particolare quelle contenenti nicotina. Sebbene le e-cig siano state ideate come dispositivi finalizzati al rimpiazzo di nicotina, solo il 26% di soggetti fumatori e/o ex-fumatori ritiene che l'uso di e-cig sia utile per smettere di fumare. Non va inoltre trascurato l'aumentato rischio di tossicità e patologie respiratorie correlato all'inalazione di vapori riscaldati generati dalle e-cig, attualmente oggetto di approfondimento da parte dell'autorità regolatoria americana (Food and Drug Administration, FDA). Le evidenze scientifiche sull'argomento rimangono carenti. Una

recente Cochrane review ha analizzato 2 studi randomizzati (N=662), che confrontavano e-cig a base di nicotina vs placebo e-cig (senza nicotina) in soggetti fumatori, evidenziando una significativa riduzione dell'abitudine tabagica in favore dell'uso di e-cig a base di nicotina (astensione 9% vs 4%; rischio relativo 2.29 (95%CI: 1.05 to 4.96). Tuttavia, gli studi valutati includevano pochi pazienti e utilizzavano dispositivi ad oggi non più disponibili sul mercato, perché superati da quelli di nuova generazione. Per quanto riguarda i profili di tollerabilità, sono stati valutati 14 studi (4 randomizzati e 10 osservazionali, N= 1722), i quali non hanno riportato eventi avversi di grado maggiore, sia in soggetti che facevano consumo esclusivo di e-cig, sia in coloro che associavano un consumo di sigarette tradizionali. Molti di questi studi sono stati condotti in regime non controllato, includendo pochi soggetti, e con un breve follow-up, che non consente di stimare il profilo di tollerabilità a lungo termine di questi dispositivi [12]. Gli autori definiscono pertanto la qualità di evidenze disponibili di “basso grado”, il che non permette ad oggi di trarre conclusioni definitive in merito all'efficacia e alla sicurezza a lungo termine di questi devices, specie quando utilizzati in associazione alle sigarette tradizionali. Recentemente, uno studio randomizzato di fase 3 condotto su 886 pazienti arruolati nel Regno Unito, ha evidenziato come l'uso di e-cig sia più efficace dei dispositivi a base di nicotina nell'interruzione dell'abitudine tabagica, con una percentuale di astinenza da fumo ad 1 anno pari al 18% *versus* 9.9% nei due bracci, rispettivamente (relative risk, 1.83; 95% confidence interval [CI], 1.30 to 2.58; P<0.001). Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, l'irritazione della mucosa orale è stata più frequentemente osservata nel braccio e-cig (65.3%, vs. 51.2%), mentre la nausea era più frequente nel braccio controllo (37.9%, vs. 31.3%). L'impossibilità a mantenere una randomizzazione in cieco e il follow-up limitato dello studio riducono, anche in questo caso, l'attendibilità dei risultati riportati [12]. Tra i dispositivi elettronici più recenti vi sono le sigarette con riscaldamento del tabacco. Tra questi iQOS, ha recentemente ottenuto l'approvazione di vendita negli Stati Uniti da parte di FDA, sulla base di studi promossi dalle aziende produttrici, che dimostrano una quantità di sostanze chimiche tossiche derivate dalla combustione nettamente inferiori rispetto alle sigarette normali. Tuttavia, uno studio indipendente ha recentemente evidenziato come questo tipo di sigaretta contenga lo stesso contenuto di nicotina, e, sebbene a concentrazioni inferiori, gli stessi composti volatili (idrocarburi policiclici aromatici, nitrosamine, anidride carbonica) presenti nelle sigarette classiche [14]. Non sono ad oggi disponibili studi che dimostrino che l'uso di

tali devices riduca il livello di assuefazione al fumo di sigaretta, né tantomeno il rischio di tumore polmonare rispetto alle sigarette classiche.

Un contributo fondamentale alla prevenzione primaria nel nostro Paese deriva dalle molteplici attività e campagne di sensibilizzazione condotte e coordinate dal Ministero della Salute, dalle società scientifiche, delle associazioni dei pazienti e dai medici di medicina generale operanti sul territorio. Ulteriori provvedimenti ed iniziative sono comunque necessari ed auspicati, poichè è ormai evidente che la riduzione dell'abitudine al fumo di sigaretta determini una significativa riduzione dell'incidenza e della mortalità associate al tumore polmonare, confermando il ruolo predominante della prevenzione primaria nella lotta contro questa neoplasia.

3.3 Prevenzione secondaria

Il National Lung Screening Trial (NLST), è stato il primo studio a dimostrare come la diagnosi precoce di tumore polmonare con TC torace a bassa dose (LDCT) annuale in soggetti ad alto rischio (55-74 anni, fumatori, o ex-fumatori entro 15 anni dall'arruolamento), determini una riduzione del 20% della mortalità associata a tale neoplasia, rispetto alla radiografia standard del torace [15]. Una recente sotto-analisi di questo studio ha inoltre dimostrato come il beneficio sia superiore nei pazienti con BPCO con rapporto FEV1/FVC <0.7, nei quali si è osservata una riduzione della mortalità del 37% [16]. Questi studi hanno favorito l'introduzione di raccomandazioni per l'implementazione dello screening annuale con TC torace a bassa dose da parte della Task Force di prevenzione negli Stati Uniti e del National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

In Europa, sono stati condotti sei studi randomizzati (MILD [17], ITALUNG [18], DANTE [19], DLCST [20], LUSI [21], NELSON [22]) di confronto fra una strategia di screening annuale mediante LDCT versus sola osservazione o "usual care" in soggetti fumatori e/o ex-fumatori, considerati a rischio per lo sviluppo di neoplasie polmonari.

QUESITO 1 GRADE: *Uno screening annuale mediante TC torace dovrebbe essere raccomandato in soggetti fumatori o ex-fumatori che hanno fumato almeno 15 sigarette al giorno per più di 25 anni oppure almeno 10 sigarette al giorno per più di 30 anni, oppure che hanno smesso di fumare meno di 10 anni prima?*

RACCOMANDAZIONE:

In soggetti fumatori o ex-fumatori che hanno fumato almeno 15 sigarette al giorno per più di 25 anni oppure almeno 10 sigarette al giorno per più di 30 anni, oppure che hanno smesso di fumare meno di 10 anni prima, uno screening annuale mediante TC torace dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **Positiva forte**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Lo studio NELSON ha recentemente evidenziato il beneficio dello screening periodico con LDCT rispetto alla sola osservazione in una popolazione di soggetti sostanzialmente analoga a quella dello studio NLST, con una riduzione della mortalità aggiornata a 10 anni pari al 24% nel sesso maschile e al 33% nel sesso femminile che, tuttavia, rappresentava solo il 16.4% della popolazione totale arruolata nello studio [22]. Anche lo studio MILD [17] ha confermato il beneficio dello screening in soggetti fumatori ad alto rischio per tumore polmonare, dimostrando come l'esecuzione di una LDCT del torace, con frequenza annuale o biennale, per un periodo totale di 10 anni, si associ ad una riduzione della mortalità correlata al tumore polmonare a 10 anni pari al 39% rispetto alla sola osservazione. Entrambi gli studi LUSI [21] e ITALUNG [18] hanno evidenziato una riduzione della mortalità associata al tumore polmonare nei soggetti sottoposti a LDCT annuale rispetto alla sola osservazione, che tuttavia non raggiunge la significatività statistica. Invece gli studi DLCST [20] e DANTE [19] non hanno evidenziato alcun beneficio derivato dallo screening con LDCT in termini di mortalità correlata al tumore polmonare. Nessuno dei suddetti studi riporta un impatto significativo dello screening con TC torace sul tasso di mortalità globale associato a qualsiasi causa, ma questo è principalmente da correlarsi al fatto che la maggior parte di tali studi non era stato disegnato con tale specifico obiettivo. La maggior parte dei suddetti studi ha dimostrato come l'impiego della TC torace di screening determini un incremento significativo del numero di diagnosi di tumore polmonare in stadio precoce e, di conseguenza, anche del tasso di reseccabilità chirurgica dei tumori polmonari diagnosticati. Infine l'impiego della TC di screening si associa a un lieve e non significativo incremento del tasso di overdiagnosi nella maggior parte degli studi pubblicati, a eccezione dello studio DLCST [20], nel quale è stato riportato un incremento significativo delle overdiagnosi di entità rilevante, probabilmente riconducibile a un maggior rischio di sviluppo di tumore polmonare nei soggetti assegnati al braccio screening dello studio.

Complessivamente i risultati della meta-analisi dei suddetti studi evidenziano che l'impiego dello screening con TC del torace annuale in soggetti fumatori o ex-fumatori determina una riduzione significativa della mortalità associata al tumore polmonare, un incremento significativo del tasso di diagnosi di tumori polmonari in stadio precoce e del tasso di reseccabilità chirurgica, cui si associa un incremento moderato del tasso di overdiagnosi, supportando l'implementazione sistematica dello screening su scala nazionale.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
7	4			8	3	

Implicazioni per le ricerche future:

Qualità globale dell'evidenza

La certezza nelle prove è stata giudicata MODERATA a causa di rischio di distorsione.

Qualità globale delle prove: MODERATA (rischio di distorsione)

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il rationale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice

Al momento della stesura delle attuali linee guida (ottobre 2020), lo screening del tumore polmonare mediante TC torace non è ancora approvato e/o rimborsato dal sistema sanitario nazionale. Sono attualmente in corso di definizione diversi aspetti correlati all'implementazione dello screening sul territorio nazionale, quali il protocollo di acquisizione TC, la metodologia di analisi del nodulo polmonare, e l'intervallo di tempo ottimale da utilizzare, al fine di ottimizzare l'accuratezza diagnostica della metodica e garantire la creazione di percorsi specifici dedicati.

La metodologia di analisi del nodulo polmonare è certamente uno dei fattori critici per l'implementazione efficace dello screening del tumore polmonare. Il protocollo NLST basato unicamente su valutazioni bidimensionali utilizzava una soglia di 4 mm come diametro sospetto di malignità. Tale approccio ha prodotto un tasso di esiti positivi allo screening di circa il 27% nel *round* di base, con un valore predittivo positivo molto basso, di circa il 3.8% [15]. Lo studio NELSON utilizza invece, così come altri studi europei fra cui il MILD, un'analisi del volume dei noduli, unitamente ad una specifica metodologia di valutazione del tempo di raddoppiamento. Ciò ha permesso di ottenere un tasso di esiti positivi allo screening nel *round* di base del 2.1% con un alto valore predittivo positivo, del 43.5%, che rientra nei criteri necessari per l'implementazione dello screening [22]. Pertanto, per quanto riguarda la misurazione e la gestione dei noduli polmonari, quasi tutte le società europee suggeriscono la valutazione volumetrica come il requisito minimo per un accurato screening del tumore polmonare, rispetto alle misurazioni manuali del diametro. Quasi tutti gli studi europei di screening del tumore polmonare hanno utilizzato un intervallo di screening annuale. Lo studio MILD ha confrontato l'intervallo di screening annuale e biennale randomizzando i partecipanti a uno di questi gruppi o al gruppo di controllo e non evidenziando differenze tra i bracci dell'intervallo di screening annuale e biennale [23]. Lo studio NELSON [22] ha utilizzato un approccio diverso, con intervalli di screening che variano tra i cicli di screening (1 anno tra il basale e il secondo round di screening, 2 anni tra il secondo e il terzo round di screening e 2,5 anni tra il terzo e il quarto round di screening). Tuttavia, un intervallo di screening di 2,5 anni ha portato a un tasso di diagnosi di neoplasia superiore rispetto agli intervalli 1 e 2 anni, portando quindi alla conclusione che gli intervalli di screening LDCT non debbano superare i 2 anni.

A livello europeo, negli ultimi anni, diverse società scientifiche europee hanno supportato l'implementazione dello screening del tumore polmonare mediante la pubblicazione di specifiche raccomandazioni, tra cui la European Respiratory Society (ERS), European Society of Radiology (ESR), European Society of Thoracic Surgeons (ESTS), European Alliance for Personalized Medicine (EAPM), European Society of Medical Oncology (ESMO) e Swiss University Hospitals. Inoltre, è stata pubblicata una dichiarazione di consenso per la rilevazione del tumore polmonare in Polonia e un protocollo congiunto per lo screening del tumore polmonare nei paesi del nord-Europa. Di recente, è stata pubblicata la dichiarazione di posizione dell'UE (EUPS), contenente raccomandazioni per la pianificazione dello screening del tumore polmonare. Più recentemente la ESR/ERS hanno prodotto uno statement che incoraggia l'Europa e i sistemi sanitari ad implementare programmi di screening su larga scala che possano assicurare ai cittadini percorsi adeguatamente organizzati ad ottenere i benefici dello screening [24].

In questo contesto, la Rete Italiana per lo Screening Polmonare (RISP) parteciperà ad un più ampio progetto multicentrico europeo, 4-IN-THE-LUNG-RUN (4-iTLR), che recluterà 25.000 soggetti ad alto rischio per lo sviluppo di neoplasie polmonari e avrà lo scopo di ottimizzare le metodiche di screening, associando le tecniche più avanzate di analisi radiomica della LDCT con la valutazione di bio-marcatore per la definizione di protocolli personalizzati basati sul rischio individuale. Questo progetto offrirà all'Italia l'opportunità di avviare in modo graduale e controllato lo screening per le neoplasie polmonari, attraverso la costituzione di una rete di centri di riferimento che forniscano un'adeguata copertura del territorio, e al contempo garantiscano un livello di qualità adeguato agli standard di riferimento, intervenendo su tutti i potenziali fattori critici, che potrebbero limitarne l'applicazione futura su larga scala.

4. Inquadramento diagnostico, stadiazione e classificazione TNM

4.1 Inquadramento biologico-classificativo

La classificazione istopatologica raccomandata per il tumore polmonare è quella della World Health Organization (WHO). Più del 95% dei carcinomi polmonari è riconducibile a quattro istotipi principali: carcinoma squamoso (CS), adenocarcinoma (ADC), carcinoma a grandi cellule (CGC) e carcinoma a piccole cellule o microcitoma [25, 26]. Nei paesi occidentali, la frequenza dell'ADC è in netto incremento

(>50%), mentre CS e microcitoma sono in significativa riduzione [27]. Negli ultimi anni, la precisa definizione istologica dei carcinomi del polmone non-a piccole cellule (NSCLC, *Non- Small Cell Lung Cancer*) è divenuta critica per lo sviluppo di nuove terapie correlate con l'istotipo [28, 29]. La diagnosi può essere eseguita sulla base di un'attenta valutazione dei criteri morfologici convenzionali su ematossilina-eosina o colorazioni specifiche (es. May Grunwald Giemsa) per preparati citologici, ma la colorazione immunohistochemica (IHC) risulta fondamentale per la definizione del NSCLC scarsamente differenziato o non-altrimenti specificato (N.A.S.) [29, 30]. L'istotipo ADC è solitamente positivo per TTF-1 (Thyroid Transcription Factor-1), citocheratina 7 (CK7) e napsina; il CS esprime p63, p40, citocheratine ad alto peso molecolare (ad es. CK5/6) e desmocollina-3; cromogranina, sinaptofisina, CD56 sono i migliori marcatori per le neoplasie a differenziazione neuroendocrina del polmone come il microcitoma [31-34]. Va ricordato come anche la metodica IHC non sia impeccabile, per cui possono osservarsi immunofenotipi anomali (ad es. ADC positivi per p63 o CS positivo per CK7) [35]. Nella diagnosi differenziale tra ADC e CS, l'utilizzo della sola "coppia anticorpale" TTF-1 e p40 è attualmente il migliore approccio, anche nell'ottica di preservare il tessuto neoplastico per indagini molecolari predittive. In particolare, il pannello di anticorpi primari di immunohistochemica composto da TTF-1 (clone 8G7G3/1) e p40 è attualmente il migliore possibile, sia in senso di specificità/sensibilità diagnostica, sia in termini di ottimizzazione del materiale tumorale, che deve essere risparmiato per poter consentire di valutare tutti i biomarcatori predittivi necessari per la prima linea di terapia. Particolare attenzione è da riservare alla questione relativa all'introduzione dell'entità carcinoma neuroendocrino a grandi cellule ("large cell neuroendocrine carcinoma", LCNEC) nella più recente classificazione dell'OMS, che, senza porre criteri diagnostici chiari, ha portato gli anatomopatologici ad un utilizzo insensato dei marcatori neuroendocrini in molti casi di NSCLC poco differenziato, con un inevitabile incremento nell'incidenza di questa entità. In realtà, importanti studi molecolari hanno evidenziato come oltre il 50% dei casi inizialmente definiti LCNEC rappresentino forme poco differenziate di NSCLC (la maggior parte ad istotipo adenocarcinoma), con controversa espressione di qualche marcatore neuroendocrino molto sensibile e poco specifico (es. CD56). Pertanto, si raccomanda di non utilizzare marcatori troppo sensibili per differenziazione neuroendocrina (es. NSE, PGP9.5) e di utilizzare invece i

migliori marcatori di differenziazione neuroendocrina (in particolare cromogranina e sinaptofisina) nel corretto contesto morfologico (presenza di indicazioni cito/istologiche a supporto della differenziazione neuroendocrina). Può essere inoltre utile eseguire indagini ad ampio spettro di biologia molecolare (es. NGS) per poter confermare o escludere un vero carcinoma neuroendocrino. Da notare che il LCNEC (morfologia ed espressione neuroendocrina, co-alterazione TP53 e Rb-1) incide tra 0.5-1% di tutte le neoplasie maligne del polmone [29, 34, 36, 37]. Le indagini di IHC, per la definizione dell'istotipo, possono essere applicate sia su campioni biotici fissati in formalina, che su preparati citologici [36-38]. Di grande utilità pratica è l'allestimento di cito-inclusi (cell-block) partendo da materiale citologico su versamento o materiale cito-aspirativo, soprattutto in considerazione della possibilità di analizzare tramite IHC alcuni dei biomarcatori predittivi di risposta alla terapia medica, come ad esempio il Programmed death-ligand 1 (PD – L1) [39-45]. In relazione a quanto analizzato, è sempre raccomandabile riuscire ad eseguire uno o più blocchetti in paraffina da citoincluso (cell-block) partendo da materiale citologico durante le procedure di agoaspirazione semplice/guidata (trans-bronchiale, trans-toracica, trans-esofagea) o nei versamenti (pleurici o extra-pleurici). L'allestimento del citoincluso, accanto a preparati citologici convenzionali strisciati, permette infatti di poter eseguire, con maggiore facilità ed attendibilità, le indagini molecolari in situ (immunoistochimica e di ibridazione in situ) a scopo diagnostico (es. TTF-1 e p40) e predittivo (es. ALK, ROS1, PD-L1) [36-38, 40, 43-46]. Va tuttavia precisato che il campione citologico allestito come striscio o in strato sottile, offre una qualità maggiore, rispetto al cell-block, soprattutto in termini di artefatti da fissazione e lunghezza dei frammenti di acidi nucleici. Per i pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato, data la necessità di valutare lo stato di espressione di PD-L1 e la possibilità di valutare le traslocazioni di ALK mediante l'impiego di anticorpi validati per l'uso su campioni fissati in formalina ed inclusi in paraffina, così come anche di effettuare uno screening in IHC per le alterazioni di ROS1, l'allestimento di un cell-block resta un passaggio fondamentale per i pazienti che non dispongano di un campione istologico (biopsia o resezione chirurgica) [25, 26, 40, 43, 46].

4.1.1 Carcinomi invasivi

- *Carcinoma squamoso o squamocellulare*: questo tumore interessa prevalentemente le regioni ilari. L'accertamento clinico è per lo più broncoscopico-bioptico, accompagnato da citologia da esfoliazione spontanea (espettorato) pre- e post-broncoscopia o per abrasione (spazzolato bronchiale). Il CS prevede 3 varianti: il tipo cheratinizzante, il tipo non-cheratinizzante e la forma basaliode [25, 26].
- *Adenocarcinoma*: è un tumore a prevalente sviluppo periferico, con frequente coinvolgimento pleurico e versamento neoplastico consensuale. In questo istotipo sono frequenti la diffusione linfonodale loco- regionale, quella intra-parenchimale ematica ed aerogena, nonché la precoce metastatizzazione a distanza. Di recente è stata proposta dalle maggiori società scientifiche internazionali (IASLC/ATS/ERS) una nuova classificazione di ADC, che considera, oltre all'ADC invasivo, anche lesioni preinvasive, come l'iperplasia adenomatosa atipica, l'ADC *in situ* mucinoso e non mucinoso, in parte corrispondenti al carcinoma bronchiolo-alveolare (BAC) della precedente classificazione, e l'ADC minimamente invasivo (*minimally invasive adenocarcinoma*), caratterizzato da dimensioni ≤ 3 cm, crescita prevalentemente lepidica, ma con infiltrazione stromale < 5 mm. L'ADC invasivo comprende vari *patterns* appartenenti a 3 gruppi prognostici, quali pattern lepidico, di grado 1, pattern acinare e papillare, di grado 2, pattern micropapillare e solido, di grado 3. Negli ADC sono frequenti le varianti istologiche miste, per cui la diagnosi patologica viene formulata riportando le percentuali delle singole componenti. Il BAC è stato eliminato come istotipo. Esistono alcune varianti più rare di ADC invasivo: mucinoso (ex BAC mucinoso), colloide, enterico, fetale. Alcune di queste varianti possono perdere il TTF-1 e la napsina, acquisendo un fenotipo di tipo intestinale (ADC enterico e colloide sono frequentemente positivi per CDX2 e CK20, mentre l'ADC mucinoso è spesso positivo solo per CK7) [25, 26, 42].
- *Carcinoma a grandi cellule*: la definizione di CGC è in genere una diagnosi di esclusione e rappresenta il sinonimo di NSCLC N.A.S. su campione operatorio. Nella classificazione WHO la definizione di CGC indifferenziato viene mantenuta solamente quando la tipizzazione immunoistochimica non sia riuscita a evidenziare una chiara differenziazione cellulare. Tra i carcinomi inclassificati sono stati inseriti il carcinoma simil-linfoepiteliale ed è stato introdotto il

carcinoma con traslocazione NUT. Il termine CGC non va mai applicato quando la diagnosi viene posta su piccole biopsie o su esami citologici, essendo una diagnosi da porre solo su campione operatorio [25, 26, 39].

- *Carcinoma a piccole cellule o microcitoma*: tumore a prevalente localizzazione centrale, costituisce circa il 10-15% dei tumori polmonari e presenta caratteristiche neuroendocrine ed epiteliali. La diagnosi si basa soprattutto sulle caratteristiche nucleari (cromatina finemente dispersa, nucleolo assente, mitosi frequenti con detriti apoptotici) ed è molto più facile su campione citologico ben allestito piuttosto che su biopsia, per la frequente presenza di artefatti da trauma bioptico. Il microcitoma è raramente operabile, mentre diffusione mediastinica ed ematica a distanza sono presenti già alla diagnosi. La diagnosi differenziale va posta soprattutto nei confronti di tumori carcinoidi e linfomi, per le importanti ricadute terapeutiche. Il carcinoma a piccole cellule si caratterizza per positività puntiforme (*dot-like*) per citocheratine (in particolare a basso peso molecolare come CAM5.2) e cromogranina, positività per TTF-1 e CD56 (80% dei casi), negatività per LCA, p63 e napsina, con elevato indice citoproliferativo con Ki67/MIB-1 (>70%) [25, 26].
- *Tumori neuroendocrini*: i tumori neuroendocrini prevedono il carcinoidi tipico (basso grado), il carcinoidi atipico (grado intermedio) ed il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule ed il carcinoma a piccole cellule o microcitoma, questi ultimi due come forme di alto grado. La diagnosi va posta su criteri morfologici: numero di mitosi x 2 mm^3 o 10 campi a forte ingrandimento, presenza di necrosi e caratteristiche citologiche. Pur non essendo previsti valori soglia per la frazione citoproliferativa con Ki67/MIB-1, l'utilizzo di questo marcatore può essere utile su piccole biopsie e citologici nella diagnosi differenziale tra i carcinoidi ed i carcinomi neuroendocrini di alto grado. La diagnosi di carcinoma neuroendocrino di alto grado andrebbe posta solo su campioni operatori, anche se è permessa una diagnosi di "possibilità" quando la neoplasia su piccola biopsia presenti una differenziazione immunoistochimica accanto ad una morfologia coerente con un tumore neuroendocrino [25, 26, 47, 48].
- *Carcinoma adeno-squamoso*: la diagnosi è da porre solo in caso di campione operatorio e quando siano presenti 2 componenti riconoscibili morfologicamente di adenocarcinoma e carcinoma

squamocellulare rappresentate per almeno il 10% dell'intera neoplasia [25, 26].

- *Carcinomi sarcomatoidi*: esistono 5 varianti di carcinoma sarcomatoide: il carcinoma pleomorfo (presenza di una componente convenzionale accanto ad una componente a cellule fusate e/o giganti), il carcinoma a cellule fusate, il carcinoma a cellule giganti, il carcino-sarcoma (presenza di una componente convenzionale accanto ad una popolazione neoplastica di sarcoma con aree eterologhe di osteosarcoma e/o condrosarcoma e/o rhabdomyosarcoma e/o leiomyosarcoma) ed il blastoma polmonare. La diagnosi andrebbe posta solo su campione operatorio, anche se una diagnosi di “possibilità” è permessa quando la biopsia sia sufficientemente grande da permettere di apprezzare una componente sarcomatoide [25, 26].
- *Tumori di derivazione dalle ghiandole salivari*: carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoidocistico, carcinoma epiteliale-mioepiteliale, e forme benigne (adenoma pleomorfo) [25, 26].
- *Altri tumori*: tumori benigni (papillomi, adenomi), tumori mesenchimali (amartoma, condroma, PEComa, tumore miofibroblastico infiammatorio, linfangioleiomiomatosi, emangioendotelioma epitelioide ed angiosarcoma, blastoma pleuropolmonare, sarcoma sinoviale, tumore fibroso solitario, sarcoma dell'arteria e della vena polmonare, sarcoma mixoide con traslocazione EWSR1-CREB1, tumori mioepiteliali), linfomi, tumori di origine ectopica (tumori germinali, timoma intrapolmonare, melanoma, meningioma), metastasi [25, 26].

4.1.2 Patologia Molecolare Predittiva

La caratterizzazione molecolare dei tumori del polmone è un elemento fondamentale del percorso di diagnosi e cura del paziente, alla luce della possibilità di prescrivere trattamenti a bersaglio molecolare in popolazioni selezionate per la presenza o l'espressione di un determinato marcatore [48-50]. A tal proposito, in tutti i pazienti con NSCLC in stadio IIIB-IIIC (non candidati a trattamenti loco-regionali), e IV, risulta raccomandato completare la diagnosi morfologica (di cui sopra) con la caratterizzazione delle mutazioni in EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) e BRAF (*B-Raf proto-oncogene*), la definizione delle traslocazioni a carico di ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) e ROS-1 (*Proto-oncogene*

tyrosine-protein kinase ROS) e la valutazione dei livelli di espressione del PD – L1 (secondo i cut – off validati dagli studi clinici registrativi) [40-60, 65].

Nel NSCLC (in particolare nel 10-15% degli ADC dei pazienti caucasici) sono state identificate mutazioni attivanti a carico degli esoni 18, 19, 20 e 21 di EGFR, che predicono una sensibilità, variabile in relazione al tipo di mutazione, alle terapie a bersaglio molecolare, rappresentate dagli inibitori tirosino – chinasi dell'EGFR, di prima (gefitinib ed erlotinib), seconda (afatinib, dacomitinib) e terza generazione (osimertinib) [51-55, 61]. Altra alterazione molecolare nell' ADC polmonare è il riarrangiamento dell'oncogene *ALK* con *EML-4* o con altri partner di fusione sul braccio corto del cromosoma 2, che genera una specifica proteina dotata di attività tirosino-chinasica e coinvolta nei processi di sopravvivenza e proliferazione cellulare. I riarrangiamenti cromosomici che coinvolgono il dominio tirosino – chinasi del gene *ALK* sono presenti nel 3-7% circa degli ADC polmonari e identificano un sottogruppo di pazienti candidabili a trattamento con inibitori tirosino-chinasi di *ALK* di prima (crizotinib), seconda (alectinib, ceritinib), e nuova generazione (lorlatinib, brigatinib) [56-58, 62-64]. Più recentemente sono stati identificati riarrangiamenti cromosomici del gene *ROS1* in circa l'1 – 2% degli ADC polmonari. Nonostante si tratti di una alterazione rara, è di fondamentale importanza che venga testata congiuntamente alle altre alterazioni molecolari, poichè rappresenta un importante fattore predittivo di risposta ad alcuni inibitori tirosino – chinasi, ad oggi disponibili nella pratica clinica, come ad esempio il crizotinib [59].

Le mutazioni puntiformi V600 a carico dell'esone 15 del gene *BRAF* (la cui principale è rappresentata dalla mutazione puntiforme c.1799T>A responsabile della variazione amminoacidica p.V600E) hanno recentemente ricevuto approvazione come biomarcatore predittivo positivo di risposta al trattamento con la combinazione di 2 inibitori tirosin-chinasi, dabrafenib e trametinib. Per tale motivo è raccomandata la valutazione dello stato mutazionale dell'esone 15 del gene *BRAF* con metodologie capaci di identificare le mutazioni V600. Dalle evidenze più recenti riportate in letteratura, si stima che la percentuale di tali alterazioni siano di circa il 3-4% nei pazienti con istotipo ADC [65]. Dato l'incremento del numero di marcatori predittivi da analizzare simultaneamente per i pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule e tenendo in considerazione la necessità di identificare le specifiche

alterazioni, è auspicabile l'impiego di metodologie capaci di massimizzare i risultati anche quando le fonti di tessuto sono scarse dal punto di vista quantitativo. Inoltre, la possibilità di analizzare lo stato mutazionale di BRAF partendo da DNA libero circolante è da valutare all'interno di un gruppo multidisciplinare solo nel caso in cui il tessuto non risulti sufficiente alla sua caratterizzazione.

Infine, tra i biomarcatori predittivi da testare nei pazienti con NSCLC avanzato rientra la valutazione dell'espressione di PD-L1, per la selezione dei pazienti eleggibili a un trattamento immunoterapico di I linea con pembrolizumab. Infatti, possono accedere a tale trattamento soltanto quei pazienti il cui campione tissutale, sia istologico che citologico, fissato in formalina, incluso in paraffina, e testato con cloni anticorpali validati, mostri una positività di espressione per PD-L1 in un numero uguale o maggiore al 50% delle cellule neoplastiche valutate secondo Tumor Proportional Score (TPS), su almeno 100 cellule neoplastiche [60]. Per l'eleggibilità alla seconda linea di trattamento col pembrolizumab, il livello di espressione di PD – L1 deve invece essere maggiore o uguale all'1% (definito secondo le stesse modalità di cui sopra e successivamente specificate).

Altre alterazioni molecolari recentemente riscontrate nell'ADC, ma per le quali non vi sono ancora farmaci approvati in pratica clinica in Italia, ma per cui esistono studi clinici attivi, includono i riarrangiamenti dei geni *RET* ed *NTRK 1-3*, le mutazioni che causano una maturazione aberrante del trascritto (*exon skipping*) a livello dell'esone 14 di *MET* e la mutazione G12C dell'esone 2 del gene *KRAS* [66-71]. L'oncogene *KRAS* è mutato circa nel 30% degli ADC polmonari, particolarmente nella popolazione caucasica fumatrice ed in forme muco-secerenti o solide e la mutazione G12C a carico dell'esone 2 rappresenta circa l'11% di questa popolazione di pazienti [72].

Menzione a parte meritano le mutazioni attivanti a carico della regione del gene *HER2*, che codifica per il dominio tirosino – chinasi della relativa proteina. Studi clinici prospettici randomizzati hanno dimostrato che i pazienti con mutazioni attivanti a carico della regione del gene *HER2* che codifica per il dominio tirosino – chinasi della relativa proteina risultavano sensibili alla terapia con Afatinib [73-74]. L'amplificazione di *FGFR1*, le mutazioni a carico del gene *PI3KCA* e di *PTEN*, l'amplificazione e la mutazione di *PDGFR*, nonché le mutazioni di *DDR2* sono invece alterazioni molecolari che potrebbero avere in futuro implicazioni terapeutiche nel CS [75-79].

Considerando globalmente quanto sopra riportato, la valutazione delle alterazioni a carico degli esoni 18, 19, 20 e 21 di EGFR, dei riarrangiamenti di ALK e ROS1, delle mutazioni puntiformi V600 a carico dell'esone 15 del gene BRAF, e dell'espressione di PD-L1 è raccomandata in pratica clinica per la definizione della strategia terapeutica di I linea più efficace nei pazienti con NSCLC avanzato [28, 50]. Inoltre si consiglia (seppur non possa questo rientrare in una raccomandazione formale), sempre sulla base di quanto sopra esposto, la valutazione delle mutazioni di *HER2*. Ove possibile, e senza compromettere la valutazione dei biomarcatori da testare in pratica clinica, si consiglia la valutazione dei riarrangiamenti dei geni *RET* ed *NTRK 1-3*, le mutazioni che causano una maturazione aberrante del trascritto (*exon skipping*) a livello dell'esone 14 di *MET* e le alterazioni del gene *KRAS*, con lo scopo di favorire l'accesso dei pazienti ai trattamenti a bersaglio molecolari disponibili nell'ambito di sperimentazioni cliniche disponibili anche in Italia.

Considerando la crescita costante del numero di biomarcatori predittivi di risposta terapeutica valutabili nei pazienti con tumore polmonare, l'ottenimento di maggiori quantità di materiale neoplastico, la conservazione adeguata delle cellule tumorali, la gestione adeguata dei campioni biologici da parte di patologi dedicati ai tumori polmonari, e l'integrazione dall'analisi delle mutazioni di *EGFR* su DNA tumorale circolante (ctDNA), rappresentano punti chiave nelle scelte decisionali per quanto riguarda l'intero percorso di diagnosi e cura del paziente [50, 80-85].

Relativamente alla determinazione dello stato mutazionale di EGFR, le raccomandazioni elaborate da AIOM in collaborazione con la Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia diagnostica (SIAPEC) prevedono che venga effettuata in concomitanza alla valutazione dei riarrangiamenti di ALK e ROS1 e dell'espressione di PD-L1 per la scelta della migliore strategia terapeutica in pazienti selezionati con NSCLC in stadio avanzato. In particolare:

- Possono essere sottoposti ad analisi mutazionale di *EGFR* i pazienti con NSCLC ad istotipo ADC, CGC, NSCLC misto con ADC e NSCLC N.A.S., i quali presentano la più alta probabilità di riscontro di mutazioni; nei casi di carcinoma squamoso "puro" (p40 +/TTF1-), il paziente può non essere testato in quanto quasi sicuramente EGFR non mutato, con l'eccezione dei rari casi di carcinoma squamoso in pazienti giovani o non fumatori, in cui il test va comunque eseguito. Inoltre nei casi di

carcinoma squamoso diagnosticato su piccole biopsie tissutali o su campioni citologici, si consiglia comunque di eseguire al test, in quanto non è possibile escludere la presenza di una componente mista (adeno/squamoso) [50, 86];

- La determinazione delle mutazioni di *EGFR* può essere eseguita su pezzo operatorio oppure su prelievo biotico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi [50, 86, 87];
- Come specificato nella sezione 8.1.1 (Trattamento della malattia avanzata EGFR-mutata) la necessità di identificare tutte le mutazioni clinicamente rilevanti del gene *EGFR*, che consentono la selezione di un paziente per il trattamento con inibitori tirosino-chinasici impone l'impiego di procedure diagnostiche con un adatto *reference range*; in altri termini, è necessario l'impiego di tecnologie in grado di rilevare tutte le mutazioni di *EGFR*, e ciò deve essere specificato nella refertazione riportando le adeguate nomenclature internazionali [87].

Nei pazienti non fumatori, deboli fumatori (<15 pacchetti/anno o ≤ 5 sigarette al giorno) ed ex-fumatori (da ≥ 15 anni) con gli istotipi suddetti, in cui la biopsia polmonare standard non riesca a fornire una quantità/qualità di materiale tissutale/citologico adeguato all'analisi molecolare è indicata l'analisi delle alterazioni a carico degli esoni 18, 19, 20 e 21 di *EGFR* su DNA tumorale circolante (ctDNA) estratto da sangue periferico (plasma).

Molteplici studi e meta-analisi [88, 89] hanno valutato l'accuratezza diagnostica dell'analisi su ctDNA per l'identificazione delle più frequenti mutazioni attivanti del gene *EGFR* (delezioni esone 19, p.L858R dell'esone 21) in pazienti naive con NSCLC avanzato. Nel complesso questi studi hanno dimostrato una buona specificità del test *EGFR* su plasma, in genere superiore al 90%. La sensibilità risulta invece essere inferiore, con oscillazioni tra il 50% e l'80%, in funzione della tecnologia impiegata.

Sulla base di tali evidenze la valutazione dello stato mutazionale del gene *EGFR* su biopsia liquida è attualmente raccomandata come possibile alternativa all'analisi su tessuto tumorale nei pazienti con nuova diagnosi di NSCLC avanzato in cui la quantità e/o qualità del tessuto disponibile non siano sufficienti per effettuare le analisi molecolari previste. In caso di risultato negativo (assenza di mutazioni a carico degli

esoni analizzati di EGFR), è indicato un ulteriore prelievo bioptico per permettere la determinazione molecolare qualora clinicamente indicato.

Relativamente alla determinazione dello stato mutazionale di BRAF, è raccomandabile che venga effettuata in concomitanza alla valutazione delle mutazioni a carico di EGFR, dei riarrangiamenti di ALK e ROS1 e dell'espressione di PD-L1 per la scelta della migliore strategia terapeutica in pazienti selezionati con NSCLC in stadio avanzato. In particolare:

- Possono essere sottoposti ad analisi mutazionale di *BRAF* i pazienti con NSCLC ad istotipo ADC, CGC, NSCLC misto con ADC e NSCLC N.A.S., i quali presentano la più alta probabilità di riscontro di mutazioni; nei casi di carcinoma squamoso diagnosticato su piccole biopsie tissutali o su campioni citologici, si consiglia comunque di eseguire al test, in quanto non è possibile escludere la presenza di una componente mista (adeno/squamoso) [65];
- La determinazione delle mutazioni di *BRAF* può essere eseguita su pezzo operatorio oppure su prelievo bioptico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi [65];
- Come specificato precedentemente, è necessario l'impiego di tecnologie in grado di caratterizzare le mutazioni di BRAF e distinguerle univocamente, soprattutto tra p.V600 e non – p.V600 [65];

Nei pazienti non fumatori, deboli fumatori (<15 pacchetti/anno o ≤ 5 sigarette al giorno) ed ex-fumatori (da ≥ 15 anni) con gli istotipi suddetti, in cui la biopsia polmonare standard non riesca a fornire una quantità/qualità di materiale tissutale/citologico adeguato all'analisi molecolare, la caratterizzazione delle alterazioni a carico di BRAF su DNA tumorale circolante (ctDNA) estratto da sangue periferico (plasma) può essere valutata solo su indicazione da parte di un gruppo multidisciplinare.

Relativamente alla determinazione dei riarrangiamenti di *ALK*, le raccomandazioni elaborate da AIOM in collaborazione con SIAPEC, dicono che:

- L'analisi di *ALK* trova indicazione nei pazienti con NSCLC con istotipo ADC, CGC, NSCLC misto con ADC e NSCLC N.A.S., che presentano la più alta probabilità di riscontro di riarrangiamenti del gene [28, 50, 90, 91];

- La determinazione delle alterazioni di *ALK* può essere eseguita su pezzo operatorio, oppure su prelievo biotico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi [28, 50, 90, 91];
- Nei pazienti a più alta probabilità in assoluto di alterazioni di *ALK*, ovvero non fumatori, deboli fumatori (<15 pacchetti/anno o ≤ 5 sigarette al giorno) ed ex-fumatori (da ≥ 15 anni) con gli istotipi suddetti, per i quali non sia disponibile un adeguato materiale, può essere indicato un ulteriore prelievo biotico per permettere la successiva determinazione molecolare qualora clinicamente indicato [28, 50, 90, 91].

Inizialmente, l'indagine diagnostica di riferimento per la determinazione di *ALK* era la FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*), anche se nell'approvazione, EMA faceva già riferimento alla positività di *ALK* con un "test validato" (es. IHC o RT-PCR). Negli ultimi anni, le evidenze a supporto dell'impiego della IHC sono notevolmente aumentate [92-94]. La norma dell'autorizzazione della rimborsabilità di crizotinib da parte di AIFA (aprile 2015) specifica che i test utilizzabili per l'identificazione dei pazienti con riarrangiamento di *ALK*, eleggibili per il trattamento con crizotinib, sono sia l'IHC che la FISH. Per il test FISH è previsto un *cut-off* del 15% di cellule neoplastiche riarrangiate per esprimere la positività [95]. In IHC è possibile utilizzare diversi anticorpi anti-*ALK*. Il KIT Ventana con clone D5F3 prevede un risultato dicotomico di tipo positivo/negativo, mentre i cloni 5A4 (Leica/Novocastra), e ALK1 (Dako) prevedono uno *score* negativo (0), debole (1+), moderato (2+) e forte (3+). Lo *score* 0 identifica un tumore negativo per *ALK*, lo *score* 3+ coincide con la positività per *ALK*, mentre è prevista l'ulteriore conferma con test FISH in caso di positività indeterminata con *score* 1+ e 2+ [92-96]. In seguito all'approvazione di *alectinib* come prima linea di trattamento per i pazienti con NSCLC *ALK*-riarrangiati, e date le più recenti evidenze della letteratura scientifica, è possibile oggi analizzare i riarrangiamenti di *ALK* anche mediante specifici pannelli, validati per uso diagnostico in vitro dalla comunità europea (CE – IVD), in Sequenziamento Genico di Nuova Generazione (NGS) [97-102].

Per quanto concerne la determinazione dei riarrangiamenti di *ROS1*:

- L'analisi dei riarrangiamenti di *ROS1* trova indicazione nei pazienti con NSCLC con istotipo ADC, CGC, NSCLC misto con ADC e NSCLC N.A.S., che presentano la più alta probabilità di riscontro di

riarrangiamenti del gene [28, 50, 103, 104].

- La determinazione dei riarrangiamenti di *ROS1* può essere eseguita su pezzo operatorio, oppure su prelievo bioptico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi [28, 50, 103, 104].
- Nei pazienti a più alta probabilità dei riarrangiamenti di *ROS1*, ovvero non fumatori, deboli fumatori (<15 pacchetti/anno o ≤ 5 sigarette al giorno) ed ex-fumatori (da ≥ 15 anni) con gli istotipi suddetti, per i quali non sia disponibile un adeguato materiale, può essere indicato un ulteriore prelievo bioptico per permettere la successiva determinazione molecolare qualora clinicamente indicato [28, 50, 103, 104].

Inizialmente, l'indagine diagnostica di riferimento per la determinazione dei riarrangiamenti di *ROS1* era la FISH. Negli ultimi anni, le evidenze a sostegno della tecnica IHC sono aumentate, supportando tale tecnica come sola modalità di screening [105, 106]. Ad oggi comunque, qualora un campione risultasse positivo in IHC, il dato richiede ancora una conferma in FISH [107].

Per la FISH è previsto un *cut-off* del 15% di cellule neoplastiche riarrangiate per considerare il tumore positivo. In IHC è possibile utilizzare diversi anticorpi anti-*ROS1*, tra cui D4D6 (Cell Signaling Technology) e SP384 (Ventana) [106, 107]. Anche nel caso della rilevazione dei riarrangiamenti di *ROS1*, date le più recenti evidenze della letteratura è possibile effettuare analisi mediante specifici pannelli, validati per uso diagnostico in vitro dalla comunità europea (CE – IVD), in Sequenziamento Genico di Nuova Generazione (NGS) [108-110].

Circa la valutazione dell'espressione di PD-L1 per la selezione dei pazienti al trattamento con pembrolizumab in prima o seconda linea di trattamento:

- La valutazione dell'espressione di PD – L1 trova indicazione nei pazienti con NSCLC con istotipo ADC, CS, CGC, NSCLC misto con ADC e NSCLC N.A.S [28, 50].
- L'analisi dell'espressione di PD – L1 può essere eseguita su pezzo operatorio, oppure su prelievo bioptico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi; il prelievo citologico deve essere fissato in formalina ed incluso in paraffina (*cell – block*) [28, 50, 111].
- Nei pazienti che presentino negatività per le mutazioni di *EGFR*, riarrangiamenti di *ALK* e *ROS1*, per

i quali non sia disponibile adeguato materiale, può essere indicato un ulteriore prelievo bioptico per permettere la successiva valutazione qualora clinicamente indicato [28, 50].

La valutazione dell'espressione di PD-L1 deve essere eseguita mediante IHC con anticorpi validati per campioni fissati in formalina ed inclusi in paraffina. Anche i campioni citologici, allestiti come cell – block (e quindi fissati in formalina ed inclusi in paraffina) possono essere utilizzati per l'analisi dei livelli di espressione di PD – L1, come dimostrato dalle più recenti evidenze della letteratura scientifica [28, 111].

Prima di analizzare i campioni in IHC è mandatorio valutare l'adeguatezza del preparato. Ad oggi, l'unico parametro quantitativo derivante dai criteri di inclusione degli studi clinici che hanno valutato questo specifico biomarcatore consiste nel numero di cellule neoplastiche presenti, che deve essere non inferiore a 100 [111].

I vari studi di armonizzazione condotti (noti come ring trials) hanno suggerito che, oltre all'impiego del clone 22C3 su piattaforma Autostainer T Link 48 (DAKO), anche l'impiego del medesimo clone su piattaforma BenchMarck XT o ULTRA (Ventana) o del clone 263 o 28 - 8 su piattaforma BenchMarck XT o ULTRA (Ventana), garantiscono risultati comparabili, previa validazione interna dello specifico protocollo da parte del laboratorio che intende offrire questo tipo di servizio. Inoltre, per il clone 263 è oggi commercialmente disponibile un Kit diagnostico marcato CE – IVD e validato su piattaforma BenchMarck XT o ULTRA (Ventana), test) [44, 45].

In relazione alla necessità per la quale viene eseguito il test di PD-L1 nella pratica clinica, l'unica modalità di interpretazione del risultato clinicamente validata prevede l'applicazione del “tumor proportion score”. Questo si basa sulla valutazione percentuale della positività di PD-L1 a carico della membrana delle cellule neoplastiche, anche quando questa è parziale. Non prende in considerazione le positività citoplasmatiche e quelle a carico delle cellule del sistema immunitario [44, 45].

La refertazione del test di PD- L1 deve contenere le seguenti informazioni:

- Tipologia di campione analizzato;
- Protocollo e piattaforma impiegata (con relativa referenza alla procedura di validazione se non si impiegano dispositivi diagnostici CE – IVD);

- Valutazione microscopica del campione per la definizione dell'adeguatezza;
- Tumor Proportion Score (TPS) per PD-L1, come precedentemente definito.

In relazione all'ultimo punto, diventa di fondamentale importanza riportare la positività rilevata in relazione ai cutoff clinicamente rilevanti ($\geq 50\%$ per la prima linea di trattamento e $\geq 1\%$ per la seconda linea di trattamento). Dati i criteri su cui si basa il TPS, non è necessario riportare nel referto le informazioni relative all'intensità di colorazione (es. 1+, 2+, 3+), perché va considerata positiva anche una cellula che presenta una colorazione parziale di membrana e di bassa intensità per PD-L1. Ove possibile, è preferibile riportare anche una stima puntuale della percentuale di espressione di PD-L1 definita secondo TPS [44, 45].

Per quanto riguarda la valutazione dei biomarcatori molecolari approvati per la pratica clinica per i pazienti affetti da NSCLC, l'impiego del sequenziamento genico di nuova generazione è consigliabile rispetto alle tecnologie convenzionali data la disponibilità di materiale limitato per l'esecuzione dei test di patologia molecolare predittiva e la possibilità di analizzare simultaneamente sia le alterazioni a carico di EGFR e BRAF, che le traslocazioni a carico di ALK e di ROS1. Si precisa, però, che il sequenziamento genico di nuova generazione, data la complessità insita della tecnica, deve essere implementato in centri preparati alla gestione del campione, per non sacrificare l'analisi di altri marcatori predittivi di risposta terapeutica, che vanno invece valutati in IHC, come ad esempio il PD-L1.

L'impiego di ampi pannelli in NGS, che analizzano simultaneamente un elevato numero di geni (in aggiunta a EGFR, ALK, ROS1, BRAF) è da ritenersi una procedura da valutare esclusivamente nell'ambito di studi clinici ed in centri ad elevata specializzazione e non come approccio up – front in pratica clinica. Ad oggi non vi sono infatti indicazioni (registrazione e /o rimborsabilità) in merito da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Soltanto dopo aver valutato lo stato dei marcatori approvati in pratica clinica (EGFR, ALK, ROS1, BRAF e PD – L1) andrebbero potenzialmente valutati ulteriori biomarcatori, qualora si voglia considerare l'eleggibilità del paziente in studi clinici.

4.2 Iter diagnostico/stadiativo conseguente al dubbio di neoplasia

In seguito alla prima formulazione di un sospetto diagnostico di tumore polmonare è indispensabile ricostruire accuratamente la storia clinica (comprese abitudine tabagica, comorbidità, perdita di peso, performance status, familiarità per neoplasie) ed eseguire un esame fisico approfondito del paziente. La fase diagnostica e la successiva stadiazione clinica richiedono l'impiego razionale delle metodiche di imaging e delle tecniche di prelievo biptico attualmente disponibili.

Se il sospetto di neoplasia è stato posto sulla base di una radiografia del torace, l'approfondimento successivo con metodiche di imaging deve prevedere l'esecuzione di una TC (possibilmente con mezzo di contrasto, salvo controindicazioni assolute) del torace e dell'addome superiore, così da verificare nella stessa seduta l'eventuale interessamento di altri organi, quali fegato e surreni [112, 113]. Più discussa è l'opportunità di includere fin dall'inizio dell'iter diagnostico l'esame TC dell'encefalo nei pazienti clinicamente asintomatici (l'esame è comunque consigliato, secondo la pratica corrente nel nostro paese, nelle istologie non-squamose, e/o nei casi in cui la stadiazione non evidenzi una malattia al primo stadio) [112, 113]. Nei casi in cui la TC non evidenzi la presenza di metastasi a distanza, la stadiazione con metodiche di imaging deve essere completata con un esame 18F-FDG PET-TC (tomografia ad emissione di positroni con 18-fluoro-desossiglucosio associata alla TC).

Collateralmente, occorre verificare l'operabilità del paziente in rapporto alle sue condizioni mediche, in particolare alla funzionalità respiratoria, cardiovascolare e metabolica [112, 113].

La TC con mezzo di contrasto è l'esame di scelta per la stadiazione, poiché rispetto ad altri esami radiologici è in grado di fornire informazioni adeguate per la definizione iniziale dei parametri T, N ed M (con eventuali esami complementari) [112, 113]. Le variabili da valutare nel sospetto di neoplasia includono: dimensioni della lesione, forma, densità e accrescimento nel tempo. Le dimensioni della neoformazione sono strettamente correlate al rischio di malignità, così come pure l'irregolarità del profilo. La densità della massa può essere omogenea o disomogenea e varia da lesioni solide, a neoformazioni a "vetro smerigliato" o parzialmente solide. L'accrescimento nel tempo, qualora dimostrato, si associa ad un alto rischio di neoplasia. L'estensione dell'esame all'addome superiore nella stessa seduta aggiunge una spesa modesta, e può identificare metastasi nel 10% circa dei pazienti. Tuttavia, la relativa frequenza di falsi positivi alla TC (dovuti per lo più ad adenomi surrenalici o a cisti epatiche) richiede talvolta un ulteriore accertamento - con

ecografia e/o con risonanza magnetica (RM) - e, qualora il dubbio persista, una verifica istologica, prima di escludere dal trattamento chirurgico pazienti altrimenti operabili. La RM, come noto, è anche l'esame diagnostico elettivo per la valutazione del coinvolgimento metastatico del sistema nervoso centrale.

Per quanto riguarda l'accuratezza diagnostica della TC nella valutazione del coinvolgimento linfonodale mediastinico, una revisione sistematica pubblicata nel 2013, che ha incluso oltre 7000 pazienti, riportava una sensibilità del 55%, una specificità dell'81%, un potere predittivo positivo del 58% ed un potere predittivo negativo dell'83% [114]. La maggior parte degli studi inclusi in questa revisione consideravano un diametro linfonodale superiore a 1 cm nell'asse minore, quale criterio per definire la positività del reperto radiologico [114]. I falsi negativi alla valutazione TC sono solitamente correlati alla presenza di micrometastasi in linfonodi di dimensioni normali, mentre i falsi positivi sono spesso causati da processi broncopneumonici in corso o comunque recenti e/o da patologie linfonodali non neoplastiche (es. reazioni granulomatose simil-sarcoidee).

La PET-TC, ha assunto un ruolo significativo sia nell'iter diagnostico del nodulo polmonare solitario, che nella stadiazione pre-operatoria e post-trattamento del carcinoma polmonare. La PET-TC si è dimostrata utile nella caratterizzazione del nodulo polmonare solitario, in particolare per il suo elevato valore predittivo negativo, con l'eccezione di noduli di piccole dimensioni (< 1 cm) e con aspetto a "vetro smerigliato" [115-117]. La PET-TC rende inoltre possibile la localizzazione della captazione del glucosio radiomarcato, evidenziando eventuali disomogeneità nel contesto delle masse polmonari. Quest'aspetto consente di indirizzare la biopsia su aree sospette a livello del tessuto con elevato metabolismo glucidico, con una maggiore probabilità di pervenire ad un risultato diagnostico.

La PET-TC con 18F-FDG permette poi una stadiazione più accurata del tumore polmonare rispetto alla TC, grazie soprattutto alla sua maggiore sensibilità nella identificazione di metastasi extratoraciche ed ossee [118-121]. La PET-TC è sicuramente utile nella stadiazione linfonodale mediastinica (parametro N), ma con alcune cautele [114]. Nel paziente in cui la presenza di adenopatie mediastiniche PET-TC positive non-bulky rappresenti l'unico ostacolo ad un trattamento chirurgico radicale "up-front", il coinvolgimento metastatico deve essere confermato con metodiche invasive (ecoendoscopia) in quanto la percentuale di falsi positivi non è trascurabile (fino al 20% dei casi) [114]. Inoltre, una stadiazione mediastinica con metodiche invasive

(ecoendoscopia e, se negativa, mediastinoscopia) viene consigliata dalle linee guida ACCP ed ESTS/ERS, anche in caso di linfonodi mediastinici negativi alle valutazioni TC e PET-TC, in presenza di alcuni requisiti specifici (dimensioni del tumore primitivo > 3 cm, tumore centrale, tumore con metastasi linfonodali ilari omolaterali). In questo sottogruppo di pazienti, infatti, è stato riscontrato un elevato rischio (fino al 25% dei casi) di metastasi occulte, che interessano i linfonodi del mediastino [114, 122]. Due studi molto recenti evidenziano tuttavia come la percentuale di metastasi mediastiniche occulte nei pazienti con tumore primitivo centrale sia meno elevata (circa 8%) di quanto ipotizzato, pertanto è possibile che nel prossimo futuro questo setting di pazienti possa essere escluso dalla necessità di una stadiazione mediastinica con metodiche invasive in caso di reperto TC e PET-TC negativo. [123, 124].

4.3 Tipizzazione della malattia

La scelta della procedura invasiva più appropriata per la tipizzazione istologica della malattia dipende dalla sede (centrale o periferica) del tumore primitivo, dal pattern di crescita rispetto alle vie aeree (endobronchiale *versus* peribronchiale) e dalla eventuale presenza di metastasi linfonodali mediastiniche e/o a distanza [125].

I tumori “centrali”, visibili endoscopicamente o localizzati nel 1/3 interno del polmone, vengono tipizzati nella maggioranza dei casi per via broncoscopica, con un rendimento diagnostico complessivo pari al 90% circa [125, 126]. Se la lesione ha estensione endotracheale/bronchiale, essa viene biopsiata mediante pinze flessibili standard o, in caso di superficie con aspetto estesamente necrotico, con aghi transbronchiali (TBNA), che consentano di prelevare materiale in profondità dalla lesione. Tumori “centrali” che non abbiano una estensione all’interno della via aerea (pattern peribronchiale/esofageo), ma che siano localizzati in prossimità di una via aerea di calibro medio-grande o dell’esofago, possono essere biopsiate in real-time per via ecoendoscopica transbronchiale (EBUS, endobronchial ultrasound) o trans-esofagea (EUS, endoscopic ultrasound) [127-129].

La gestione diagnostica delle lesioni periferiche, non visibili endoscopicamente per definizione, è sicuramente più complessa e variabile, nonostante la disponibilità attuale di metodiche molto sofisticate (ecografia radiale, navigazione elettromagnetica, navigazione broncoscopica virtuale, core beam CT) di guida al prelievo broncoscopico. La presenza del segno radiologico noto come “bronchus sign” (espressione

di un bronco/bronchiolo, che termina all'interno della lesione periferica), le dimensioni > 2 cm, il pattern solido, sono tra i più importanti fattori predittivi positivi del successo dell'approccio broncoscopico. Il rendimento complessivo della broncoscopia in questo setting, anche utilizzando le più moderne tecnologie di guida al prelievo, è pari al 70% circa [130], ma con un singolo esame è possibile ottenere anche informazioni stadistiche, quali l'esclusione di lesioni centrali sincrone e la stadiazione linfonodale mediastinica, particolarmente importanti nel paziente potenzialmente operabile. L'approccio transtoracico percutaneo TC-guidato (TTNA), è sicuramente molto più efficace (rendimento diagnostico pari a circa il 90%) di quello endoscopico, a fronte di un rischio di pneumotorace più elevato (10%-30% a seconda del calibro dell'ago usato e delle caratteristiche delle lesioni campionate), specie nelle lesioni molto periferiche, nelle lesioni < 2 cm, e nelle lesioni prevalentemente o esclusivamente a vetro smerigliato [126, 131, 132].

La presenza di adenopatie mediastiniche potenzialmente patologiche (dimensioni > 1 cm alla TC o PET-TC positive) offre un target molto vantaggioso per la tipizzazione di malattia in virtù dell'elevato successo diagnostico (> 90%) e del basso tasso di complicanze dell'ecoendoscopia (EBUS e/o EUS) in questo setting. Oltre alle informazioni stadistiche nel paziente potenzialmente operabile, l'approccio ecoendoscopico è più vantaggioso nel paziente con malattia avanzata con lesione primitiva periferica, quindi meno facilmente raggiungibile in broncoscopia, e con un rischio di pneumotorace non trascurabile, quando biopsiata per via percutanea [114, 133].

Nel paziente con malattia avanzata, infine, l'esame TC e/o PET-TC consente di identificare talora sospette metastasi "superficiali" (es. lesioni di parete, linfonodi sovraclaveari, versamento pleurico), che possono essere campionate in modo efficace e sicuro in controllo ecografico esterno, oltre che in modo più semplice e meno invasivo per il paziente.

Nell'era della terapia personalizzata, infine, è assolutamente indispensabile che il professionista che esegue la procedura diagnostica "gestisca" il materiale prelevato secondo un modello, concordato con patologi e patologi molecolari del centro in cui lavora, che consenta di ottimizzare le chance di ricavare da esso sia la corretta tipizzazione istologica, che il profilo molecolare della neoplasia [134-136].

4.4 Stadiazione del parametro N

Quesito 2: Nel paziente con NSCLC potenzialmente operabile la stadiazione del mediastino dovrebbe essere eseguita con eco-endoscopia o mediastinoscopia?

Negli anni '80 è stato introdotto l'uso dell'agoaspirazione/agobiopsia transbronchiale (TBNA) quale metodica in grado di campionare materiale cito-istologico dai linfonodi ilo-mediastinici adesi alle vie aeree. Negli anni successivi, numerosi lavori hanno confermato la sicurezza della TBNA e l'importante ruolo di questa procedura nella stadiazione del tumore polmonare. Le stazioni linfonodali che possono essere approciate con TBNA sono le paratracheali basse (4R, 4L), sottocarenali (7), le stazioni 10 (R e L) e 11 (R e L) (ilari). Tale tecnica si è dimostrata in grado di fornire un'elevatissima specificità ed una buona sensibilità. La sensibilità varia in rapporto a diversi fattori quali: le dimensioni del linfonodo (bassa per linfonodi ≤ 1 cm), la stazione linfonodale coinvolta (la sensibilità è maggiore per 4R e 7) e l'esperienza dell'operatore. L'ecoendoscopia bronchiale (Endo-Bronchial Ultra Sound, EBUS) permette identificare il bersaglio e di osservare in tempo reale la penetrazione dell'ago, il che permette di raggiungere una sensibilità $>90\%$, anche per linfonodi di piccole dimensioni. L'EBUS-TBNA non è in grado di campionare linfonodi non adiacenti alle vie aeree (es. stazioni 8 e 9). L'approccio transesofageo (Endoscopic Ultra Sound, EUS) consente di campionare linfonodi delle stazioni mediastiniche sinistre (2L e 4L), sottocarenali (7), periesofagee e del legamento polmonare (8 e 9). La sensibilità dell'utilizzo integrato dell'EBUS-TBNA/EUS è del 93%, mentre il valore predittivo negativo è del 97%. Gli aspetti tecnici dell'EBUS-TBNA sono raccomandati dall'American College of Chest Physicians (ACCP) e dalla World Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (WABIP). La procedura è da eseguirsi in sedazione moderata o profonda, con un ago 21 – 22 gauge; campionamento del tessuto da effettuarsi con o senza la valutazione del patologo in sala endoscopica (*rapid on-site evaluation*, ROSE), tuttavia, in assenza di ROSE è suggerito un minimo di tre passaggi separati dell'ago per campionare il tessuto; raccomandato il prelievo di campioni addizionali per analisi molecolari [134, 135, 137, 138]. Secondo le attuali linee guida dell'ACCP, National Comprehensive Cancer Network, European Respiratory Society, ed European Society of Thoracic Surgeons, l'EBUS è indicata in tutti i tumori centrali, nei tumori periferici >3 cm, nei linfonodi >1 cm alla TC, nel coinvolgimento N1 alla PET, e la positività PET (SUV >2) anche in linfonodi <1 cm. La mediastinoscopia consente invece di valutare il coinvolgimento linfonodale in sede paratracheale, pretracheale e precarenale. Prevede una anestesia generale ed una breve ospedalizzazione. Negli ultimi anni, il numero di

mediastinoscopie stadiative è stato ridotto dall' avvento dell'EBUS-TBNA. La mediastinoscopia trova indicazione esclusivamente nei casi di sospetto coinvolgimento linfonodale N2-N3 dopo procedimento endoscopico transbronchiale o transesofageo non diagnostico [114, 122]. Per completezza va ricordato che la videotoracosopia (VATS) diagnostica consente infine di eseguire biopsie in alcune stazioni linfonodali non accessibili e di effettuare biopsie pleuriche nel sospetto di lesioni metastatiche. Nella stadiazione dei linfonodi mediastinici para-aortici e prevascolari attualmente la VATS è preferibile alla mediastinotomia anteriore [138].

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	Nel paziente con NSCLC potenzialmente operabile la stadiazione del mediastino con eco-endoscopia bronchiale può essere presa in considerazione come opzione di prima scelta rispetto alla mediastinoscopia.	Positiva debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

*Opinione espressa dal panel

4.5 Classificazione TNM

La stadiazione del carcinoma polmonare secondo il sistema TNM è un mezzo universalmente accettato per definire l'estensione anatomica della malattia neoplastica, ricorrendo alla valutazione di tre parametri quali l'estensione del tumore primario (fattore T), il coinvolgimento linfonodale (fattore N) e la presenza di eventuali metastasi a distanza (fattore M). Tale sistema classificativo (vedi tabelle successive) è routinariamente applicato nella pratica clinica per stimare la prognosi e per definire la strategia di trattamento più adeguata nel singolo paziente, ed è stato aggiornato alla VIII edizione nel 2017 [139-142].

TNM VIII Edizione (Classificazione clinica)	
T – tumore primitivo	
T	Tumore primitivo
TX	Il tumore primitivo non può essere definito, oppure ne è provata l'esistenza per la presenza di cellule tumorali nell'escreato o nel liquido di lavaggio bronchiale, ma non è visualizzato con le tecniche per immagini o con la broncoscopia
T0	Assenza di evidenza del tumore primitivo
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore di 3 cm o meno nella sua dimensione massima, circondato da polmone o da pleura viscerale, e alla broncoscopia non si rilevano segni di invasione più prossimale del bronco lobare (bronco principale non interessato da malattia)
T1a(mi)	Adenocarcinoma minimamente invasivo
T1a	Tumore non superiore a 1 cm nella dimensione maggiore
T1b	Tumore superiore a 1 cm ma non superiore a 2 cm nella dimensione maggiore
T1c	Tumore superiore a 2 cm ma non superiore a 3 cm nella dimensione maggiore
T2	Tumore superiore a 3 centimetri ma non superiore a 5 cm, o tumore con una qualunque delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> • Interessamento del bronco principale indipendentemente dalla distanza dalla carena ma senza coinvolgimento della carena • Invasione della pleura viscerale • Associazione ad atelettasia o polmonite ostruttiva che si estende alla regione ilare, che coinvolge in parte o tutto il polmone
T2a	Tumore superiore a 3 cm ma non superiore a 4 cm nel diametro maggiore
T2b	Tumore superiore a 4 cm ma non superiore a 5 cm nel diametro maggiore
T3	Tumore superiore a 5 cm ma non superiore a 7 cm nel diametro maggiore o associato a nodulo(i) neoplastici separati nello stesso lobo del tumore primitivo o che invade direttamente una delle seguenti strutture: parete toracica (inclusa la pleura parietale ed i tumori del solco superiore), nervo frenico, pericardio parietale
T4	Tumore superiore a 7 cm nel diametro maggiore o associato a nodulo(i) separato(i) in un lobo ipsilaterale, ma differente rispetto al lobo del tumore primitivo o che invade direttamente una delle seguenti strutture: diaframma, mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo vertebrale, carena
N – linfonodi loco-regionali	
NX	I linfonodi regionali non possono essere valutati
N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi nei linfonodi peribronchiali e/o ilari ipsilaterali e intrapolmonari, incluso il coinvolgimento per estensione diretta
N2	Metastasi nei linfonodi mediastinici e/o sottocarenali ipsilaterali
N3	Metastasi nei linfonodi mediastinici controlaterali, ilari controlaterali, scaleni o sovraclaveari ipsi- o contro-laterali
M – metastasi a distanza	

TNM VIII Edizione (Classificazione clinica)	
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1a	Noduli tumorali in un lobo controlaterale rispetto al tumore primitivo; tumore con noduli pleurici/pericardici o versamento neoplastico pleurico o pericardico
M1b	Singola metastasi extratoracica
M1c	Multiple metastasi extratoraciche in uno o più organi

Raggruppamento in stadi VIII Edizione			
Stadio	T	N	M
Stadio IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stadio IA2	T1b	N0	M0
Stadio IA3	T1c	N0	M0
Stadio IB	T2a	N0	M0
Stadio IIA	T2b	N0	M0
Stadio IIB	T1a, b, c	N1	M0
	T2a, b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T1a, b, c	N2	M0
	T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Stadio IIIB	T1a, b, c	N3	M0
	T2a, b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Stadio IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stadio IVA	Qualunque T	Qualunque N	M1a
	Qualunque T	Qualunque N	M1b
Stadio IVB	Qualunque T	Qualunque N	M1c

5. Trattamento della malattia in stadio precoce

5.1 Terapia chirurgica

5.1.1 Principi generali

La chirurgia con intento radicale è il trattamento di scelta in grado di ottenere una guarigione completa o di migliorare significativamente la prognosi dei pazienti con malattia in stadio precoce. Una resezione non radicale si associa ad una sopravvivenza sovrapponibile a quella dei pazienti non operati. La chirurgia non è proponibile a pazienti che, pur con una lesione polmonare limitata, presentino segni di malattia avanzata.

Tale approccio, al fine di garantire al paziente il migliore livello di cura, deve essere eseguito in centri di chirurgia toracica con elevata esperienza, ampio volume e case mix. È stato ampiamente dimostrato in letteratura come i volumi di attività chirurgica siano significativamente correlati con una riduzione della mortalità ospedaliera e della mortalità post-chirurgica. Anche la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti trattati in centri con attività chirurgica elevata risulta essere superiore di quella dei pazienti trattati in centri a bassa attività chirurgica [143]. E' stato chiaramente descritto come una attività esclusiva di chirurgia toracica e il suo volume siano i principali determinanti gli outcomes di sopravvivenza dei pazienti nelle resezioni polmonari maggiori: secondo le linee guida europee l'attività di una chirurgia toracica dovrebbe comprendere un numero di procedure chirurgiche superiore a 150 ± 50 interventi/anno [144-146]. Infine, in uno studio recente e' stato nuovamente evidenziato come, rispetto ai pazienti operati in un centro a basso volume, il rischio di mortalità ha mostrato una riduzione significativa e progressiva man mano che il numero di resezioni polmonari eseguite è aumentato da intermedio ad alto. Sono state fornite quindi ulteriori prove che il volume dei casi di resezione polmonare eseguiti influisce fortemente sulla sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con carcinoma polmonare [147]. Pertanto, nel NSCLC in stadio I, II, ed in alcuni pazienti selezionati in stadio IIIA/IIIB (T1-T3, N2 singola stazione, non-bulky, valutati nell'ambito di gruppi multidisciplinari) la terapia chirurgica va proposta ed è da eseguirsi esclusivamente presso strutture con elevato volume di attività, da parte di personale specializzato con adeguata esperienza.

I criteri di operabilità comprendono:

1. Operabilità biologica (prospettiva di radicalità in relazione allo stadio);
2. Operabilità anatomica (il minor volume di resezione possibile, atto ad ottenere la radicalità);
3. Operabilità funzionale (capacità respiratoria predetta dopo intervento radicale, che garantisca una sufficiente funzionalità respiratoria).

Viene pertanto definito:

1. Operabile: un individuo affetto da una malattia resecabile e presumibilmente in grado di tollerare il trauma chirurgico necessario;
2. Resecabile: una malattia che può essere completamente asportata mediante un intervento chirurgico;

3. Curativo: un intervento potenzialmente in grado di guarire la malattia.

Andrebbero eseguiti solo gli interventi resettivi con intento curativo, ovvero caratterizzati da:

- Exeresi del tumore con margine di tessuto sano circostante, accertato istologicamente;
- Assenza di residui neoplastici sulla rima di sezione;
- Asportazione delle stazioni linfatiche loco-regionali.

Le più frequenti complicazioni perioperatorie sono: fibrillazione atriale e altre aritmie, atelettasia, infezioni polmonari, perdite aeree prolungate, ARDS, insufficienza respiratoria, fistola bronchiale, empiema, embolia polmonare. La mortalità post-operatoria per lobectomia si attesta fra il 2 e il 5% ed è in rapporto con l'entità della resezione, le condizioni cardio-respiratorie del paziente e l'eventuale trattamento di chemioterapico di induzione. Il tasso di mortalità è maggiore per la pneumonectomia, avendo la pneumonectomia destra mortalità e morbilità precoce e tardiva superiore alla sinistra. L'età del paziente non incide significativamente sulla mortalità, ma solo sulla morbilità.

5.1.2 Operabilità funzionale

I candidati ad interventi di exeresi polmonare devono essere sempre valutati dal punto di vista cardiorespiratorio, per escludere coloro che presentino un rischio operatorio eccessivo, o che prevedibilmente non saranno autonomi dal punto di vista respiratorio nel periodo postoperatorio. In particolare, deve essere valutata la funzionalità respiratoria residua in relazione all'intervento programmato ed anche a resezioni più estese del previsto. La funzionalità polmonare viene valutata principalmente con: spirometria; test di diffusione del CO; emogasanalisi; test ergometrici; scintigrafia polmonare di perfusione (figure 1, 2).

Figura 1. Algoritmo per la valutazione cardiologica in pazienti candidati a resezione polmonare per tumore del polmone.

Modificato da: Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J. 2009; 34:17-41.

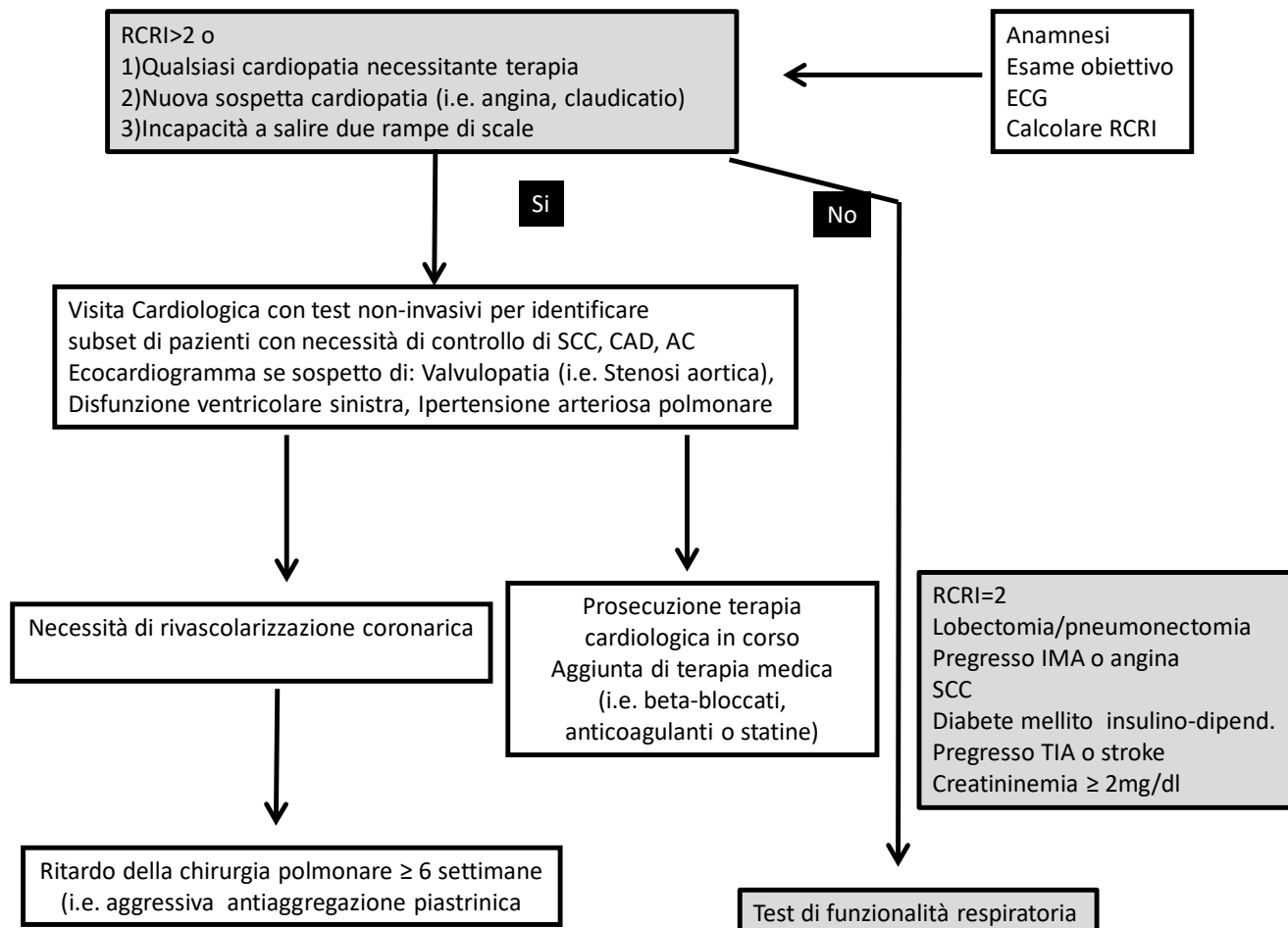
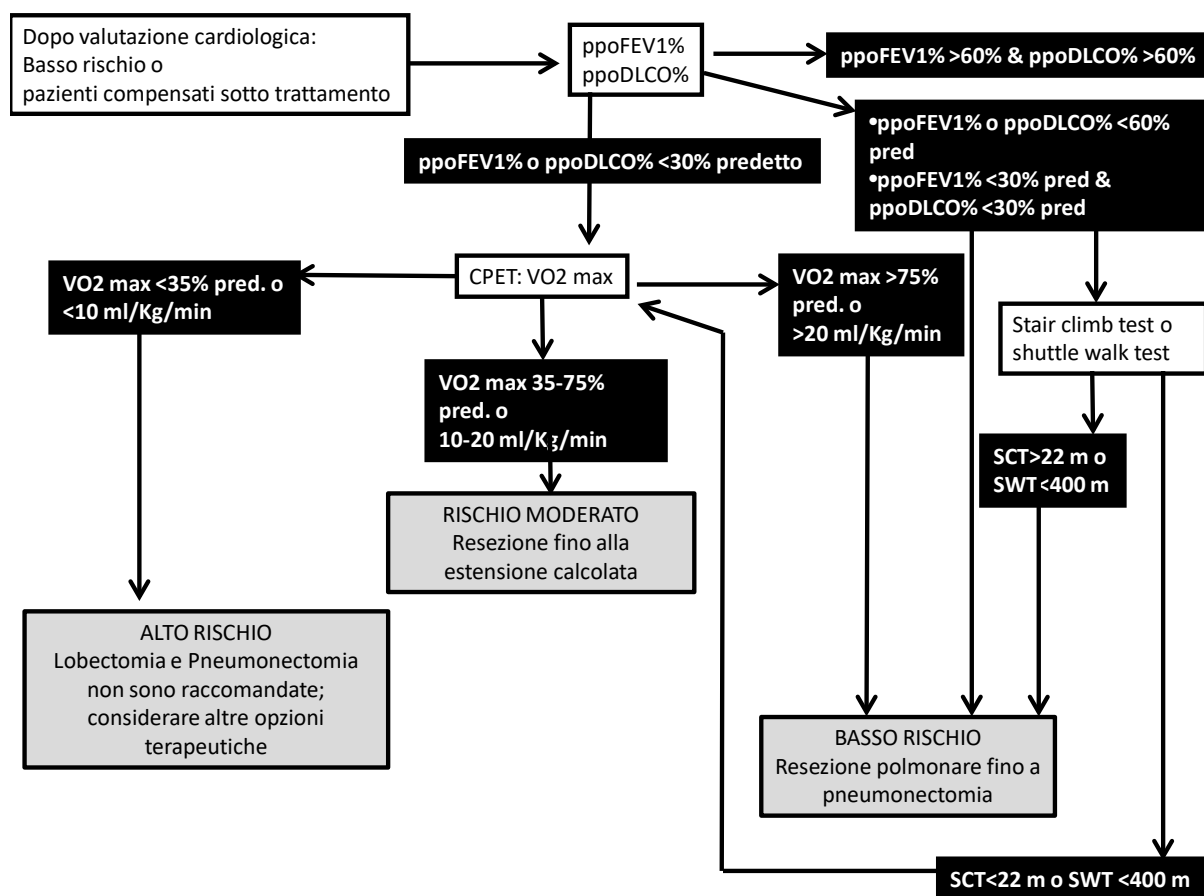


Figura 2. Algoritmo per la valutazione della riserva cardiopolmonare in pazienti candidati a resezione polmonare per tumore del polmone.

Modificato da: Brunelli A, Kim AW, Berger KI, et al *Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest. 2013;143: e166S-e190S.*



5.1.3 Opzioni chirurgiche

Un'accurata valutazione multidisciplinare rappresenta il corretto iter per qualsiasi paziente affetto da NSCLC in stadio precoce, con discussione obiettiva di tutte le diverse opzioni a disposizione e rispettive morbilità, dei potenziali risultati. La lobectomia associata a linfadenectomia ilo-mediastinica rappresenta l'approccio chirurgico standard nel tumore del polmone. La segmentectomia anatomica è accettabile unicamente per pazienti con lesioni non solide a "vetro smerigliato" (Ground Glass Opacities: GGO) o per stadi molto precoci (Tis o T1a). Infatti, le lesioni che si presentano alla TAC come GGO spesso configurano la presenza di un adenocarcinoma *in situ* o minimamente invasivo. La determinazione del profilo prognostico di questi tumori ha permesso di ipotizzare l'efficacia di trattamenti chirurgici sublobari con elevatissime percentuali di

cura [148]. Le lobectomie con procedimenti ricostruttivi mediante broncoplastica (*sleeve lobectomy*) o plastica dell'arteria polmonare sono indicate in casi selezionati e possono evitare efficacemente la pneumonectomia. Nei casi in cui la lesione non sia passibile di lobectomia o in presenza di un significativo sconfinamento trans-scissurale, è indicata la pneumonectomia, sempre se fattibile da un punto di vista funzionale. Nei pazienti con importante deficit funzionale e lesione favorevole per dimensioni, stadio e topografia, è possibile eseguire una resezione sublobare anatomica (segmentectomia tipica) associata comunque a linfadenectomia ilo-mediastinica o almeno a sampling sistematico linfonodale [149].

Dal punto di vista tecnico, nel passato decennio, sono state sviluppate procedure e tecnologie che hanno reso la chirurgia mininvasiva (video-toracoscopica o robotica) applicabile alle resezioni polmonari maggiori [150,151]. L'impiego della lobectomia in videotoracoscopia (VATS) è una valida alternativa al tradizionale approccio toracotomico. Fra i vantaggi dell'approccio robotico: la visualizzazione tridimensionale, gli strumenti articolabili e la facilità ergonomica. La lobectomia robotica evidenzia peraltro ottimi risultati sia per morbilità, che per mortalità postoperatoria. [152]. La chirurgia robotica presenta alcune limitazioni, tra cui tempi di preparazione più lunghi, maggiori costi, assenza di risposte tattili e necessità di attrezzature dedicate e formazione del personale.

Quesito 3: *Nei pazienti con NSCLC in stadio clinico I la lobectomia dovrebbe essere eseguita con approccio mini-invasivo o toracotomico?*

Una meta-analisi di trials randomizzati e non randomizzati con o scopo di valutare la sicurezza a l'efficacia della VATS lobectomia ha evidenziato, su 21 studi selezionati e 2,641 pazienti (1,391 pazienti nel braccio VATS e 1,250 pazienti nel braccio toracotomico), l'assenza di differenze statisticamente significative tra lobectomie VATS e toracotomiche in termini di perdite aeree prolungate postoperatorie ($P < 0.71$), aritmie ($P < 0.86$), polmoniti ($P < 0.09$), e mortalità ($P < 0.49$). La VATS non ha dimostrato differenze statisticamente significative nelle recidive locoregionali ($P < 0.24$), se comparata con il braccio toracotomico. Inoltre ha evidenziato un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni in pazienti sottoposti a VATS lobectomy per stadio I, rispetto all'approccio toracotomico [153]. Una propensity-matched analysis multicentrica condotta su oltre 1000 pazienti, descrive una minore incidenza di complicanze maggiori per le lobectomie VATS, rispetto a quelle toracotomiche [154]. Le recenti linee guida dell'American College of Chest Physicians

(ACCP) riportano una equivalente sopravvivenza a lungo termine, minore mortalità perioperatoria, meno complicanze, e una più breve degenza in favore della lobectomia VATS [155].

Limiti: Gli studi sono limitati dalla natura stessa (revisione di serie non-randomizzata anche se con propensity-matching). Poiché si tratta di analisi retrospettive, è possibile che la raccolta delle complicanze sia incompleta.

Bilancio beneficio/danno: Ci sono diverse implicazioni basate su queste conclusioni. In primo luogo, dovrebbero essere analizzati i fattori responsabili del vantaggio dell'approccio mini-invasivo, che andrebbero utilizzati per migliorare la sicurezza e i risultati delle procedure toracotomiche. Sebbene si possa presumere che la divaricazione costale porti ad un aumento del dolore postoperatorio, ciò non è stato dimostrato sperimentalmente. Inoltre, sebbene il dolore postoperatorio possa influenzare alcune variabili di esito, potrebbero esserci altri fattori più importanti che riguardano la minore incidenza di aritmie e la più alta percentuale di pazienti senza complicazioni.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con NSCLC in stadio clinico I un approccio mini-invasivo può essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima intenzione rispetto alla toracotomia per la lobectomia.	Positiva debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

5.2 Radioterapia

Quesito 4: *Nei pazienti affetti da Neoplasia Polmonare NSCLC T1-2N0 inoperabile per controindicazioni mediche il trattamento stereotassico è raccomandato rispetto alla semplice osservazione?*

Nei pazienti non operabili per la presenza di comorbidità clinicamente significative, controindicazioni mediche, o che rifiutano la chirurgia, e in particolare nei pazienti anziani, una valida alternativa alla chirurgia è rappresentata dalla radioterapia. In particolare, la radioterapia stereotassica (SBRT, Stereotactic Body Radiation Therapy, o SABR, Stereotactic Ablative Radiotherapy) consente di ottenere risultati migliori rispetto alla radioterapia convenzionale. La SBRT si caratterizza per la somministrazione di dosi

biologicamente molto elevate in una o poche frazioni, mediante tecniche ad alto gradiente di dose ed è in grado di ottenere percentuali di controllo di malattia elevate, in assenza di tossicità importanti.

La recente pubblicazione del CHISEL study [156] che ha comparato la SBRT alla radioterapia convenzionale in uno studio di fase III randomizzato, ha riportato riduzione della progressione locale della malattia (14% vs 33%) a vantaggio del trattamento stereotassico ed un profilo di tossicità favorevole.

Già da oltre un decennio, l'introduzione di questa tecnica è stata associata alla riduzione della percentuale di pazienti, anziani in genere, non sottoposti a nessun trattamento oncologico attivo, perché non idonei dal punto di vista internistico (dal 38% degli anni 1999-2001 al 26% degli anni 2005-2007). A questo dato si associano un aumento assoluto del 16% nell'uso della radioterapia ed il miglioramento della sopravvivenza correlato alla sempre maggior diffusione delle tecniche stereotassiche [157].

Limiti: assenza di studi randomizzati, anche se attualmente per *equipoise* sono difficilmente proponibili.

Bilancio beneficio/danno: Il rapporto è favorevole per i netti benefici in sopravvivenza e la scarsa tossicità.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC T1-2N0 inoperabile per controindicazioni mediche il trattamento stereotassico dovrebbe essere proposto come terapia di prima istanza.	Positiva debole
COI: Nessun conflitto di interessi		

In merito al paziente operabile con malattia in stadio precoce e rischio chirurgico inferiore all'1.5%, il trattamento chirurgico resta lo standard terapeutico [158]. In assenza di lavori che abbiano terminato l'arruolamento previsto, l'impiego della stereotassia non è raccomandabile al di fuori di uno studio clinico. Due dei tre studi randomizzati avviati in questo sottogruppo di pazienti sono stati infatti interrotti per scarso accrual e non hanno raggiunto il potere statistico necessario per un confronto diretto fra le due modalità terapeutiche. La pooled analysis del 2015 [159] ha riportato dati favorevoli alla stereotassia in termini di risultati clinici e tossicità, tuttavia, pur essendo la stereotassia potenziale opzione efficace in pazienti operabili, è certamente auspicabile che ulteriori studi vengano condotti e giungano a termine, così da

superare i limiti di scarsa numerosità e di breve follow-up. A tal proposito, è al momento in corso lo studio prospettico randomizzato VALOR (Veterans Affairs Lung cancer surgery Or stereotactic Radiotherapy) (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02984761), che prevede l'arruolamento di 670 pazienti con malattia operabile in stadio precoce, i cui risultati saranno disponibili nel 2027.

Nel 2018 è stata condotta una meta-analisi di studi pubblicati in letteratura e basati sul propensity score, che può essere definito come uno strumento in grado di ridurre l'influenza del bias di selezione [160]. Questo lavoro ha incluso 16 studi, per un totale di 19.882 pazienti. Nonostante il dato di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a chirurgia (lobectomia o resezioni sublobari) risulti significativamente superiore (HR 1.48, [95% CI 1.26-1.72]; $I^2 = 80.5\%$), la sopravvivenza correlata al tumore appariva sovrapponibile nei due gruppi di trattamento (HR 1.17 [95% CI 0.92-1.50]; $I^2 = 18.6\%$). Nel 15.6% dei pazienti operati veniva riscontrata positività linfonodale patologica e nell'11.4% dei pazienti è stata somministrata chemioterapia adiuvante. Al fine di interpretare la differenza tra sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza correlata al tumore (DSS), gli autori stessi confermano la necessità di dati prospettici al fine di valutare le potenziali cause di morte non correlate al cancro. Questa differenza tra OS e DSS potrebbe essere dovuta a squilibri residui nelle caratteristiche basali causati da covariate non misurate o non selezionate durante l'analisi del propensity score, oppure ad una potenza insufficiente per rilevare una differenza in DSS, o ancora alla tossicità a lungo termine. Si attendono pertanto i risultati degli studi clinici in corso nei pazienti operabili con un adeguato follow-up.

5.3 Terapia adiuvante post-chirurgica

La prognosi degli stadi iniziali del NSCLC, dopo resezione chirurgica radicale, è da correlarsi con la stadiazione patologica di malattia essendo le dimensioni del tumore ed il coinvolgimento dei linfonodi regionali ilari e mediastinici le variabili prognostiche più significative. Infatti, secondo l'ottava edizione del sistema di stadiazione TNM, la probabilità di sopravvivenza a 5 anni passa dal 90% circa per i pazienti in stadio patologico IA a circa il 60% per quelli in stadio II [161]. La diffusione metastatica a distanza rappresenta la principale causa di morte in questi pazienti, mentre la probabilità di recidiva locale interessa circa 1/3 dei pazienti radicalmente operati.

5.3.1 Chemioterapia adiuvante

Quesito 5: Nei pazienti con NSCLC radicalmente operato una chemioterapia adiuvante con combinazioni a base di cisplatino è raccomandata?

Pignon et al. nel 2008 pubblicavano la meta-analisi LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation), che includeva i dati individuali di 5 studi di fase III, che hanno randomizzato pazienti con NSCLC in stadio I-III radicalmente operati a ricevere chemioterapia a base di cisplatino *versus* sola osservazione [162]. In tale meta-analisi, venivano impiegate combinazioni chemioterapiche a base di cisplatino, per un totale di 4 cicli ed alcuni studi consentivano anche l'uso sequenziale della radioterapia adiuvante. In totale sono stati valutati 4.584 pazienti, con un follow-up mediano di 5.2 anni, essendo la sopravvivenza globale l'obiettivo primario. Questa meta-analisi riporta un hazard ratio (HR) di 0.89 (IC 95% 0.82-0.96, $P = 0.005$), che corrisponde ad un beneficio assoluto in sopravvivenza a 5 anni del 5.4%, in favore della chemioterapia adiuvante. Il beneficio varia in relazione allo stadio di malattia alla diagnosi con un HR di 1.40 (IC 95% 0.95-2.06) per lo stadio IA; 0.93 (IC 95% 0.78-1.10) per lo stadio IB; 0.83 (IC 95% 0.73-0.95) per lo stadio II e III. Anche in termini di sopravvivenza libera da malattia, la chemioterapia adiuvante è risultata superiore alla sola chirurgia con un HR di 0.84 (IC 95% 0.78-0.91, $P < 0.001$) ed un beneficio assoluto del 5.8% a 5 anni. La tossicità di grado 3-4 è stata complessivamente del 66%, con una neutropenia di grado 3 riscontrata nel 9%, e di grado 4 nel 28% dei casi. Non sono purtroppo disponibili dati relativi all'impatto della chemioterapia adiuvante sulla qualità di vita dei pazienti. Burdett et al. nel 2015 hanno pubblicato un'altra meta-analisi condotta su dati individuali di 8.447 pazienti, inclusi in 26 studi randomizzati. Questa meta-analisi ha ulteriormente confermato il vantaggio in sopravvivenza globale in favore della chemioterapia adiuvante rispetto alla sola chirurgia, con un HR di 0.86 (IC 95% 0.81-0.92, $P < 0.0001$), che si traduce in un incremento assoluto del tasso di sopravvivenza a 5 anni del 4% (incremento dal 60% al 64%) [163].

Strauss et al. nel 2008 hanno pubblicato i risultati di uno studio di fase III, in cui 344 pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato in stadio IB sono stati randomizzati a ricevere la combinazione di carboplatino e paclitaxel *versus* sola osservazione. Dopo un follow-up mediano di 74 mesi, non è stata riportata alcuna differenza in sopravvivenza tra i due bracci di trattamento, con un HR di 0.83 (IC 95% 0.64-1.08, $P = 0.12$) [164]. Tuttavia, un'analisi esploratoria dello stesso studio ha indicato un beneficio della chemioterapia

adiuvante in termini di sopravvivenza globale (HR 0.69 IC 90% 0.48-0.99, P=0.04) e di sopravvivenza libera da malattia (HR 0.69, IC 90% 0.49-0.97, P=0.03) nei pazienti in stadio IB con tumori di diametro ≥ 4 cm. In maniera simile, un'analisi di sottogruppo dello studio randomizzato JBR10 (che ha testato la combinazione di cisplatino + vinorelbina *versus* sola osservazione in pazienti in stadio IB-II) [165] ha riportato un'interazione significativa tra dimensione del tumore (cut-off di 4 cm) e beneficio della chemioterapia adiuvante in termini di sopravvivenza globale (P=0.02), nell'ambito dei pazienti in stadio IB. Sulla base di questi dati, le principali linee guida internazionali [166,167] suggeriscono di considerare la chemioterapia adiuvante nello stadio IB (VII edizione della stadiazione TNM) con tumori di dimensioni >4 cm, valutando tuttavia il rapporto rischio/beneficio di tale approccio, per singolo paziente. Per quanto riguarda la tempistica dell'inizio del trattamento adiuvante, tutti gli studi randomizzati arruolavano pazienti non oltre le 8 settimane dall'intervento. Salazar et al. nel 2017 hanno condotto uno studio osservazionale retrospettivo su 12.473 pazienti con NSCLC in stadio I-III radicalmente operati evidenziando come la chemioterapia adiuvante sia efficace, rispetto alla sola chirurgia, anche quando somministrata fino a 18 settimane dall'intervento. Gli autori concludono che per i pazienti il cui recupero dall'intervento sia particolarmente lento, ritardare la somministrazione della chemioterapia adiuvante fino a 4 mesi dopo la chirurgia non ne inficia il potenziale vantaggio [168]. Inoltre, un'interazione significativa tra performance status del paziente e beneficio della chemioterapia adiuvante in termini di sopravvivenza globale (P=0.01) e sopravvivenza libera da malattia (P=0.009) è stata riportata per gli studi inclusi nella meta-analisi LACE [162].

Alla luce di quanto riportato, le principali linee guida internazionali suggeriscono che una chemioterapia a base di cisplatino per 4 cicli di trattamento debba essere proposta a pazienti con NSCLC radicalmente operato, in stadio II-III, con performance status di 0-1, senza significative comorbidità, e che abbiano avuto una buona ripresa fisica dopo l'intervento chirurgico [166,169].

I dati di sopravvivenza relativi alle diverse fasce di età analizzate nella meta-analisi LACE hanno riportato nei 414 pazienti di età ≥ 70 anni un HR di sopravvivenza globale di 0.90 (IC 95% 0.70-1.16), con un HR per la sopravvivenza libera da eventi di 0.87 (IC 95% 0.68-1.11) [170]. Anche in questa analisi non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di tossicità (34% di tossicità di grado 3-5 nei pazienti <65 vs 41% nei pazienti >70) e gli anziani hanno ricevuto meno chemioterapia. Nel complesso, considerando i limiti

dell'evidenza (in particolare la disponibilità di soli dati ricavati da studi non dedicati ai pazienti anziani), il ruolo della chemioterapia adiuvante nei pazienti anziani resta da definirsi, anche se in casi ben selezionati tale approccio non dovrebbe essere precluso. I dati nella popolazione ≥ 75 anni sono decisamente esigui, essendo pochi i pazienti con età ≥ 70 anni inseriti negli studi clinici; per tale motivo la scelta di effettuare il trattamento in questa fascia di età deve sempre essere presa con estrema cautela [170,171].

Il ruolo di regimi chemioterapici a base di carboplatino è stato valutato nell'ambito di tre studi di fase III [164,172,173]. Accanto allo studio di Strauss et al., sopra descritto, che ha riportato l'assenza di beneficio in termini di sopravvivenza globale con la combinazione carboplatino + paclitaxel nei pazienti con NSCLC radicalmente operato in stadio IB (T2N0) [164], Ou et al. hanno pubblicato i risultati di uno studio di fase III, in cui 150 pazienti con NSCLC radicalmente operato in stadio IIIA(N2) sono stati randomizzati a un trattamento chemioterapico contenente carboplatino in combinazione con paclitaxel o vinorelbina *versus* sola osservazione. Dopo un follow-up mediano di 29 mesi, la sopravvivenza globale è risultata migliore nel braccio chemioterapia, con una mediana di 33 (95% IC 27.4-38.6) *versus* 24 (95% CI 15.8-32.2) mesi ($P = 0.037$). La mediana della sopravvivenza libera da malattia è stata di 32 (95% CI 21.3-42.7) *versus* 20 (95% CI 13.1-26.9) mesi, rispettivamente ($P = 0.02$) [174]. Entrambi gli studi, gravati da una neutropenia di grado 3-4 nel 35-40% dei casi, non hanno raggiunto il numero di pazienti pianificato e sono stati chiusi anticipatamente per il lento arruolamento. Infine, Felip et al. hanno riportato i risultati di uno studio di fase III, in cui 420 pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato in stadio IA, IB, II o T3N1 (VII edizione TNM) venivano randomizzati a chirurgia da sola o chirurgia seguita da chemioterapia a base di carboplatino e paclitaxel. Dopo un follow-up mediano di 51 mesi, non è stata osservata alcuna differenza significativa in termini di sopravvivenza globale (HR 1.01, IC 95% 0.62-1.65, $P=0.97$) e sopravvivenza libera da malattia (HR 0.96, IC 95% 0.75-1.22, $P=0.74$). Tuttavia, solo il 66% dei pazienti che sono andati incontro ad intervento chirurgico hanno poi ricevuto un trattamento chemioterapico adiuvante, per cui lo studio non aveva la potenza sufficiente a dimostrare differenze significative tra i due bracci [173].

Le combinazioni più frequentemente impiegate come terapia adiuvante negli studi inclusi nelle meta-analisi comprendono doppiette a base di cisplatino + vinorelbina, o vindesina, o vinblastina, o etoposide, oppure triplete con cisplatino + mitomicina + vindesina, o vinblastina e ifosfamide [162,163].

Analizzando le varie combinazioni, l'effetto della chemioterapia adiuvante sulla sopravvivenza globale non varia significativamente (test di interazione, $P = 0.11$) in base al farmaco somministrato in combinazione con il cisplatino [162]. Tuttavia, la sola combinazione contenente un farmaco "di terza generazione" e utilizzata come unico regime chemioterapico adiuvante in almeno due studi randomizzati [174,175] della meta-analisi LACE è rappresentata dalla doppietta cisplatino + vinorelbina. Uno studio di fase II che aveva come obiettivo primario la tollerabilità (definita come assenza di neutropenia o trombocitopenia di grado 4 per più di 7 giorni o assenza di neutropenia febbrile o di tossicità non-ematologica di grado 3 o 4 correlata alla chemioterapia) ha randomizzato 130 pazienti affetti da NSCLC (istologia non-squamosa) radicalmente operato (stadio IB, II o pT3N1, VII edizione TNM) a ricevere una combinazione di cisplatino + pemetrexed *versus* cisplatino + vinorelbina. Ad un follow-up mediano di circa 4 mesi, la tollerabilità della chemioterapia adiuvante è stata significativamente migliore per i pazienti che hanno ricevuto la combinazione cisplatino + pemetrexed rispetto a cisplatino + vinorelbina (95.5%, IC 95% 87.5-99.1 verso 75.4% IC 95% 63.1-85.2, $P=0.001$) [176]. Ad un follow-up mediano di 39 mesi, nessuna differenza è stata riscontrata tra i due regimi chemioterapici adiuvanti negli obiettivi secondari di sopravvivenza libera da recidiva (0.83 95% IC 0.31-2.17, $P=0.71$) o sopravvivenza globale (HR 0.59, IC 95% 0.16-2.1, $P=0.42$) [177]. All'American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual meeting 2019, sono stati presentati i risultati dello studio JIPANG, studio di fase III, multicentrico, condotto in Giappone, in cui 784 pazienti affetti da NSCLC (istologia non-squamosa) radicalmente operato (stadio II-III, VII edizione TNM) sono stati randomizzati a ricevere cisplatino + pemetrexed *versus* cisplatino + vinorelbina per una durata massima di 4 cicli. Lo studio ha fallito nel dimostrare un incremento significativo della sopravvivenza libera da recidiva (HR 0.98, 95% IC 0.81-1.20, $P=0.94$), e della sopravvivenza globale (HR 0.98, 95% IC 0.71-1.35, $P=0.86$), in favore di cisplatino-pemetrexed. Tuttavia, le tossicità ematologiche di grado 3 e 4 sono state meno frequenti nel braccio sperimentale (cisplatino + pemetrexed: 24.7%) rispetto a al braccio standard (cisplatino + vinorelbina: 81.8%) [178].

Nonostante il profilo di tollerabilità favorevole, in assenza di dati di superiorità in termini di efficacia clinica, la combinazione cisplatino-pemetrexed non è al momento raccomandata né rimborsata in Italia nel setting adiuvante.

Diversi studi hanno valutato la possibilità di utilizzare farmaci biologici come terapia adiuvante. In due studi di fase III erlotinib per 2 anni [179] o gefitinib per 1 anno [180] non hanno dimostrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia (erlotinib: HR 0.90, 95% IC 0.74-1.10, P=0.32; gefitinib: HR 1.28; 95% IC, 0.92-1.76; P = 0.14) o sopravvivenza globale (erlotinib: HR 1.13, 95 % IC 0.88-1.44, P=0.33; gefitinib: HR, 1.24; 95% IC, 0.90 -1.71; P = 0.18) rispetto al placebo in pazienti affetti da NSCLC radicalmente operati (stadio IB-IIIa) non selezionati per mutazioni attivanti di EGFR. In due studi randomizzati (studio di fase II EVAN [181] e studio di fase III CTONG 1104 [182]) condotti in pazienti Asiatici affetti da NSCLC radicalmente operato in stadio II-III (N1-2) e presenza di mutazione attivante di EGFR, un beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia è stato osservato con gefitinib per 2 anni (28.7 mesi versus 18.0 mesi, HR 0.60, IC 95%, 0.42-0.87, P = 0.005) [182] o erlotinib per 2 anni (percentuale di pazienti libera da malattia: 81.4%, 95% IC 69.6-93.1 versus 44.6%, 95% IC 26.9-62.4; P=0.0007) [181], rispetto ad una chemioterapia adiuvante con cisplatino-vinorelbina. All'American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual meeting 2020, l'aggiornamento dello studio CTONG 1104 non ha riportato un miglioramento significativo della sopravvivenza globale con gefitinib per 2 anni versus chemioterapia a base di cisplatino e vinorelbina (HR 0.92, 95% CI 0.62-1.36, p=0.67) [183]. Infine, uno studio di fase II condotto in pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato in stadio IIIa con mutazioni attivanti di EGFR ha riportato un miglioramento in termini di sopravvivenza libera da malattia (HR=0.37; 95 % IC 0.16-0.85; P = 0.014), in assenza di beneficio in sopravvivenza globale con gefitinib per 6 mesi *versus* la sola osservazione [184]. Un secondo studio di fase II in pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato (stadio IB-II-IIIa) e mutazione attivante del gene EGFR non ha riportato un incremento significativo nella percentuale di pazienti liberi da malattia (90.5% vs 66.7%, P=0.06) a favore di un trattamento con icotinib per 4-8 mesi *versus* la sola osservazione dopo chemioterapia adiuvante a base di platino [185]. Per quanto riguarda gli inibitori tirosin kinasici di III generazione, lo studio di fase III ADAURA recentemente presentato all'American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual meeting 2020, condotto in pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato allo stadio IB-IIIa e con mutazione attivante di EGFR, ha documentato un vantaggio significativo in sopravvivenza libera da recidiva a favore di un trattamento con osimertinib per 3 anni *versus* la sola osservazione (HR 0.21, 95% CI 0.16-0.28; p<0.0001). I dati di

sopravvivenza globale dello studio ADAURA non sono ancora maturi, e la percentuale di maturità stessa dei dati in sopravvivenza libera da recidiva è 29%. Inoltre, nello studio ADAURA, il trattamento con osimertinib non è stato confrontato con la chemioterapia adiuvante e solo il 55% dei pazienti arruolati hanno ricevuto chemioterapia adiuvante a base di platino [186].

Complessivamente, i risultati di questi studi suggeriscono che, anche negli stadi precoci, il trattamento adiuvante con farmaci inibitori tirosino-chinasici di EGFR potrebbe essere efficace esclusivamente in quei pazienti il cui tumore esprime una mutazione attivante il gene EGFR, ed ad integrazione (più che in sostituzione) del trattamento chemioterapico adiuvante. Tuttavia, in mancanza di dati maturi di efficacia in termini di sopravvivenza globale, allo stato attuale, i farmaci a bersaglio molecolare non possono essere raccomandati nel trattamento adiuvante del NSCLC in stadio precoce al di fuori degli studi clinici.

Limiti: Complessivamente per la raccomandazione sul ruolo della chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino nei pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato in stadio II-IIIa, la qualità dell'evidenza è stata reputata alta. Infatti, la metanalisi LACE ha incluso studi a basso rischio di bias (il performance bias, dovuto all'assenza di blinding, non influenza l'outcome primario di sopravvivenza globale). Inoltre, non sono stati rilevati limiti per quanto riguarda la precisione (numero di pazienti elevato), la directness e la consistency (risultati concordanti tra metanalisi LACE [162] e altre metanalisi come quella di Burdett et al. [163]).

Per quanto riguarda la raccomandazione sul ruolo della chemioterapia adiuvante nello stadio I, la qualità delle evidenze è stata valutata moderata, per la scarsa precisione (ridotto numero di pazienti ed ampi intervalli di confidenza) e la bassa consistenza dei risultati (dati discordanti tra metanalisi LACE [162] e metanalisi di Burdett et al [163]).

In merito alla raccomandazione sul ruolo della chemioterapia adiuvante per tumori in stadio II con dimensione >4 cm la qualità dell'evidenza è stata valutata moderata per il rischio di imprecisione dovuto al ridotto numero di pazienti e il rischio di bias dovuto al fatto che in molti studi i risultati sullo stadio II sono stati ottenuti da analisi per sottogruppi non pianificate.

In maniera simile, anche per la raccomandazione sul ruolo della chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino nei pazienti anziani (età 70-75 anni), la qualità dell'evidenza è stata valutata come moderata a causa del ridotto numero di pazienti inclusi negli studi clinici (imprecisione).

La qualità dell'evidenza in merito alla raccomandazione sulla chemioterapia a base di carboplatino nella NSCLC radicalmente operato con stadio II-IIIa è stata giudicata moderata per il rischio di bias di selezione o la bassa potenza statistica di alcuni studi (Ou et al. [172] ad esempio è stato chiuso prematuramente).

Per quanto riguarda la raccomandazione sull'uso della chemioterapia adiuvante con cisplatino e vinorelbina in pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato allo stadio II-IIIa la qualità dell'evidenza è stata valutata alta, per il basso rischio di bias e la buona precisione, consistenza e directness degli studi che hanno valutato il quesito (Winton et al. [174]; Douillard et al. [175]).

In merito alla raccomandazione sul ruolo degli inibitori di EGFR come trattamento adiuvante nei pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato allo stadio II-IIIa, la qualità dell'evidenza è stata considerata moderata a causa dell'alto rischio di bias di alcuni studi (ad esempio il detection bias per l'assenza di dati maturi su outcome secondari come la sopravvivenza globale nello studio ADAURA [186], o il performance bias dovuto all'assenza di blinding nello studio CTONG 1104 [183]).

Bilancio beneficio/danno: Complessivamente il rapporto è stato valutato a favore del trattamento chemioterapico adiuvante a base di cisplatino per gli stadi II-IIIa e per i pazienti di età <75 anni. Per lo stadio I, il rapporto è a favore dell'osservazione, mentre per la popolazione di età >75 anni i dati sono esigui.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nei pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato in stadio II-IIIa e ben selezionati (buon performance status, senza patologie concomitanti maggiori, con una buona e rapida ripresa post-operatoria) la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	Positiva forte
Moderata	Nei pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato allo stadio I la chemioterapia adiuvante non deve essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.	Negativa forte
Moderata	Nei pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato allo	Positiva debole

	stadio IIA (T>4 cm) ben selezionati (buon performance status, senza patologie concomitanti maggiori, con una buona e rapida ripresa post-operatoria) la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione a seconda del rischio/beneficio valutato per singolo paziente.	
Moderata	Nei pazienti anziani (età 70-75 anni) affetti da NSCLC allo stadio II-IIIa radicalmente operato e ben selezionati (buon performance status, senza patologie concomitanti maggiori, con una buona e rapida ripresa post-operatoria), la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	Positiva debole
Moderata	Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio II-IIIa radicalmente operato, la chemioterapia adiuvante con regimi a base di carboplatino non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.	Negativa debole
Alta	Nei pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato allo stadio II-IIIa ben selezionati (buon performance status, senza patologie concomitanti maggiori, con una buona e rapida ripresa post-operatoria) la chemioterapia adiuvante con cisplatino e vinorelbina può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione. Tuttavia, se motivi correlati al paziente o alla struttura precludono l'uso di questa combinazione, qualsiasi regime a base di cisplatino con cui il medico abbia familiarità può essere utilizzabile.	Positiva debole
Moderata	Nei pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato allo stadio II-IIIa e mutazione attivante di EGFR il trattamento con inibitori di EGFR non dovrebbe essere presa in considerazione come terapia adiuvante al di fuori degli studi clinici.	Negativa debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

5.3.2 Radioterapia adiuvante

Quesito 6: Nei pazienti con NSCLC in stadio I-II radicalmente operato una radioterapia post-operatoria è raccomandata rispetto alla semplice osservazione?

I dati ad oggi disponibili per valutare il ruolo della radioterapia adiuvante negli stadi I-II radicalmente operati provengono da meta-analisi costantemente aggiornate, di cui la prima veniva pubblicata nel 1998 [187] e la più recente nel 2016 [188]. Gli studi eleggibili includevano pazienti radicalmente operati per NSCLC in stadio patologico I-III (compresi quindi pazienti pN2, la cui analisi non riguarda il presente paragrafo), sottoposti o meno a radioterapia adiuvante.

La meta-analisi Cochrane 2016 ha inizialmente identificato 14 studi, tuttavia i dati individuali dei pazienti sono stati resi disponibili solo per 11 di questi trials (ricerca degli studi aggiornata al 8 luglio 2016) e l'analisi finale è stata condotta su 2343 pazienti. Sono stati analizzati i dati dell'88% dei partecipanti agli studi selezionati. Gli outcomes analizzati comprendono la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da recidiva, la sopravvivenza libera da recidiva locale e a distanza.

I risultati hanno confermato i dati delle meta-analisi precedenti, riportando un peggioramento della sopravvivenza nei pazienti trattati con radioterapia adiuvante, con un HR di 1.18 (95% CI 1.07 to 1.31), ovvero un aumento del rischio di morte pari al 18%. Tale dato si traduce in un effetto detrimentalmente del 5% a due anni (95% CI 2%-9%) nei pazienti trattati con radioterapia, riducendo la sopravvivenza globale dal 58% al 53%. L'HR complessivo relativo alla sopravvivenza libera da recidiva, pari a 1,10 (IC 95% 0,99 a 1,21), suggerisce un effetto potenzialmente negativo della radioterapia post-operatoria (PORT) (P = 0,07). L'analisi della sopravvivenza libera da recidiva locale-regionale e a distanza evidenzia un beneficio a favore della sola chirurgia (HR di 1,12 (IC 95% da 1,01 a 1,24); HR di 1,13 (IC 95%) 1,02-1,24, rispettivamente).

Il dato che sorprende maggiormente riguarda la sopravvivenza libera da recidiva loco-regionale. Come gli autori stessi suggeriscono, il numero di recidive loco-regionali è minore nei pazienti trattati con PORT. Tuttavia, essendo l'evento morte quello che maggiormente rappresenta gli eventi osservati, i risultati finali sono in gran parte attribuibili alla sopravvivenza. Ciò suggerisce che la radioterapia riduce gli eventi di recidiva e che l'aumento del rischio di morte potrebbe essere attribuibile ad altri meccanismi. A differenza delle meta-analisi precedenti, in cui la PORT risultava più dannosa negli stadi precoci e nei pazienti con minor interessamento linfonodale, in quest'ultimo lavoro, in cui l'analisi è stata condotta dopo aggiornamento del TNM, questa osservazione perde di significatività. Anche gli autori del lavoro suggeriscono peraltro che, nonostante l'inclusione di un numero maggiore di lavori, la nuova metodologia applicata ha comportato l'esclusione di trial dedicati ad uno stadio specifico, con conseguente limitazione nel potere di rilevazione di tali differenze.

Limiti: Il limite principale di tali meta-analisi riguarda la trasferibilità dei risultati ottenuti a causa dell'inclusione di studi prevalentemente molto datati, condotti con differenti dosi totali, schemi di frazionamento

radio-biologicamente non ottimali, utilizzo di apparecchiature tecnicamente non idonee all'irradiazione toracica, volumi di trattamento e planning radioterapico non congrui.

Bilancio beneficio/danno: Questi studi, sebbene con le suddette limitazioni, evidenziano un effetto detrimentalmente della radioterapia post-operatoria sulla sopravvivenza globale dei pazienti affetti da NSCLC in stadio I-II radicalmente operati. Per queste ragioni il rapporto beneficio/danno appare sfavorevole.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio I-II radicalmente operato la radioterapia post-operatoria non deve essere presa in considerazione come opzione terapeutica.	Negativa forte
COI: nessun conflitto dichiarato		

6. Follow-up dopo terapia primaria

La sopravvivenza globale a 5 anni dopo chirurgia radicale nello stadio I patologico è del 60-80%, nello stadio II del 40-60%, mentre nello stadio III è del 20-40% [189]. La cinetica delle riprese di malattia presenta un picco intorno al nono mese dopo l'intervento e due picchi successivi alla fine del secondo e del quarto anno [190]. Sebbene si stimi un rischio di ricaduta tra 6% e 10% per persona/anno nei primi 4 anni dopo chirurgia e 2% dopo il 4 anno [191], alcuni dati suggeriscono che il rischio di ricaduta dopo il quinto anno persiste ed è stimabile tra il 3,5% e il 15% [192]. Il pattern di ricaduta si diversifica a seconda del tempo, con ricadute locali nei primi due anni e con un tasso di ricadute a distanza che aumenta dopo il terzo anno dalla fine del trattamento primario [193].

6.1 Imaging

La sorveglianza con imaging dopo trattamento curativo è utile solo se l'individuazione di una recidiva locale o metastatica o di un tumore primitivo metacrono sia suscettibile di trattamento attivo. I dati disponibili a favore dell'imaging TC periodico sono non conclusivi. Tuttavia, appare ragionevole suggerire l'esecuzione periodica di una TC torace con mdc per i pazienti potenzialmente suscettibili di un successivo trattamento attivo. Il grado di raccomandazione è basso e, in caso di controindicazioni o nei pazienti *unfit*/anziani o comunque non suscettibili a successivi trattamenti attivi, tale esame può essere

sostituito con una TC torace senza mdc o con una semplice radiografia del torace. La frequenza suggerita dell'imaging è semestrale nei primi due anni e annuale successivamente. Dopo i primi due anni la TC può essere eseguita senza mezzo di contrasto, in assenza di lesioni dubbie o sospette.

Vi sono popolazioni di pazienti selezionate, per le quali una sorveglianza broncoscopica potrebbe essere utile: queste includono i pazienti con neoplasie centrali, visibili alla broncoscopia diagnostica, i pazienti con alto rischio di recidiva del moncone (margini chirurgici < 1 cm) e i pazienti con sedi bronchiali di displasia o carcinoma in situ. In questi pazienti la percentuale di recidive asintomatiche del moncone evidenziabili con una broncoscopia eseguita ad un anno dall'intervento è dell'ordine del 4% [194]. Sebbene non siano disponibili dati relativi al vantaggio in sopravvivenza, l'esecuzione di una broncoscopia ad un anno dall'intervento in questo gruppo di pazienti può essere consigliata.

Al congresso ESMO (European Society of Medical Oncology) del 2017 sono stati presentati i risultati di uno studio randomizzato di fase 3 (IFCT-0302) che confrontava 2 diverse modalità di follow-up in pazienti radicalmente operati per NSCLC stadio IIIA (IV edizione TNM) [195]. I pazienti venivano randomizzati ad un follow-up definito "minimale", che consisteva in visite cliniche e radiografie del torace semestrali per i primi 2 anni ed in seguito annualmente, fino al quinto anno dalla chirurgia, ed un follow-up "massimale", che prevedeva visite cliniche e TC torace/addome con mdc anche in questo caso semestrali per i primi 2 anni ed in seguito annuali fino al quinto anno. In caso di carcinomi squamosi o a grandi cellule, il follow-up "massimale" prevedeva anche l'esecuzione di un esame broncoscopico insieme alla TC. L'obiettivo primario dello studio era quello di dimostrare un aumento significativo nella sopravvivenza in presenza di follow-up "massimale", mentre la sopravvivenza libera da malattia era tra gli obiettivi secondari. Tra gennaio 2005 e novembre 2012, 1775 pazienti sono stati randomizzati ad un follow-up "massimale" (N = 887) o "minimale" (N = 888). La maggior parte dei pazienti arruolati aveva uno stadio clinico I-II (82% in ciascun braccio). I risultati non hanno dimostrato nessuna differenza in sopravvivenza mediana tra il follow-up "massimale" e quello "minimale" (123.6 mesi *versus* 99.7 mesi; HR=0.94, IC 95% 0.81-1.08; *P* = 0.37), mentre vi era un *trend* verso una sopravvivenza libera da malattia significativamente peggiore per il braccio "massimale" rispetto a quello "minimale" (59.2 mesi *versus* non raggiunta; HR=1.13 IC 95% 0.99-1.30; *P* = 0.07). Un'analisi esploratoria a partire dai 2 anni dalla

chirurgia non ha visto nessuna differenza in sopravvivenza nei pazienti che avevano recidivato entro 2 anni, mentre una differenza significativa in sopravvivenza a favore del follow-up “massimale” era evidente nei pazienti che non avevano recidivato a 2 anni, fatto che, secondo gli autori, era dovuto ad una maggiore capacità da parte della TC di diagnosticare tumori secondi primitivi (più frequenti a partire dai 2 anni dall'intervento) potenzialmente suscettibili di un trattamento curativo locale se rilevati in fase precoce. Attualmente, in assenza di dati definitivi con un più lungo follow-up, e in accordo con altre linee guida internazionali [196], un follow-up con TC dopo trattamento primario rimane l'opzione raccomandata.

6.2 Survivorship care

Dopo il termine del trattamento primario, specie se questo include la radioterapia e/o la chemioterapia, si raccomanda uno stretto controllo clinico del paziente fino alla remissione delle tossicità acute.

Non sono disponibili studi controllati relativi all'utilizzo della spirometria per la valutazione del danno funzionale indotto dai trattamenti. Tuttavia, alcune linee guida suggeriscono l'esecuzione di una spirometria completa con la valutazione della diffusione del CO a distanza di 4-8 settimane dal termine del trattamento primario.

I pazienti trattati con radioterapia come parte della strategia terapeutica hanno una incidenza di tossicità tardive dell'ordine del 25-40% [197]. Nella maggior parte dei casi, i reperti sono prevalentemente radiologici, in termini di vari quadri di pneumopatia post-attinica (polmonite in fase acuta, fibrosi in fase cronica, talvolta con aspetto “mass-like” o “scar-like”), senza una sintomatologia clinica significativa. Molto rare sono le complicanze tardive a livello esofageo.

L'imaging del torace, ed in particolare la TC, rappresenta l'indagine più adeguata per la valutazione iniziale delle problematiche respiratorie. Ad oggi non sono disponibili studi che consentano di fornire raccomandazioni sull'esecuzione di esami nei pazienti asintomatici. Si consiglia pertanto di utilizzare la visita periodica come strumento per indicare successivi accertamenti.

L'incidenza di secondi tumori polmonari è di circa 2% l'anno ed è identica dopo trattamento chirurgico o SBRT [198]. Hanno incidenza aumentata le neoplasie del distretto cervico-cefalico, della vescica e dell'esofago, le quali condividono con le neoplasie polmonari l'abitudine al fumo come fattore di rischio principale. Non ci sono studi di confronto tra diverse strategie di screening e prevenzione delle seconde neoplasie e non sono pertanto suggeriti esami routinari.

La misura preventiva più efficace per prevenire i secondi tumori polmonari e i tumori primitivi di altre sedi fumo-correlati è l'astensione dal fumo. Dovrebbe quindi essere messa in atto ogni strategia possibile per incoraggiare la cessazione e suggerire gli strumenti più efficaci per l'interruzione del fumo [199]. Anche l'adozione di stili di vita salutari (dieta equilibrata e attività fisica) dovrebbe essere caldamente proposta.

Va inoltre suggerita la vaccinazione anti-influenzale annuale e la vaccinazione anti-pneumococcica come prevenzione del rischio di complicanze.

6.3 Durata del follow-up

Non vi sono dati relativi all'efficacia della prosecuzione della sorveglianza TC oltre il 5° anno dal trattamento primario. Alcune linee guida suggeriscono un comportamento simile a quello utilizzato per lo screening radiologico, considerando il livello di rischio non dissimile rispetto a quello della popolazione inserita negli studi di screening. Altre linee guida invece non ritengono ci sia un'evidenza sufficiente che i benefici della prosecuzione di un follow-up TC oltre il quinto anno superino i rischi (in particolare esposizione prolungata alle radiazioni e procedure diagnostiche per falsi positivi). Si ritiene quindi di suggerire l'interruzione del follow-up radiologico al quinto anno. Qualora, nel singolo centro o per pazienti a rischio si decida di proseguire il follow-up con la TC, si consiglia l'utilizzo della TC a bassa dose senza mdc.

6.4 Organizzazione

La durata del periodo di follow-up specialistico può essere variabile a seconda delle condizioni del paziente e di specifici accordi tra specialisti e medici di assistenza primaria. Nella maggior parte delle

situazioni si ritiene che possa essere limitato ai primi cinque anni successivi al trattamento primario. Si consiglia, in ogni caso, che ciascun centro stabilisca la durata del follow-up specialistico e che, a seguire, il paziente possa eseguire i controlli richiesti seguito dal proprio medico curante.

Si raccomanda, infine, che ogni centro definisca modalità agevoli di rientro nel circuito specialistico in caso di sospetta o accertata ripresa di malattia.

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza SIGN	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Dopo il termine del trattamento primario, specie se questo include la radioterapia e/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
TC torace con m.d.c.	Ogni 6 mesi nei primi due anni e annuale successivamente, fino al 5° anno. Dopo i primi due anni la TC può essere eseguita senza mdc. Nei pazienti <i>unfit</i> , anziani o comunque non suscettibili di successivi trattamenti attivi può essere sostituita con una TC torace senza mdc.	3	Positiva debole
Broncoscopia	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
Spirometria completa con valutazione della diffusione del CO	A 4-8 settimane dal termine del trattamento primario.	4	Positiva debole
Survivorship care	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 mdc.	1	Positiva forte
Procedure non raccomandate	In assenza di indicazioni cliniche i seguenti esami sono "sconsigliati": PET/TC con FDG, ecografia addominale, ecocardiografia, imaging del sistema nervoso centrale; CEA o altri marcatori	4	Positiva forte

7. Trattamento della malattia localmente avanzata

La complessità della gestione delle neoplasie localmente avanzate e l'esigenza di trattamenti multimodali richiede che questi casi siano gestiti in tutte le fasi decisionali terapeutiche da un gruppo multidisciplinare e, ove possibile, anche nell'ambito di sperimentazioni cliniche.

Nella valutazione accurata del paziente con neoplasia in stadio localmente avanzato in un contesto di multidisciplinarietà vanno compresi: valutazione delle condizioni cliniche generali, dell'estensione della malattia (IIIA *versus* IIIB o IIIC), della presenza di alterazioni molecolari target (stadio IIIB, N3 o IIIC), della funzionalità respiratoria, dei parametri dosimetrici radioterapici in termini di predizione di tossicità polmonare (V20, *mean lung dose*) ed esofagea. Va inoltre fornita al paziente una esauriente informazione in merito ai benefici e al profilo di tollerabilità delle diverse opzioni terapeutiche.

7.1 Malattia localmente avanzata resecabile

7.1.1 Terapia chirurgica

Le possibilità della terapia chirurgica nella malattia localmente avanzata dipendono dall'entità di estensione del tumore primario, dal livello di interessamento linfonodale e dal grado di risposta ad eventuali terapie di induzione

Gli stadi IIIA-IIIB rappresentano un gruppo eterogeneo, poiché comprendono scenari clinici profondamente diversi tra loro sia in termini prognostici che terapeutici: IIIA (T3-T4, N1; T1-T2, N2); IIIB (T3-T4, N2; T1-T2, N3). Infatti, se il trattamento della maggioranza di pazienti con malattia N1 può essere assimilato a quello degli stadi precoci, e il trattamento della maggioranza dei pazienti con malattia N3 può essere assimilato a quello dello stadio IIIC, la gestione della malattia N2 risulta certamente più complessa e variegata. In questo caso infatti, la prognosi è diversa se la colonizzazione linfonodale interessa un solo linfonodo in una singola stazione "favorevole" (R4,5), se sono interessate più stazioni o se la diffusione linfonodale è extranodale o "bulky".

In particolare, i pazienti con malattia cN2 resecabile sono quelli con T1-T3 e un interessamento metastatico di una singola stazione mediastinica in sede favorevole, non "bulky". Per definire questa condizione è necessaria una conferma patologica invasiva preoperatoria e uno staging patologico negativo sulle altre stazioni del mediastino. In queste condizioni sono ammesse diverse opzioni:

- Chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante;
- Chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia;
- Chemio-radioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia.

Le diverse opzioni terapeutiche devono sempre essere valutate nell'ambito di un gruppo multidisciplinare esperto, con l'obiettivo di individuare la strategia più adeguata per ciascun paziente.

Nei pazienti con malattia cN2 non resecabile per interessamento di multiple stazioni linfonodali, è indicato in prima istanza un trattamento combinato di chemio-radioterapia a dosi radicali, condiviso in un ambito multidisciplinare (vedi paragrafo 7.2). In casi molto selezionati, il downstaging clinico-radiologico ottenuto con le terapie di induzione (chemioterapia o chemio-radioterapia) e documentato con esame cito-istologico può consentire un'indicazione chirurgica, che tuttavia va sempre condivisa in ambito multidisciplinare.

L'efficacia del trattamento chirurgico rispetto al trattamento radioterapico in pazienti in stadio IIIAN2, in risposta dopo chemioterapia d'induzione, è stata valutata in uno studio promosso dall'EORTC, per meglio definire il migliore approccio locoregionale in questo setting [200]. La chirurgia non ha determinato un beneficio significativo in termini di sopravvivenza a 5 anni rispetto alla radioterapia.

Nello studio ESPATUE, 161 pazienti in stadio IIIAN2, dopo un complesso protocollo chemioterapico di induzione venivano randomizzati a ricevere un trattamento chirurgico o un boost di radio-chemioterapia concomitante. Tra i due gruppi non sono state riportate differenze significative in termini di PFS e OS a 5 anni [201].

Tra le limitazioni maggiori di entrambi gli studi va segnalata l'eterogeneità clinica dei pazienti arruolati all'interno dello stadio IIIA/N2, che non permette di trarre conclusioni univoche nei diversi sottogruppi analizzati. Sebbene non sembrano emergere differenze significative in termini di efficacia tra le diverse strategie di trattamento (chirurgia *versus* radioterapia), tuttavia la pneumonectomia, soprattutto destra, dopo terapia di induzione è comunque gravata da una rilevante morbilità e mortalità. Pertanto, nei casi in cui non fosse possibile effettuare una lobectomia, è consigliato fare seguire alla chemioterapia d'induzione una radioterapia a scopo curativo.

7.1.2 Chemioterapia neoadiuvante

Il NSCLC Meta-analysis Collaborative Group pubblicava nel 2014 i risultati di una meta-analisi su dati individuali (2.385 pazienti), condotta su 15 studi randomizzati, che confrontavano una chemioterapia preoperatoria a base di platino versus osservazione clinica in pazienti con NSCLC in stadio I-IIIa candidati a resezione chirurgica [202]. L'obiettivo primario era la sopravvivenza globale, per la quale veniva osservato un incremento statisticamente significativo in favore del trattamento chemioterapico neoadiuvante (HR 0.87, 95% CI 0.78-0.96; $P = 0.007$), con una riduzione del rischio di morte del 13%, che si traduce in un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni del 5% (dal 40% al 45%). Tale differenza in sopravvivenza è stata confermata in tutte le analisi di sottogruppo pre-pianificate, sia per le caratteristiche dei singoli studi che dei pazienti inseriti. Il vantaggio per la chemioterapia neoadiuvante è stato riportato anche per la sopravvivenza libera da recidiva (HR 0.85, CI 95% 0.76-0.94; $P = 0.002$), e per il tempo alla recidiva a distanza (HR 0.69, CI 95% 0.58-0.82; $P < 0.0001$), mentre il vantaggio in termini di tempo alla recidiva loco-regionale non ha raggiunto la significatività statistica (HR 0.88, 95% CI 0.73-1.07; $P = 0.20$).

Nonostante la chemioterapia neoadiuvante non rappresenti attualmente la strategia di prima scelta nei pazienti con NSCLC reseccabile in stadio I-IIIa (N1), rimane invece un'opzione terapeutica valida nei pazienti con malattia in stadio IIIa-IIIb (cN2), e deve essere sempre valutata nell'ambito di strategie di trattamento multimodali da parte di un gruppo multidisciplinare.

7.1.3 Chemio-radioterapia neoadiuvante

L'approccio chemio-radioterapico neoadiuvante trova le sue ragioni in particolare nella ricerca del downstaging clinico pre-chirurgico e soprattutto con l'intento di incrementare la risposta patologica, intesa sia come clearance linfonodale, che come risposta patologica completa. In questo ambito uno degli studi di riferimento è quello dell'Intergroup Trial 0139, di fase III randomizzato di confronto tra la chemio-radioterapia concomitante definitiva *versus* chemio-radioterapia d'induzione, seguita da chirurgia [203]. Pur a fronte di una sopravvivenza globale non diversa, i dati mostrano chiaramente che nei pazienti sottoposti a lobectomia polmonare il vantaggio in sopravvivenza in favore della strategia trimodale rispetto alla chemio-radio definitiva è significativo (OS mediana: 34 mesi *versus* 22 mesi). Tale beneficio non si riscontra invece

nel gruppo trattato con pneumonectomia (OS mediana: 19 mesi), sottolineando quindi la necessità di una corretta selezione del paziente da candidare al trattamento trimodale. Qualora invece la radioterapia venga utilizzata in modalità sequenziale rispetto alla chemioterapia nella strategia di induzione, come nel lavoro del SAKK group, non si osserva alcun beneficio in termini di sopravvivenza dalla strategia trimodale rispetto all'approccio standard chemioterapia d'induzione-chirurgia [204]. La risposta patologica completa e la clearance linfonodale (pN0) si attestano negli studi randomizzati citati tra il 15%-33% e tra il 25%-46%, rispettivamente. Studi più recenti che utilizzano dosi totali e frazionamento intensificati riportano dati mediani di risposta patologica completa del 44% (25-68%) e pN0 del 70% (63-82%) [205-210]. Il ruolo della risposta patologica come end-point surrogato della sopravvivenza è ancora argomento di discussione in ambito scientifico, perché, pur esistendo proposte di utilizzo di tale endpoint [211], non ne è stata ancora formalmente dimostrata la correlazione. Nei pazienti con malattia in stadio IIIA-IIIIB (cN2), un trattamento combinato di chemio-radioterapia d'induzione a dosi radicali seguito da chirurgia rappresenta un'opzione terapeutica valida e deve essere sempre valutata nell'ambito di un gruppo multidisciplinare.

7.1.4 Radioterapia post-operatoria

Nei pazienti in cui la diagnosi del coinvolgimento neoplastico dei linfonodi mediastinici emerge in fase post-operatoria (pN2), è necessario procedere alla valutazione del trattamento radioterapico adiuvante. La PORT metanalisi (Post-Operative Radio-Therapy) del 1998, pur dimostrando nei pazienti radicalmente resecati in stadio I-II un effetto negativo sulla sopravvivenza, non chiarisce l'esistenza di un beneficio clinico nei pazienti in stadio III [212]. Sebbene siano giustificate alcune critiche metodologiche che riguardano tale metanalisi (inclusione di studi prevalentemente molto datati, condotti con differenti dosi totali, schemi di frazionamento radio-biologicamente non ottimali, utilizzo di apparecchiature tecnicamente non idonee all'irradiazione toracica, volumi di trattamento e planning radioterapico non congrui) ad oggi non esiste evidenza scientifica randomizzata a favore di un trattamento radioterapico adiuvante. In ogni caso, il trattamento deve oggi prevedere la somministrazione di una dose totale compresa tra i 50-54 Gy, con frazionamento convenzionale (1.8-2 Gy/die), a un volume bersaglio rappresentato dalle stazioni linfonodali ilo-mediastiniche coinvolte dalla malattia, dalla trancia di sezione considerando sempre l'ilo e la stazione

sottocarenale [213]. L'impiego di tecniche radioterapiche sempre più conformate consente di minimizzare il rischio di complicanze acute e tardive, sia di tipo respiratorio, che a carico degli altri organi a rischio, come il cuore e l'esofago.

Nel 2014 una metanalisi basata su dati di letteratura ha valutato l'impatto della PORT sulla sopravvivenza e sulla ripresa locale di malattia in 2.387 pazienti radicalmente operati in stadio IIIA-N2 arruolati in 11 studi randomizzati [214]. La PORT ha ridotto il rischio di ripresa locale di malattia ed il miglioramento in sopravvivenza è stato riportato quando la radioterapia è stata somministrata mediante acceleratore lineare (relative risk [RR] 0.76, 95% CI 0.61-0.95; $P = 0.02$). Nel 2016 una ulteriore metanalisi ha valutato 16 studi randomizzati per un totale di 3.278 pazienti in stadio IIIA-N2 radicalmente operati [215]. I dati confermano un vantaggio in favore della PORT in termini di sopravvivenza con un beneficio assoluto a 5 anni dell'8% (HR 0.73, 95% CI 0.58-0.92; $p = 0.008$), con una migliore sopravvivenza libera da malattia (HR 0.70, 95% CI 0.60-0.83; $p < 0.0001$) e da recidiva loco-regionale (HR 0.37, 95% CI 0.24-0.58; $p < 0.0001$).

Anche una metanalisi più recente pubblicata nel 2019 conferma che la PORT aumenta la sopravvivenza [HR = 0.85; 95% confidence interval (CI): 0.79-0.92] e la sopravvivenza libera da malattia (HR = 0.57; 95% CI: 0.38-0.85) nei pazienti con stazioni linfonodali multiple coinvolte dalla malattia, dato non evidente invece per i pazienti con coinvolgimento di singola stazione N2 [216]. Certamente queste metanalisi presentano delle limitazioni rappresentate dall'assenza di dati relativi alla tossicità e qualità di vita dei pazienti, dal non essere state condotte sulla base di dati individuali e dall'aver incluso talvolta studi che non prevedevano una PET di stadiazione. Tuttavia, i risultati prodotti suggeriscono il beneficio della radioterapia post-operatoria nello stadio III pN2.

All' ESMO 2020 sono stati presentati per la prima volta i risultati del LungART trial (NCT00410683), studio europeo prospettico randomizzato volto a valutare l'utilità della radioterapia adiuvante nei pazienti sottoposti a resezione chirurgica radicale con riscontro patologico di coinvolgimento delle stazioni linfonodali mediastiniche (pN2) [217]. Lo studio, in seguito a un ridimensionamento del campione e degli obiettivi, ha arruolato 501 pazienti, dimostrando una DFS a tre anni del 43.8% nel braccio di controllo e di 47.1% nel braccio sperimentale, con una riduzione non-significativa delle recidive mediastiniche, dal 46.1% al 25%. La sopravvivenza a tre anni è pari al 68.5% nel gruppo di controllo e del 66.5% nel gruppo PORT. Il

dato che sembra condizionare maggiormente l'assenza di vantaggio in DFS e OS è rappresentato dalla safety del trattamento. Lo studio ha infatti riportato tassi di complicanze principalmente cardio-polmonari superiori nel braccio sperimentale (16.2% vs 2%) così come un aumento delle tossicità G3-G4 (23.7% vs 15%), con un tasso di decessi pari al 5.3% nel braccio di controllo ed al 14.6% nel braccio sperimentale, tali da non consentire la raccomandazione della radioterapia postoperatoria in tutti i pazienti operati in stadio IIIA(pN2). In attesa della pubblicazione finale dello studio e delle successive analisi di sottogruppo attualmente in corso, restano tuttavia da definire alcuni aspetti di notevole rilevanza (quali ad esempio il ruolo della distribuzione di dose e del piano di trattamento utilizzato, l'impatto della localizzazione del tumore primitivo, etc...). Inoltre il suddetto studio non chiarisce il ruolo della radioterapia post-operatoria nei pazienti con chirurgia subottimale e/o con malattia linfonodale estesa e/o interessamento extracapsulare, che necessitano di una accurata valutazione su base individuale nella pratica clinica.

7.1.5 Tumori infiltranti la parete toracica

Il coinvolgimento diretto della parete toracica da parte di un tumore polmonare si verifica in circa il 5% dei casi, con un'estensione variabile dalla pleura parietale alle coste e ai muscoli. In questi pazienti l'intervento chirurgico non può essere raccomandato in tutti i casi, ma deve essere valutato ad personam ed nell'ambito di un gruppo multidisciplinare. In casi selezionati, l'intervento da eseguire è la resezione polmonare anatomica associata a resezione in blocco della parete toracica (fino a raggiungere margini sicuramente sani) associata ad una linfadenectomia radicale sistematica.

7.1.6 Tumore di Pancoast

Vengono così indicati i tumori che interessano l'apice polmonare e le ultime radici del plesso brachiale. Clinicamente si manifestano con algie alla spalla e al braccio (lato ulnare), con parestesie e possibile sindrome di "Claude Bernard Horner". Sono caratterizzati da una tendenza precoce all'invasione locale e, solo tardivamente, alla diffusione linfatica ed ematica.

Il trattamento di queste neoplasie deve essere preceduto da un'accurata stadiazione (TC, RM, PET), con eventuale ricorso a mediastinoscopia/tomia e/o eventuali approcci stadiativi mini-invasivi (EBUS; EUS). Nel

caso di interessamento linfonodale assente o limitato (N0-N1) il trattamento indicato è quello combinato chemio-radio-chirurgico (essendo cisplatino ed etoposide lo schema chemioterapico maggiormente valutato in questo setting di pazienti) [218-220].

Il contributo della radioterapia è spesso comunque giustificato anche da esigenze cliniche di natura antalgica.

La resezione del tumore dovrebbe consistere in una lobectomia superiore unitamente all'asportazione in blocco delle strutture della parete toracica interessate dal tumore [218, 219].

Se il coinvolgimento linfonodale è maggiore (N2), si tende a limitare il trattamento all'associazione chemio-radioterapica.

7.1.7 Tumori infiltranti i bronchi principali e i vasi polmonari

Si tratta di tumori che interessano il bronco principale a meno di due centimetri dalla carena e/o l'arteria polmonare. Per questi tumori l'intervento chirurgico non può essere raccomandato in tutti i pazienti, ma va valutato ad personam ed in ambito di un gruppo multidisciplinare.

In casi selezionati, se le condizioni funzionali respiratorie lo consentono, l'intervento chirurgico, è praticabile a prezzo di una pneumonectomia allargata, che comporta complesse ricostruzioni della via aerea principale e/o dei vasi.

7.2 Malattia localmente avanzata non resecabile

In tutti i pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile o IIIC, è indicato un trattamento multimodale, che deve essere sempre valutato e condiviso in ambito multidisciplinare. Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIB (N3) o IIIC è raccomandato procedere in prima istanza con la caratterizzazione molecolare del tumore che prevede, analogamente allo stadio IV, la ricerca di mutazioni di EGFR, riarrangiamenti di ALK e ROS1, per valutare la possibilità di prescrivere trattamenti a bersaglio molecolare in popolazioni selezionate per la presenza o l'espressione di tali marcatori.

Quesito 7: Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC un trattamento concomitante di chemio-radioterapia a dosi radicali è raccomandato (rispetto alla sequenziale?)

Una meta-analisi Cochrane del 2004 ha confrontato il trattamento chemio-radioterapico concomitante sia con la modalità sequenziale, che con il solo trattamento radiante [221]. Sono stati analizzati 3 trials prospettici randomizzati, due di fase III e uno di fase II, per un totale di 711 pazienti affetti da NSCLC in stadio II-IIIb. È stato evidenziato come l'approccio chemio-radioterapico concomitante determini una riduzione del rischio di morte a due anni pari al 14% rispetto alla modalità sequenziale.

Nei pazienti trattati con chemio-radioterapia concomitante è stata riportata una maggiore mortalità correlata al trattamento, che non risulta tuttavia statisticamente significativa.

Tra le tossicità acute, l'incidenza di esofagite \geq G3 è maggiormente presente nei pazienti sottoposti a trattamento concomitante (17.3% *versus* 9.7%; RR 1.78; P=0.004).

Un follow-up più lungo di 2 dei 3 studi inclusi nell'analisi risulta necessario per la valutazione delle tossicità a lungo termine correlate alle diverse strategie di trattamento. Inoltre, essendo questi due studi inclusi nell'analisi in qualità di abstract, non sono disponibili dati sufficienti per una adeguata valutazione della qualità delle evidenze. Tale meta-analisi non risulta pertanto conclusiva per la scelta del trattamento concomitante rispetto alla modalità sequenziale.

L'aggiornamento della meta-analisi Cochrane [222] riporta dati più maturi degli studi precedentemente valutati, con l'inclusione di trials aggiuntivi. Vengono nel complesso analizzati 6 studi prospettici randomizzati (1024 pazienti), che hanno confrontato il trattamento chemio-radioterapico concomitante con la modalità sequenziale. È stata evidenziata una differenza nel rischio di morte a 2 anni nei due gruppi del 13%, simile a quella riportata nella metanalisi del 2004.

Per l'analisi della sopravvivenza è stato escluso lo studio di Curran et al., essendo disponibile e pubblicato soltanto l'abstract.

Un beneficio significativo del trattamento concomitante è stato riportato sia in termini di sopravvivenza globale (HR 0.74; 95% IC 0.62-0.89; 702 pazienti), che di sopravvivenza a due anni (RR 0.87; 95% IC 0.78-0.97; 937 pazienti). Seppur non statisticamente significativo, è stato confermato un incremento della mortalità correlata al trattamento (4% *versus* 2%), così come un'augmentata incidenza di esofagiti severe (RR 4.96, 95% CI 2.17-11.37; 947 pazienti) a sfavore del braccio concomitante.

Un'altra meta-analisi [223] ha confrontato la strategia di trattamento concomitante *versus* sequenziale in questo setting di pazienti. In questa revisione sono stati inclusi 6 trials, 1205 pazienti, ed è stata condotta una meta-analisi su dati individuali, per meglio valutare l'effetto sulla sopravvivenza globale e la tossicità acuta, con un tempo medio di follow-up di circa 6 anni.

Il trattamento concomitante si associa ad un miglioramento della sopravvivenza (HR, 0.84; 95% IC, 0.74-0.95; P: 0.004), con un beneficio assoluto del 5.7% a 3 anni e del 4.5% a 5 anni. Viene inoltre evidenziato come l'effetto del trattamento concomitante si espliciti maggiormente nel controllo locale di malattia (HR, 0.77; 95% IC, 0.62-0.95; P: 0.01), mentre non ci sono differenze nei due gruppi riguardo la progressione a distanza.

Dall'analisi di sottogruppo dello studio non emergono caratteristiche cliniche (età, sesso, PS, istologia, stadio) correlabili al beneficio in sopravvivenza ottenuto dal trattamento concomitante. La tossicità più rilevante nel braccio concomitante è rappresentata dall'esofagite acuta di grado 3-4, riportata nel 4%-18% dei casi.

Limiti: Gli studi inclusi nella meta-analisi [222] mostrano un rischio complessivo moderato di selection e attrition bias, che potrebbero condizionare la fiducia nei risultati ottenuti.

Per quanto riguarda la valutazione del rischio di bias, in 3 degli studi inclusi nella meta-analisi [223] non è possibile un'analisi completa dei bias di selezione. Inoltre, lo studio di Furuse et al. era stato escluso dalla meta-analisi Cochrane per una lieve difformità nel programma di trattamento radioterapico (10 giorni di pausa previsti nel trattamento concomitante *versus* modalità continua nel sequenziale), mentre quello di Ulutin et al. era stato allo stesso modo escluso poiché non randomizzato e con una numerosità limitata.

Bilancio beneficio/danno: Il numero di trials e di pazienti inclusi nell'analisi, unitamente al beneficio in sopravvivenza riportato, supportano un beneficio clinico in favore del trattamento concomitante.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC, in buone condizioni generali (ECOG PS 0-1) un trattamento concomitante di chemio-radioterapia a dosi radicali dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	Positiva forte
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 8: Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC, esiste un regime chemioterapico raccomandato da eseguire in associazione alla radioterapia?

L'identificazione del regime chemioterapico da associare al trattamento radioterapico nel NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC rimane ad oggi un quesito dibattuto nella ricerca della migliore strategia terapeutica.

Nella meta-analisi pubblicata nel 2004 da Hotta et al [224] sono stati confrontati i dati di efficacia delle combinazioni a base di cisplatino rispetto a quelle contenenti carboplatino. I risultati su 2948 pazienti inclusi in 8 studi clinici selezionati, hanno evidenziato come le combinazioni a base di cisplatino determinino un miglioramento significativo del tasso di risposte obiettive (ORR) (OR, 1.36; 95% CI, 1.15 to 1.61; $p < 0.001$) ma non un prolungamento della sopravvivenza, rispetto a un regime a base di carboplatino (HR 1.10; 95% CI, 1.005 – 1.21; $p = 0.39$). Tuttavia una successiva analisi che ha escluso i 3 studi che includevano combinazioni con farmaci obsoleti (mitomicina C, vindesina, vinblastina), considerando esclusivamente i 5 studi che valutavano farmaci di terza generazione (taxano o gemcitabina), ha evidenziato un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale in favore delle combinazioni contenenti cisplatino, con un incremento netto dell'11% della sopravvivenza rispetto ai regimi a base di carboplatino.

Come già avvenuto per la malattia metastatica, due studi di fase III [225, 226] hanno confermato che le combinazioni a base di cisplatino e farmaci di terza generazione (paclitaxel o docetaxel) risultano più efficaci e meno tossiche, rispetto a precedenti regimi chemioterapici che includevano farmaci di seconda generazione come irinotecano, vindesina o mitomicina.

Nello studio di Yamamoto et al, 456 pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento di induzione con: mitomicina, vindesina e cisplatino ($n = 153$), irinotecano e carboplatino ($n = 152$), paclitaxel e

carboplatino (n = 156). I risultati non hanno evidenziato differenze significative in termini di sopravvivenza globale (20.5, 19,8 e 22.0 mesi rispettivamente) e sopravvivenza a 5 anni (17.5%, 17.8% e 19.8% rispettivamente) fra i 3 bracci di trattamento, confermando però un peggior profilo di tollerabilità, gravato da una incidenza maggiore di neutropenia febbrile e disturbi gastroenterici, per la combinazione di mitomicina, vindesina e cisplatino ($p < 0.001$) [225].

Tali risultati sono stati confermati dallo studio di Segawa et al. pubblicato nel 2010, nel quale la combinazione a base di cisplatino, mitomicina e vindesina è stata comparata con la doppietta cisplatino e docetaxel, entrambi in associazione ad un trattamento radioterapico concomitante. I risultati hanno confermato una differenza non statisticamente significativa in favore della combinazione cisplatino-docetaxel in termini di ORR: 78.8% (95% CI, 69.4% - 86.4%) *versus* 70.3% (95% CI, 60.4% - 79.0%); tasso di sopravvivenza a 2 anni : 60.3% *versus* 48.1% ($p = 0.059$); sopravvivenza libera da progressione (PFS): 13.4 *versus* 10.5 mesi ($p = 0.208$); e sopravvivenza globale (OS): 26.8 mesi (95% CI, 23.6 - 33.4 mesi) *versus* 23.7 mesi (95% CI, 15.9 – 33.2 mesi), rispettivamente [226].

In aggiunta alle combinazioni discusse, diversi studi hanno esplorato un regime chemioterapico a base di cisplatino ed etoposide, concomitante alla radioterapia, in particolare in nord America. Una revisione sistematica degli studi che hanno valutato un trattamento chemioradioterapico concomitante con regimi carboplatino-paclitaxel o cisplatino-etoposide in pazienti con NSCLC in stadio III non operabile, non ha evidenziato differenze significative in termini di efficacia, con un tasso di sopravvivenza a 3 anni del 31% nel braccio cisplatino-etoposide *versus* 25% nel braccio carboplatino-paclitaxel ($p:0.50$). Sono stati descritti tassi di tossicità severa ematologica e nausea/vomito più elevati nel braccio cisplatino-etoposide, con un'incidenza simile di polmoniti ed esofagiti fra i due diversi regimi di chemioterapia [227]. Tuttavia nello studio successivo di Liang et al, 200 pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile, sono stati randomizzati a ricevere un trattamento con cisplatino ed etoposide o carboplatino e paclitaxel, in associazione alla radioterapia [228]. I risultati, basati su 191 pazienti trattati, hanno evidenziato una differenza non statisticamente significativa in favore del braccio cisplatino ed etoposide in termini di ORR: 73.7% *versus* 64.5% ($p = 0.21$) e OS: 23.3 *versus* 20.7 mesi (HR 0.76, 95% CI 0.55 – 1.05; $p = 0.095$), rispettivamente. Tuttavia, la combinazione cisplatino-etoposide ha determinato un incremento significativo

del tasso di sopravvivenza a 3 anni (3-years OS rate): 41% *versus* 26% ($p = 0.024$) rispetto alla combinazione carboplatino-paclitaxel. Dal confronto è emerso un profilo di tollerabilità sovrapponibile tra i 2 regimi di combinazione, con un incremento delle polmoniti associate alla radioterapia in favore del braccio carboplatino e paclitaxel ($G \geq 2$ 33.3% *versus* 18.9% $p = 0.036$), ed un aumento delle esofagiti severe nel braccio ciplatino ed etoposide ($G \geq 3$ 20.0% *versus* 6.3% $p = 0.009$).

Lo studio PROCLAIM è un trial randomizzato di fase III che ha confrontato la combinazione di cisplatino ed etoposide *versus* un regime a base di cisplatino e pemetrexed, nei pazienti con NSCLC ad istologia non squamosa, con OS come obiettivo primario [229]. Lo studio, che ha incluso 555 pazienti, è stato interrotto in anticipo per futilità, evidenziando un beneficio analogo in termini di sopravvivenza fra i 2 bracci di trattamento (OS: 26.8 *versus* 25.8 mesi, HR 0.98; 95% CI, 0.79 – 1.20, $p = 0.831$), confermando però una significativa riduzione delle tossicità di grado 3 e 4 in favore della combinazione cisplatino e pemetrexed (64.0% *versus* 76.8%; $p = 0.001$).

Limiti: imprecisione delle stime per alcuni esiti

Bilancio beneficio/danno: Alla luce delle evidenze descritte il bilancio tra i benefici e i danni sembra favorevole a un trattamento chemioterapico a base di platino in associazione alla radioterapia, in pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile o IIIC.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC, una chemioterapia a base di platino dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta in associazione al trattamento radioterapico.	Positiva forte
COI: nessun conflitto dichiarato		

QUESITO 9 GRADE: *Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio III non resecabile, in risposta o stabilità di malattia dopo trattamento chemio-radioterapico a dosi radicali e con espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali superiore o uguale a 1%, una terapia di consolidamento con durvalumab è raccomandata rispetto all'osservazione?*

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio III non resecabile, in risposta o stabilità di malattia dopo trattamento chemio-radioterapico a dosi radicali, e con espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali superiore o uguale a 1%, una terapia di consolidamento con durvalumab della durata di 12 mesi dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **Positiva forte**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Lo studio di fase III "PACIFIC" è un trial di randomizzato in doppio cieco, multicentrico, che ha incluso 713 pazienti con performance status 0-1, affetti da NSCLC localmente avanzato (stadio III non resecabile secondo TNM versione 7), in risposta o stabilità di malattia dopo un trattamento di chemio-radioterapia concomitante (almeno 2 cicli di chemioterapia a base di platino concomitanti alla radioterapia) ad intento radicale (dose totale di radioterapia compresa tra 54 e 66 Gy). I pazienti venivano randomizzati, in un intervallo temporale compreso tra 1 e 42 giorni dall'ultima dose di radioterapia, a ricevere un trattamento immunoterapico con durvalumab o placebo (2:1) 10 mg/kg e.v. ogni 2 settimane sino a un massimo di 12 mesi di trattamento. I due endpoint primari erano PFS e OS. Il tempo alla progressione è stato valutato da un Comitato di revisione centrale indipendente in cieco, secondo i criteri RECIST v1.1.

Alla prima analisi ad interim pianificata, la PFS è risultata significativamente superiore nei pazienti trattati con durvalumab rispetto al placebo (PFS mediana: 16.8 mesi *versus* 5.6 mesi, HR 0.52, IC 95% 0.42-0.65, P = 0.001). Gli eventi avversi di grado 3 e 4 sono stati solo lievemente più frequenti nel braccio durvalumab (29.9% *versus* 26.1%), così come gli eventi avversi che hanno portato a una sospensione dal trattamento (15.4% *versus* 9.8%) [230].

Dopo un follow-up mediano di 25.2 mesi, la sopravvivenza globale nella popolazione generale è risultata a favore del braccio di immunoterapia con durvalumab (OS mediana: non raggiunta *versus* 28.7 mesi, HR 0.68, 95% IC: 0.53-0.87; tasso di sopravvivenza a 2 anni: 66.3% *versus* 55.6%, P = 0.005), così come pure il dato aggiornato di PFS (HR 0.51, IC 95% 0.41-0.63, P = 0.001) [231]. Un'analisi per sottogruppi pre-pianificata ha inizialmente dimostrato un vantaggio in sopravvivenza in favore del durvalumab indipendentemente dai livelli espressione di PD-L1 al cut-off prestabilito del 25%, misurato su tessuto d'archivio, disponibile nel 63% circa dei pazienti: cut-off \geq 25% (HR, 0.46) e cut-off $<$ 25% (HR, 0.92). Sulla base di questi dati il durvalumab è stato approvato da FDA come terapia di consolidamento in pazienti con NSCLC in stadio III non resecabile, in risposta o stabilità di malattia dopo trattamento chemio-radioterapico a dosi radicali, indipendentemente dai livelli di espressione tumorale del PD-L1.

Una successiva analisi esplorativa post-hoc non pianificata, richiesta dalle autorità regolatorie europee (CHMP), volta ad esplorare il ruolo predittivo del PD-L1 ad un cut-off diverso da quello pre-stabilito (cut-off: 1% *versus* 25%), ha tuttavia evidenziato una correlazione significativa tra i livelli di espressione del PD-L1 e il beneficio in sopravvivenza nei pazienti trattati con durvalumab: cut-off \geq 1% (HR, 0.53) e cut-off $<$ 1% (HR, 1.36). Sulla base di tali evidenze il durvalumab è stato approvato prima dall'EMA (settembre 2018) e successivamente dall'AIFA (con determina del Dicembre 2018) come terapia di consolidamento dopo trattamento chemio-radioterapico ad intento radicale nei pazienti in stadio III con espressione di PD-L1 \geq 1%. Al congresso ESMO 2020 è stato presentato l'aggiornamento a 4 anni dello studio, che conferma un beneficio clinicamente rilevante e duraturo in termini di sopravvivenza nei pazienti trattati con durvalumab con una OS mediana di 47.5 mesi, raggiunta per la prima volta, rispetto ai 29.1 mesi del braccio di controllo (HR: 0.71, 95% IC: 0.57-0.88), e una PFS del 35.3% *versus* 19.5%, rispettivamente. L'aggiornamento della sopravvivenza sulla base dei livelli di espressione del PD-L1 conferma un beneficio significativo limitatamente al sottogruppo di pazienti con PD-L1 \geq 1%, seppur l'espressione immunoistochimica di tale biomarcatore sia stata valutata solo nel 63% dei pazienti inclusi nello studio [232].

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
14				14		
Implicazioni per le ricerche future:						
Qualità globale dell'evidenza La qualità delle prove è stata giudicata BASSA per i seguenti motivi: imprecisione delle stime e non diretta applicabilità dei risultati sul quesito di interesse						
Qualità globale delle prove: BASSA						
COI: nessun conflitto dichiarato						

Per il rationale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

8. Trattamento della malattia avanzata

Attualmente la scelta del trattamento per i pazienti con NSCLC in stadio avanzato (stadio IIIB/IIIC non suscettibile di trattamenti loco regionali, e stadio IV) si basa sulla valutazione integrata dei seguenti parametri:

- Istologia (squamosa *versus* non-squamosa)
- Presenza di alterazioni molecolari *driver* (mutazioni sensibilizzanti di *EGFR* e/o di *BRAF*, e riarrangiamenti di *ALK* e/o *ROS1*)
- Livello di espressione di PD-L1
- Caratteristiche cliniche del paziente: età, *performance status* (PS), comorbidità

La presenza o meno di alterazioni molecolari *driver* consente di distinguere la malattia *oncogene-addicted* dalla malattia non *oncogene-addicted*, che presentano approcci terapeutici differenti.

8.1 Malattia oncogene-addicted

Sono ormai note numerose alterazioni molecolari del NSCLC che condizionano la biologia del tumore, alcune delle quali sono già un target terapeutico, mentre altre potrebbero rappresentarlo in futuro. Tra le alterazioni molecolari più frequenti vanno annoverate: mutazioni del gene *KRAS* (20-30%), *EGFR* (10-15% dei pazienti caucasici e fino al 40% dei pazienti asiatici), riarrangiamenti di *ALK* (3-7%), *ROS1* (1-2%), *RET* (1-2%), *NTRK* (0.5-1%), mutazioni del gene *BRAF* (2-4%), *HER2* (1-2%) e amplificazioni o mutazioni del

gene *MET* (2-4% complessivamente) [233-242].

In Italia sono ad oggi approvati e rimborsati farmaci inibitori tirosino-chinasici di EGFR, ALK, ROS1, e BRAF. Tutti i pazienti con istologia non-squamosa o mista, ma anche i pazienti con istologia squamosa pura, soprattutto se giovani e/o non fumatori, o con diagnosi fatta su piccole biopsie, dovrebbero essere sottoposti ad analisi molecolare per i geni *EGFR*, *ALK*, *ROS1* e *BRAF*. Laddove possibile, una caratterizzazione molecolare più estesa può essere utile nell'identificare altre alterazioni molecolari *driver* suscettibili di trattamento con farmaci a bersaglio molecolare nell'ambito di studi clinici o programmi di accesso allargato.

8.1.1 Trattamento della malattia EGFR-mutata

Gli inibitori tirosino-chinasici di EGFR rappresentano il trattamento di I linea raccomandato nei pazienti con NSCLC avanzato e mutazioni classiche (Ex19dels e L858R) [243-251].

Le più frequenti mutazioni sensibilizzanti di *EGFR* sono le delezioni dell'esone 19 (Ex19dels) e la mutazione puntiforme L858R dell'esone 21, che insieme rappresentano circa il 90% dei casi, definiti come mutazioni comuni o "classiche". Il restante 10% delle mutazioni di *EGFR* è rappresentato da un gruppo eterogeneo di alterazioni molecolari, definite come non comuni o rare.

Le mutazioni non comuni o rare includono mutazioni puntiformi (singole o complesse) a carico di svariati residui aminoacidici negli esoni 18, 19, 20 e 21, oppure inserzioni aminoacidiche a carico esclusivamente dell'esone 20. Le più note fra queste alterazioni rare, raggruppate per esone, sono: esone 18 (mutazioni G719C, G719S, G719A, V689M, N700D, E709K/Q, S720P); esone 20 (mutazioni V765A, S768I, V769L, T783A e T790M, inserzioni); esone 21 (mutazioni N826S, A839T, K846R, L861Q, G863D) [252]. Il riscontro di alterazioni molecolari aggiuntive, rispetto a quelle precedentemente riportate, andrebbe discusso nell'ambito di gruppi multidisciplinari prima di procedere alla scelta della terapia di prima linea.

La necessità di identificare tutte le mutazioni clinicamente rilevanti del gene *EGFR*, passibili di trattamento personalizzato con gli inibitori tirosino-chinasici impone l'impiego di procedure diagnostiche con un adatto *reference range*; in altri termini, è necessario l'impiego di tecnologie in grado di rilevare tutte le mutazioni di *EGFR* sopra citate, specificandolo nella refertazione con le adeguate nomenclature internazionali [253].

QUESITO 10 GRADE: *Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni attivanti classiche del gene EGFR (Ex19dels, L858R), il trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasi di EGFR gefitinib, erlotinib o afatinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?*

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti classiche del gene *EGFR* (Ex19dels, L858R), un trattamento di prima linea con un inibitore tirosino-chinasi di EGFR come gefitinib, erlotinib o afatinib, dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto alla chemioterapia.

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Almeno 8 studi di fase 3 randomizzati hanno dimostrato, in pazienti affetti da NSCLC avanzato con mutazioni di *EGFR*, la superiorità di un trattamento orale con un inibitore tirosino-chinasi di EGFR come gefitinib (250 mg/die), erlotinib (150 mg/die) o afatinib (40 mg/die) nella prima linea di trattamento rispetto alla chemioterapia standard a base di platino, in termini sia di RR che di PFS [261-268]. La maggior parte dei pazienti inclusi in questi studi era caratterizzato da una mutazione classica (Ex19dels, L858R) di *EGFR*. Le mediane di PFS in questi studi sono risultate comprese tra 8.4 e 13.1 mesi per gli inibitori di EGFR, e tra 4.6 e 6.9 mesi per la chemioterapia.

Studio	(EGFRmut) N	EGFR-TKI	RR (%)	mPFS (mesi)	PFS (HR)
IPASS [261]	261	Gefitinib	71.2 versus 47.3	9.8 versus 6.4	0.48
First-SIGNAL [262]	42	Gefitinib	84.6 versus 37.5	8.4 versus 6.7	0.54
WJTOG 3405 [263]	177	Gefitinib	62.1 versus 32.2	9.2 versus 6.3	0.49
NEJGSG002 [264]	228	Gefitinib	73.7 versus 30.7	10.8 versus 5.4	0.30
OPTIMAL [265]	154	Erlotinib	83.0 versus 36.0	13.1 versus 4.6	0.16
EURTAC [266]	175	Erlotinib	54.5 versus 10.5	9.7 versus 5.2	0.37
LUX-Lung 3 [267]	345	Afatinib	56 versus 23	11.1 versus 6.9	0.58
LUX-Lung 6 [268]	364	Afatinib	66.9 versus 23	11.0 versus 5.6	0.28

Limiti: Trattandosi di confronti fra trattamento chemioterapico e.v e terapia orale, tutti gli studi sono stati condotti in aperto (generando un alto rischio in termini di performance e detection), ma contemplavano una valutazione indipendente delle risposte, con l'eccezione degli studi IPASS e OPTIMAL. Escludendo gli studi TORCH e EURTAC, tutti gli altri studi hanno incluso solo pazienti asiatici.

Bilancio complessivo beneficio/danno: Complessivamente il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'utilizzo degli inibitori tirosino-chinasi di EGFR gefitinib, erlotinib o afatinib, che hanno dimostrato un'efficacia superiore alla chemioterapia in termini di tasso di risposte obiettive e sopravvivenza libera da progressione, con un profilo di tollerabilità e di qualità della vita nettamente favorevoli. In tutti gli studi, l'assenza di un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale è verosimilmente da attribuirsi al

fatto che molti pazienti trattati con chemioterapia ricevevano poi un inibitore tirosino-chinasico nelle linee successive di trattamento (effetto *cross-over*) e al non adeguato dimensionamento degli studi per osservare differenze in sopravvivenza globale.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
14				14		
Implicazioni per le ricerche future:						
Qualità globale dell'evidenza La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: rischio di bias, e non diretta applicabilità dei risultati al quesito di interesse						
Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA						
COI: nessun conflitto dichiarato						

Per il rationale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Sono stati condotti alcuni studi di confronto tra inibitori tirosino-chinasici di prima (gefitinib, erlotinib) e seconda (afatinib, dacomitinib) generazione nel trattamento dei pazienti con mutazione di *EGFR* e NSCLC in stadio avanzato. Lo studio cinese di fase 3 “CTONG 009” ha confrontato erlotinib con gefitinib, avendo PFS come endpoint primario [254]. In questo studio 256 pazienti venivano randomizzati (1:1) a ricevere gefitinib o erlotinib come prima (65%) o seconda linea (35%) di trattamento. Non sono state descritte differenze significative tra i due bracci in termini di RR, PFS e OS, né nella popolazione complessiva dello studio, né nel sottogruppo dei pazienti naive. A questi dati si aggiungono quelli dello studio randomizzato di fase 3 “WJOG 5108L”, condotto in Giappone, con disegno di non-inferiorità, che ha confrontato gefitinib *versus* erlotinib in pazienti con NSCLC avanzato pretrattato con almeno una linea di chemioterapia, essendo la PFS endpoint primario [255]. Nessuna differenza è stata osservata fra le due tipologie di trattamento. Dei 561 pazienti arruolati nello studio, 401 avevano una mutazione classica di *EGFR* e, tra questi, non è stata osservata alcuna differenza significativa in termini di OS fra i due bracci (26.5 mesi per gefitinib e 31.4 mesi per erlotinib, HR 1.189, IC 95% 0.90-1.57, $P = 0.221$). Vengono riportate differenze nel profilo di tossicità tra i due inibitori, con una maggiore incidenza di rash di grado 3-4 per erlotinib (18.2% *versus* 2.2%) e di ipertransaminasemia di grado 3-4 per gefitinib (6.1/13% *versus* 2.2/3.3%).

Lo studio multicentrico di fase 2B LUX-Lung 7, randomizzato (1:1) in aperto, ha confrontato afatinib (40 mg/die) *versus* gefitinib (250 mg/die) come trattamento di prima linea in 319 pazienti con NSCLC stadio

IIIB/IV e mutazioni classiche di *EGFR* [256, 257]. Questo studio aveva tre endpoint primari: PFS, time-to-treatment failure (TTF) e OS. Afatinib si è dimostrato superiore a gefitinib in termini di PFS (mediana: 11 *versus* 10.9 mesi, HR 0.73, IC 95% 0.57-0.95, $P = 0.017$) e TTF (mediana: 13.7 *versus* 11.5 mesi, HR 0.73, IC 95% 0.58-0.92, $P = 0.0073$), ma non di OS (mediana: 27.9 *versus* 24.5 mesi, HR 0.86, IC 95% 0.66-1.12, $P = 0.285$), con una incidenza maggiore di diarrea di grado 3-4 (13% *versus* 1%) e rash o acne di grado 3-4 (9% *versus* 3%) nel braccio afatinib, ed una maggiore incidenza di ipertransaminasemia di grado 3-4 (9% *versus* 0%) nel braccio gefitinib.

Lo studio di fase 3 ARCHER 1050 è l'unico trial ad avere dimostrato un vantaggio in OS di un inibitore di *EGFR* di seconda generazione (dacomitinib, 45 mg/die) rispetto a gefitinib (250 mg/die) (mediana: 34.1 *versus* 26.8 mesi; HR 0.760; IC 95% 0.582-0.993; $P = 0.0438$) [258, 259], risultando positivo anche l'endpoint primario (PFS mediana: 14.7 *versus* 9.2 mesi, HR 0.59, IC 95% 0.47-0.74; $P < 0.0001$). Tra i limiti dello studio da segnalare l'esclusione di pazienti con metastasi cerebrali e di mutazioni non classiche di *EGFR*. Il braccio dacomitinib era gravato da una maggiore incidenza di eventi avversi di grado ≥ 3 (63% *versus* 41%), in particolare in termini di dermatite acneiforme (14% *versus* 0%) e diarrea (8% *versus* 1%). Al momento della stesura di queste linee guida (ottobre 2020) dacomitinib non è approvato né rimborsato in Italia per il trattamento dei pazienti affetti da NSCLC con mutazioni di *EGFR*.

Tra gli inibitori tirosino-chinasici di *EGFR* di prima e seconda generazione approvati e rimborsati ad oggi in Italia per la prima linea, in base alle evidenze finora disponibili, non è possibile stabilire la superiorità di un farmaco rispetto agli altri.

QUESITO 11 GRADE: *Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni attivanti classiche del gene EGFR (Ex19dels e L858R), il trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di EGFR osimertinib è raccomandato (rispetto agli inibitori tirosino-chinasici gefitinib e/o erlotinib)?*

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni attivanti classiche del gene EGFR (Ex19dels e L858R), il trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di EGFR osimertinib dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto agli inibitori tirosino-chinasici gefitinib e/o erlotinib.

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Lo studio di fase 3 FLAURA, randomizzato (1:1) in doppio-cieco, internazionale, multicentrico, ha confrontato l'inibitore di terza generazione osimertinib (80 mg/die) con gli inibitori di prima generazione (erlotinib 150 mg/die o gefitinib 250 mg/die) come trattamento di prima linea in 556 pazienti con NSCLC e mutazioni classiche di EGFR (Ex19dels, L858R) [260]. La PFS valutata dagli sperimentatori, che costituiva l'endpoint primario dello studio, è risultata superiore per i pazienti trattati con osimertinib rispetto al braccio di controllo (mediana: 18.9 *versus* 10.2 mesi, HR 0.46, IC 95% 0.37–0.57; $P < 0.001$). Il vantaggio in PFS è stato osservato in tutti i sottogruppi predefiniti, incluso quello dei pazienti con metastasi cerebrali ($n = 116$; HR 0.47; IC 95% 0.30–0.74). Al momento del data cut-off per l'analisi della PFS, i dati di OS non erano ancora maturi e la mediana non era stata raggiunta nei due bracci di trattamento. È stato tuttavia osservato un incremento non significativo dell'OS in favore di osimertinib (HR 0.63; IC 95% 0.45–0.88; $P = 0.007$), considerato che il limite per la significatività statistica di questa analisi ad interim era stato fissato a 0.0015. Gli sperimentatori hanno recentemente riportato alcuni dati relativi ad endpoints esploratori [261], quali la "seconda" PFS (i.e. il tempo tra randomizzazione e progressione alla seconda linea di trattamento), che è risultata essere superiore nel braccio osimertinib rispetto al braccio di controllo (mediana: non raggiunta *versus* 20 mesi, HR 0.58, IC 95% 0.44–0.78; $P = 0.0004$).

Lo studio FLAURA consentiva l'arruolamento di pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche o stabili dal punto di vista clinico. L'esecuzione di TC cerebrale non era obbligatoria ma demandata al giudizio clinico e non era prevista stratificazione sulla base della presenza di malattia cerebrale. Nel braccio di trattamento con osimertinib e in quello di controllo, 61 e 67 pazienti, rispettivamente, avevano metastasi cerebrali al momento della randomizzazione. La revisione centralizzata indipendente dell'imaging cerebrale ha evidenziato una PFS cerebrale (obiettivo primario dell'analisi di sottogruppo pre-pianificata) superiore nel braccio osimertinib (mediana: non raggiunta *versus* 13.9 mesi, HR 0.48, IC 95% 0.26–0.86; $P = 0.014$). I pazienti trattati con Osimertinib presentavano, inoltre, un migliore RR cerebrale (66% *versus* 43%, OR 2.5, CI 95% 1.2 to 5.2; $P = 0.011$). Osimertinib è risultato essere meglio tollerato rispetto a gefitinib ed erlotinib, con una minore incidenza di eventi avversi di grado 3-4 (34% *versus* 45%).

I dati finali di OS dello studio FLAURA, pubblicati ad inizio 2020, evidenziano una sopravvivenza significativamente incrementata nei pazienti che ricevevano osimertinib rispetto al braccio di controllo (mediana 38.6 *versus* 31.8 mesi, (HR 0.80, IC 95% 0.64–1.00; $P = 0.046$) [262]. Il 47% dei pazienti inclusi nel braccio controllo (gefitinib, erlotinib) aveva ricevuto osimertinib al momento della progressione (in seguito a riscontro della mutazione T790M di EGFR). Il 47% dei pazienti inclusi nel braccio controllo (gefitinib, erlotinib) aveva ricevuto osimertinib al momento della progressione (in seguito a riscontro della mutazione T790M di EGFR).

Bilancio complessivo beneficio/danno: Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce la terapia con osimertinib rispetto agli inibitori tirosino-chinasici di prima generazione di EGFR. Osimertinib ha dimostrato di incrementare in modo significativo sopravvivenza libera da progressione e globale, di garantire un migliore tasso di risposte cerebrali e di ritardare la progressione encefalica di malattia, con un profilo di tollerabilità (eventi avversi di grado uguale o superiore a 3) favorevole.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
14				14		
Implicazioni per le ricerche future:						
Qualità globale dell'evidenza La qualità delle prove è stata giudicata BASSA per i seguenti motivi: imprecisione delle stime e non diretta applicabilità dei risultati al quesito di interesse						
Qualità globale delle prove: BASSA						
COI: nessun conflitto dichiarato						

Per il rationale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Quesito 12: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni non comuni di EGFR, il trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasi di EGFR afatinib, gefitinib, o erlotinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

Evidenze prospettiche concernenti attività ed efficacia degli inibitori di EGFR in presenza di specifiche mutazioni non comuni di *EGFR* deriva da studi clinici con afatinib ed osimertinib.

Una analisi post-hoc ha infatti combinato dati provenienti dagli studi LUX-Lung 2 (studio di fase 2 a singolo braccio), LUX-Lung 3 (studio di fase 3 randomizzato di confronto tra afatinib e cisplatino/pemetrexed) e LUX-Lung 6 (studio di fase 3 randomizzato di confronto tra afatinib e cisplatino/gemcitabina) per verificare l'attività di afatinib nei pazienti con mutazioni non comuni di *EGFR* [263]. Dei 600 pazienti trattati con afatinib in questi tre trials, 75 (pari al 12%) avevano mutazioni rare di *EGFR*. In questa analisi, le mutazioni non comuni sono state divise in 3 gruppi: mutazioni puntiformi o duplicazioni degli esoni 18-21, da sole o in combinazione tra loro (gruppo 1); mutazione T790M dell'esone 20, da sola in combinazione con altre mutazioni (gruppo 2); inserzioni dell'esone 20 (gruppo 3). L'attività di afatinib è risultata essere elevata nei pazienti del gruppo 1 (RR 71.1%, PFS mediana 10.7 mesi, OS mediana 19.4 mesi), mentre appariva nettamente inferiore nei pazienti del gruppo 2 (RR 14.3%, PFS mediana 2.9 mesi, OS mediana 14.9 mesi) e in quelli del gruppo 3 (RR 8.7%, PFS mediana 2.7 mesi, OS mediana 9.2 mesi).

Recentemente, Cho et al. hanno riportato i risultati dello studio clinico KCSG-LU15-09 (trial di fase 2 a singolo braccio) indirizzato espressamente a pazienti affetti da neoplasie polmonari non a piccole cellule con mutazioni non comuni di *EGFR*, a eccezione dei pazienti con inserzione dell'esone 20 di *EGFR*, i quali non erano includibili nello studio. Dei 36 pazienti valutabili, 36 avevano mutazioni puntiformi di *EGFR* e 22

(61%) hanno ricevuto osimertinib come prima linea di trattamento. ORR, PFS e OS mediane sono risultate 50%, 8.2 mesi e non raggiunta, rispettivamente, dopo un follow-up mediano di 20.6 mesi [264].

Yang et al. hanno riportato gli *outcomes* clinici di una serie retrospettiva di pazienti (n = 315) che hanno ricevuto afatinib come inibitore tirosino-chinasico di I linea per il trattamento di neoplasie polmonari non a piccole cellule con mutazioni non comuni di *EGFR*. Gli autori hanno osservato un beneficio clinico, in termini di ORR e TTF, decrescente a partire da mutazioni combinate (ORR 77.1%, TTF mediano 14.7 mesi) / mutazioni puntiformi “maggiori” (G719X, L861Q, S768I, in associazione o meno con altre mutazioni, con l’eccezione di T790M o inserzioni dell’esone 20) (ORR 60%, TTF mediano 10.8 mesi) / “altre” mutazioni non comuni (ORR 65.2%, TTF mediano 4.5 mesi) / inserzioni dell’esone 20 (ORR 24.3%, TTF mediano 4.2 mesi) [265].

In altre serie retrospettive che includono pazienti affetti da mutazioni non comuni di *EGFR*, dati di attività analoghi a quelli sopra citati sono stati riportati anche per gefitinib ed erlotinib [266-269], con un profilo di efficacia superiore in favore di afatinib per quanto riguarda in particolare alcune mutazioni che non conferiscono resistenza [270].

La letteratura scientifica offre infine una moltitudine di case series o di singoli case reports, che documentano l’attività degli inibitori di prima, seconda e terza generazione nei confronti di mutazioni di *EGFR* “non classiche”. Alla luce della molteplicità dei report, si rimanda alla letteratura specifica per ogni singola precisa alterazione molecolare e si ribadisce l’importanza della discussione delle mutazioni rare in ambito multidisciplinare.

In questo contesto, per quanto riguarda specificatamente il riscontro di mutazione T790M al baseline, sebbene osimertinib come trattamento di prima linea non sia stato studiato prospetticamente in tale setting, il suo profilo farmacologico e l’attività nei pazienti pretrattati suggeriscono la potenziale efficacia di tale molecola. Per quanto riguarda invece l’attività di osimertinib nei pazienti con inserzioni dell’esone 20, le evidenze a disposizione sono ancora preliminari e non permettono di trarre conclusioni in merito [271, 272], suggerendo tuttavia una spiccata eterogeneità molecolare cui si associa un profilo di sensibilità differenziale agli inibitori tirosino-chinasici ad oggi disponibili. In considerazione dell’avvento di nuovi farmaci potenzialmente attivi ed efficaci [273], i pazienti con inserzioni dell’esone 20 di *EGFR* dovrebbero essere

preferibilmente valutati per l'inclusione in protocolli clinici sperimentati.

Limiti: rischi di performance, detection e cross-over bias, non diretta applicabilità dei risultati sul quesito di interesse.

Bilancio beneficio/danno: a favore nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazioni non comuni di *EGFR* (mutazioni/duplicazioni degli esoni 18-21); a sfavore nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con inserzione dell'esone 20 o mutazione T790M *de novo* di *EGFR*.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazioni non comuni di <i>EGFR</i> (mutazioni/duplicazioni degli esoni 18-21), il trattamento con inibitore tirosino-chinasico di <i>EGFR</i> afatinib, gefitinib o erlotinib, può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	Positiva debole
Molto bassa	Nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con inserzione dell'esone 20 o mutazione T790M <i>de novo</i> di <i>EGFR</i> il trattamento con un inibitore tirosino-chinasico di <i>EGFR</i> gefitinib, erlotinib o afatinib, non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica.	Negativa forte
COI: nessun conflitto dichiarato		

I pazienti con NSCLC e mutazione di *EGFR* trattati in prima linea con inibitore tirosino-chinasico di *EGFR* di prima o seconda generazione, dopo un periodo variabile (circa 9-13 mesi), sviluppano una progressione clinico-radiologica di malattia. In circa il 50-60% dei pazienti la progressione si associa all'emergenza della mutazione di resistenza T790M nell'esone 20 di *EGFR*.

QUESITO 13 GRADE: *Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazioni classiche di EGFR (Ex19dels, L858R), e con mutazione T790M dimostrata (mediante biopsia solida o liquida) al momento della progressione a gefitinib, erlotinib o afatinib, un trattamento con osimertinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?*

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazioni classiche di EGFR (Ex19dels, L858R), e con mutazione T790M dimostrata (mediante biopsia solida o liquida) al momento della progressione a gefitinib, erlotinib o afatinib, un trattamento con osimertinib dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione (rispetto alla chemioterapia)

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Lo studio AURA3, pubblicato da Mok et al. nel 2017, è uno studio di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 419 pazienti affetti da NSCLC avanzato, positivo per mutazione T790M, in progressione dopo una prima linea di terapia con inibitore tirosino-chinasico di EGFR di prima o seconda generazione. I pazienti inclusi nello studio sono stati randomizzati (2:1) a ricevere osimertinib (80 mg/die) in maniera continuativa o chemioterapia con pemetrexed (500 mg/mq e.v. g.1) associato a cisplatino (75 mg/mq e.v. g.1) o carboplatino (AUC5 e.v. g.1) ogni tre settimane, fino a un massimo di 6 cicli, seguiti da pemetrexed di mantenimento [274]. Dopo un follow-up mediano di 8.3 mesi, la PFS valutata dagli sperimentatori (endpoint primario) è risultata significativamente migliore nel braccio di osimertinib, rispetto a quello della chemioterapia (mediana 10.1 *versus* 4.4 mesi, HR 0.30, IC 95% 0.23-0.41, $P < 0.001$) e tale vantaggio è stato confermato anche da una revisione centrale indipendente in cieco. Il RR era altresì significativamente maggiore per osimertinib (71% *versus* 31%). L'analisi riguardante l'OS è stata recentemente pubblicata [275]. Dopo un follow-up mediano superiore ai 20 mesi, non emergevano differenze significative in termini di OS (mediana 26.8 *versus* 22.5 mesi nei bracci di osimertinib e chemioterapia rispettivamente, HR 0.87, IC 95% 0.67-1.12, $P = 0.277$). Il 73% dei pazienti nel braccio di chemioterapia hanno poi ricevuto osimertinib. tale effetto *cross-over* è verosimilmente responsabile della mancata superiorità di osimertinib rispetto alla chemioterapia in termini di OS.

L'analisi dedicata ai pazienti affetti da metastasi cerebrali (n = 116) [276] ha documentato la superiorità di osimertinib rispetto alla chemioterapia in termini di RR cerebrale (nei pazienti con malattia cerebrale misurabile: 70% *versus* 31% (OR 5.13, 95% IC 1.44-20.64; $P = 0.015$), mentre nei pazienti con metastasi cerebrali misurabili o non: 40% *versus* 17% (OR 3.24, 95% IC 1.33-8.81; $P = 0.014$). Parallelamente, la PFS cerebrale era a favore di osimertinib (mediana: 11.7 *versus* 5.6 mesi, HR 0.32, 95% IC 0.15-0.69; $P = 0.004$). Anche i patient-reported outcomes (PRO) descrivevano un vantaggio di osimertinib in termini di sintomi pre-specificati. Osimertinib è risultato favorevole in termini di tollerabilità, con una più bassa incidenza di eventi avversi di grado > 3 rispetto alla chemioterapia. Gli eventi avversi più frequentemente riportati con osimertinib sono stati: diarrea (41%), rash (34%), xerosi cutanea (23%) e paronichia (22%). Polmonite interstiziale e prolungamento dell'intervallo QTc si sono rispettivamente verificati nel 4% dei pazienti trattati con osimertinib.

Limiti dello studio: Disegno in aperto dello studio, associato ad una *sensitivity analysis* effettuata tramite una revisione centralizzata indipendente in cieco per quanto riguarda la sopravvivenza libera da progressione. Lo sponsor dello studio, responsabile della raccolta e analisi dei dati, ha avuto un ruolo determinante nell'interpretazione dei risultati.

Bilancio complessivo beneficio/danno: Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce osimertinib, che ha dimostrato di incrementare in modo significativo risposte obiettive sia sistemiche che cerebrali, sopravvivenza libera da progressione e di ritardare la progressione encefalica di malattia rispetto alla chemioterapia, con un profilo di tollerabilità (eventi avversi di grado uguale o superiore a 3) favorevole. Stime relative alla misurazione della qualità della vita erano anch'esse a favore di osimertinib. L'effetto *cross-over* è verosimilmente responsabile della mancata superiorità di osimertinib rispetto alla chemioterapia in termini di sopravvivenza globale.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
14				14		
Implicazioni per le ricerche future:						
Qualità globale dell'evidenza La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: rischio di bias e imprecisione delle stime.						
Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA						

Per il rationale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Tutti i pazienti *EGFR* mutati in progressione in corso di o dopo terapia di prima linea con inibitore tirosin-chinasico di *EGFR* di prima o seconda generazione, dovrebbero essere pertanto sottoposti ad analisi mutazionale per la ricerca della mutazione di resistenza T790M. Considerata l'elevata accuratezza diagnostica dell'analisi condotta su ctDNA (rispetto all'analisi su tessuto) [277], è ragionevole effettuare in prima battuta la ricerca della mutazione T790M su biopsia liquida. Tuttavia, dato l'elevato tasso di falsi negativi, in caso di esito negativo su DNA tumorale circolante, è sempre necessario procedere al test su tessuto tumorale prelevato mediante nuova biopsia, ove questo sia tecnicamente possibile e accettato dal paziente [278].

È importante sottolineare che in Italia, si consiglia di effettuare l'analisi del ctDNA estratto da plasma (o, in alternativa, da altri fluidi biologici) solo presso centri altamente specializzati e qualificati per tale scopo. In particolare, l'analisi del ctDNA per la rilevazione della mutazione T790M richiede l'adozione da parte dei laboratori che offrono questa tipologia di servizio, di tecnologie con una sensibilità adeguata, in relazione alle evidenze emerse dagli studi in cui è stato valutato il ruolo di tale approccio. Quindi non è corretto eseguire la ricerca della mutazione T790M su ctDNA impiegando tecnologie e procedure proprie dell'analisi delle mutazioni di EGFR partendo da DNA genomico estratto da campioni cito-istologici [279].

Altro aspetto fondamentale dell'analisi della mutazione T790M su DNA tumorale circolante è relativo al tempo di esecuzione del prelievo in relazione alla malattia del paziente. Anticipare in modo non congruo alle caratteristiche cliniche del paziente (rispetto cioè ad una franca progressione di malattia) il tempo in cui viene prelevato il sangue per estrarre il DNA tumorale circolante, può incrementare il tasso di falsi negativi e, di conseguenza, può portare ad un aumentato numero di re-biopsie, che si configurano sicuramente come

un metodo più invasivo rispetto ad un prelievo di sangue periferico, in aggiunta al carico emozionale che queste procedure comportano ogni volta per il paziente, indipendentemente dalla loro invasività.

In alternativa alla mutazione T790M di *EGFR*, altri meccanismi possono essere coinvolti nello sviluppo della resistenza acquisita agli inibitori di EGFR tra cui: amplificazioni di *MET* e di *HER2*, ulteriori mutazioni a carico di *EGFR*, trasformazione dell'istotipo in microcitoma polmonare [280]. Il successivo trattamento anti-tumorale andrebbe modulato sulla base del meccanismo biologico responsabile dello sviluppo della resistenza, consapevoli che alcune opzioni di trattamento sono percorribili solo nell'ambito di studi clinici.

Prolungare il più possibile il beneficio ottenibile con un trattamento a bersaglio molecolare rappresenta un elemento di chiaro interesse nell'ambito della gestione globale della malattia *EGFR*-mutata e, in generale, dei tumori polmonari oncogene-addicted. In tale ottica si colloca l'utilizzo di strategie di trattamento "beyond progression" (mantenimento dell'inibitore a fronte di una progressione esclusivamente radiologica di lieve entità e di lenta cinetica, in assenza di sintomatologia clinica legata alla malattia stessa) e di terapie locali a fronte di malattia oligoprogressiva. Pur in presenza di numerose evidenze retrospettive [281-283], solo due studi prospettici di fase 2 a singolo braccio, condotti in Asia, hanno valutato l'approccio "beyond progression". Nello studio ASPIRATION, pubblicato da Park et al. nel 2016, 171 dei 207 pazienti con mutazione attivante di *EGFR* avevano sviluppato progressione RECIST al trattamento di prima linea con erlotinib [284]. Fra questi, 78 e 93 avevano cambiato terapia e continuato erlotinib beyond progression, rispettivamente. In questo secondo gruppo, a fronte di una prima PFS mediana RECIST (endpoint primario) di 11 mesi, si è documentato un tempo mediano complessivo di terapia con erlotinib (endpoint secondario) di 14.1 mesi. Sempre come endpoint secondario, in questi pazienti l'OS mediana è stata stimata di 33.6 mesi, comparata ai 22.5 mesi dei pazienti che avevano cambiato terapia alla progressione RECIST. Nel 2018, Lim e collaboratori hanno pubblicato i risultati relativi a 49 pazienti EGFR mutati valutati prospetticamente, che hanno ricevuto gefitinib beyond progression [285]. Il tempo mediano complessivo di terapia con erlotinib (endpoint primario) è risultata di 27.7 mesi, la PFS mediana secondo RECIST (endpoint secondario) 16.8 mesi e la mediana tra le differenza dei due valori (endpoint secondario) 5.1 mesi. Ad un follow-up mediano di 32.4 mesi, la OS mediana (endpoint secondario) non era raggiunta. Alla successiva progressione

richiedente un cambio di terapia sistemica, 26 pazienti con dimostrazione della mutazione T790M di *EGFR* hanno ricevuto un inibitore di EGFR di terza generazione.

In mancanza di dati prospettici randomizzati, i favorevoli outcomes osservati con il trattamento beyond progression possono essere anche ascrivibili alla storia naturale della malattie EGFR mutate, che progrediscono lentamente e in modo asintomatico. Sebbene in assenza di dati a riguardo, il mantenimento dell'inibitore di prima/seconda generazione beyond progression, largamente in uso in era pre-osimertinib, potrebbe essere anche ora considerato, in particolar modo in assenza della documentata presenza della mutazione T790M di *EGFR* che permetta il passaggio all'inibitore di terza generazione.

L'aggiunta all'inibitore di terapie locali (radioterapia, chirurgia, tecniche di radiologia interventistica) è raccomandato in presenza di oligoprogressione. Pur avvalendosi esclusivamente di dati retrospettivi, tale attitudine permette di ottenere una PFS mediana post-terapia locale compresa tra i 6 e i 14 mesi [286-292].

Entrambi gli scenari di terapia “beyond progression” e di terapie locali in caso di oligoprogressione devono sempre essere discussi in ambito multidisciplinare, con l'intento di delineare il miglior trattamento per ciascun paziente. Anche in questo contesto, la disponibilità del dato di T790M su biopsia liquida/tissutale rientra tra gli elementi utili e necessari per la decisione terapeutica al momento della progressione a inibitori di EGFR di prima/seconda generazione.

Entrambe le strategie terapeutiche si applicano anche nello scenario di progressione ad osimertinib. Nelle casistiche retrospettive riportate, fino al 60% circa dei pazienti progrediti ad osimertinib (somministrato quasi esclusivamente dopo un precedente inibitore) proseguiva la terapia beyond progression e, fra questi, percentuali variabili dal 21 al 45% ha ricevuto anche un trattamento locale in associazione al TKI.

[293-295]. I parametri di efficacia studiati erano differenti fra i vari studi. Nei pazienti trattati beyond progression, Le e collaboratori hanno riportato un periodo complessivo di trattamento mediano di 12.6 mesi (15.5 mesi in coloro che avevano ricevuto anche radioterapia) a fronte della PFS RECIST mediana di 8.4 mesi [293]. La durata mediana di trattamento dopo la progressione RECIST è stata stimata a 4.1 e 6.7 mesi negli studi condotti da Mu e Cortellini, rispettivamente [294, 295]. Le stime di OS, variabili da studio a

studio, sono, almeno numericamente risultate a favore della strategia beyond progression rispetto al cambio di trattamento e i migliori outcomes si sono osservati nei pazienti ricevuti anche terapie locali.

Una volta esaurite le possibilità di trattamento molecolare, i pazienti i cui tumori presentano una mutazione di *EGFR* sono candidati a chemioterapia, secondo gli schemi utilizzati nell'istologia non-squamosa (vedi paragrafo 8.2.2). Gli agenti immunoterapici anti-PD-1/PD-L1 non si sono ad oggi dimostrati una valida opzione in monoterapia in questo sottogruppo di pazienti [296]. L'associazione di carboplatino, paclitaxel, bevacizumab e atezolizumab sembra invece essere una valida opzione di trattamento nella popolazione dei pazienti con mutazione di *EGFR* dopo l'esaurimento delle terapie a bersaglio molecolare, come emerso dall'analisi di sottogruppo dello studio Impower 150, dedicata appunto ai pazienti *EGFR*-mutati. [297-298].

Ad un follow-up mediano di circa 20 mesi, PFS ed OS risultavano di 10.2 mesi e non raggiunta, rispettivamente, nei 34 pazienti *EGFR*-mutati ricevuti i quattro farmaci, con una RR pari al 71%. Al momento della stesura di queste linee guida (ottobre 2020), tale regime di combinazione è stato approvato a livello europeo dall'EMA, ma non in Italia.

8.1.2 Trattamento della malattia *ALK*-riarrangiata

I riarrangiamenti di *ALK* (presenti nel 3-7% delle neoplasie polmonari non a piccole cellule) si ritrovano maggiormente in adenocarcinomi che insorgano in soggetti giovani, con assente o ridotta abitudine tabagica [299]. La terapia di scelta nel trattamento di I linea di questi pazienti è un inibitore tirosino-chinasi di *ALK*.

QUESITO 14 GRADE: *Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, un trattamento di prima linea con crizotinib o ceritinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?*

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, un trattamento di prima linea con crizotinib o ceritinib dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto alla chemioterapia

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Lo studio "PROFILE 1014", pubblicato da Solomon et al nel 2014, è un trial di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 343 pazienti affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa, localmente avanzato, recidivante o metastatico e con performance status di 0-2, positivo per il riarrangiamento di ALK, non trattati precedentemente [300]. In questo studio i pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere l'inibitore di ALK crizotinib (250 mg b.i.d.) o chemioterapia contenente cisplatino (75 mg/mq e.v. g.1) o carboplatino (AUC 5-6 e.v. g.1) in associazione a pemetrexed (500 mg/mq g.1) ogni tre settimane per 4-6 cicli. Il disegno dello studio consentiva il crossover a crizotinib per i pazienti in progressione nel braccio della chemioterapia. L'endpoint primario era la PFS, valutata da un comitato di revisori indipendenti, in cieco rispetto al trattamento. Endpoint secondari erano la RR, la OS, il profilo di sicurezza, e i PRO. Il trattamento con crizotinib si è dimostrato superiore alla chemioterapia in termini di RR (74% *versus* 45%, $P < 0.001$) e di PFS (mediana: 10.9 *versus* 7.0 mesi, HR: 0.45, IC 95% 0.35-0.60; $P < 0.001$).

Dati di OS aggiornati sono stati recentemente pubblicati da Solomon et al [301]. Dopo un follow-up mediano di circa 46 mesi, la OS mediana non era ancora raggiunta nel braccio crizotinib e risultava di 47.5 mesi nel braccio chemioterapia. Sebbene la differenza in OS non sia risultata significativa (HR 0.760; (95% IC, 0.548-1.053; $P = 0.0978$) nell'analisi finale, essa si è dimostrata tale dopo correzione per il cross-over (HR 0.346; 95% IC bootstrap 0.081-0.718), a sostegno quindi dell'utilizzo dell'inibitore di ALK come trattamento di prima linea. I migliori outcomes in termini di OS sono stati inoltre raggiunti nei pazienti in cui la terapia con crizotinib è stata seguita da ulteriori farmaci a bersaglio molecolare.

Riguardo i PRO, i pazienti trattati con crizotinib hanno ottenuto una maggiore riduzione dei sintomi e un significativo miglioramento della qualità della vita. Gli eventi avversi più comuni nel braccio con crizotinib (con incidenza almeno del 5% superiore rispetto alla chemioterapia) sono stati disturbi visivi (71% dei pazienti), diarrea (61%) ed edema (49%), mentre gli eventi avversi più comuni per la chemioterapia (con incidenza almeno del 5% superiore rispetto al crizotinib) sono stati fatigue (38%), anemia (32%) e neutropenia (30%).

Lo studio PROFILE 1029 (fase 3 randomizzato, in aperto, multicentrico, condotto in Cina, Tailandia e Malesia) ha arruolato 207 pazienti ALK-positivi, che rispettavano i medesimi criteri di inclusione riportati per PROFILE 1014, così come simile era il disegno del trial. Risultati sovrapponibili tra PROFILE 1029 e 1014 sono stati osservati in termini di PFS e RR, con un beneficio significativo in favore dell'inibitore tirosin-chinasico [302].

Oltre a crizotinib, anche ceritinib è stato confrontato con la chemioterapia a base di platino come trattamento di prima linea per i pazienti con NSCLC avanzato e riarrangiamento di ALK. Lo studio "ASCEND-4", pubblicato da Soria et al nel 2017, è uno studio randomizzato di fase 3 in aperto, multicentrico, su 376 pazienti con NSCLC in stadio IIIB/IV, con performance status di 0-2 e riarrangiamento di ALK [303]. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere ceritinib (750 mg/die a digiuno) o chemioterapia a base di platino e pemetrexed (quest'ultimo anche come terapia di mantenimento). L'endpoint primario era la PFS valutata da un comitato di revisione indipendente, in cieco rispetto al trattamento. In questo studio, ceritinib si è dimostrato superiore alla chemioterapia in termini di RR (72.5% *versus* 26.7%) e di PFS (mediana: 16.6 *versus* 8.1 mesi, HR 0.55, IC 95% 0.42-0.73, $P < 0.00001$), con un miglioramento della qualità di vita generale. Non veniva riportata una significativa differenza in termini di OS (HR 0.73, IC 95% 0.50-1.08, $P = 0.056$) ma va considerato che, al momento dell'analisi, il dato di OS non era ancora maturo e che il 72% dei pazienti in progressione nel braccio chemioterapia avevano successivamente ricevuto un inibitore di ALK.

Fra gli eventi avversi di ogni grado insorgenti in più del 15% dei pazienti, quelli riportati con maggiore incidenza nel braccio ceritinib rispetto alla chemioterapia, sono stati disturbi gastrointestinali quali la diarrea (85% *versus* 11%), la nausea (69% *versus* 55%) e il vomito (66% *versus* 36%). I disturbi gastrointestinali hanno reso necessaria una riduzione di dose nel 28% dei pazienti trattati con ceritinib e hanno causato una interruzione definitiva del trattamento nel 2% dei pazienti.

Lo studio di fase I ASCEND-8 ha dimostrato un profilo di tollerabilità migliore quando la posologia di ceritinib era 450 mg/die e l'assunzione del farmaco veniva associata al cibo [304]. Nella corte di 73 pazienti trattati in prima linea, valutati per attività ed efficacia con questa dose di farmaco, la RR valutata da un comitato di revisione indipendente era pari al 78%, con una PFS mediana non stimabile dopo 19.6 mesi di follow-up mediano. Diarrea, nausea e vomito sono stati riportati dal 57%, 39% e 42% dei pazienti, rispettivamente. Nella maggior parte dei casi gli eventi gastrointestinali erano di grado 1, solo 3% di grado 3. Nello stesso trial erano state valutate anche le posologie di 600 mg/die con cibo e 750 mg/die a digiuno; pur trattandosi di uno studio di fase I in cui alcuna comparazione può essere effettuata, il rapporto beneficio/tossicità era risultato superiore per la dose di 450 mg/die con cibo. Con tale posologia, al momento della stesura di queste linee guida (ottobre 2020), in Italia ceritinib è approvato e rimborsato, come terapia di prima linea, nella malattia metastatica *ALK*-riarrangiata.

Bilancio complessivo beneficio/danno: Il bilancio tra effetti desiderabili (tasso di risposte obiettive, sopravvivenza libera da progressione e globale dopo correzione per *cross-over*, qualità della vita) ed indesiderabili (tossicità) favorisce gli inibitori di *ALK* crizotinib o ceritinib rispetto alla chemioterapia.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
14				14		
Implicazioni per le ricerche future:						
Qualità globale dell'evidenza						
La qualità delle prove è stata giudicata MODERATA per i seguenti motivi: rischio di bias e imprecisione delle stime						
Qualità globale delle prove: MODERATA						
COI: nessun conflitto dichiarato						

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

QUESITO 15 GRADE: *Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, un trattamento di prima linea con alectinib è raccomandato (rispetto al crizotinib)?*

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, un trattamento di prima linea con alectinib dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto al crizotinib.

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Alectinib, inibitore di ALK di seconda generazione, è stato confrontato con crizotinib in tre studi randomizzati di fase 3: “J-ALEX”, “ALEX” e “ALESIA” [305-307].

Lo studio “J-ALEX”, pubblicato da Hida et al. nel 2017, è uno studio di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto in Giappone su 207 pazienti con NSCLC avanzato, con performance status di 0-2, ALK-riarrangiato, non pretrattati con chemioterapia (64%) o che avevano ricevuto un precedente regime chemioterapico (36%) [305]. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere alectinib (300 mg b.i.d.) o crizotinib (250 mg b.i.d.). L’endpoint primario era la PFS valutata da un comitato di revisori indipendenti. Lo studio è stato interrotto alla seconda analisi *ad interim* pre-pianificata per dimostrazione di una significativa superiorità di alectinib in termini di PFS (mediana: non raggiunta con alectinib *versus* 10.2 mesi con crizotinib, HR 0.34, IC 95% 0.17-0.71, $P < 0.0001$). Una analisi esplorativa pre-pianificata ha mostrato che alectinib ha ridotto il rischio di progressione rispetto a crizotinib, sia a livello extracranico che cerebrale. Anche il RR è stato maggiore nel braccio di alectinib (92% *versus* 79%), mentre i dati di OS non erano ancora maturi al momento dell’analisi.

Lo studio ALEX, pubblicato da Peters et al nel 2017, è uno studio di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, internazionale, condotto su 303 pazienti con NSCLC avanzato ALK-riarrangiato, non pretrattati, e con performance status di 0-2 [306]. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere alectinib (600 mg b.i.d.) o crizotinib (250 mg b.i.d.). La PFS valutata dagli sperimentatori, che costituiva l’endpoint primario dello studio, è risultata significativamente superiore nel braccio di terapia con alectinib, sia nella prima analisi che all’ultimo aggiornamento disponibile (mediana 34.8 *versus* 10.9 mesi, HR 0.43, 95% IC 0.32-0.58) [308].

A un follow-up mediano di 48.2 mesi, anche l’OS era a favore di alectinib (mediana non raggiunta *versus* 57.4 mesi, *stratified* HR 0.67, IC 95% 0.46–0.98). Anche il RR è stato maggiore nel braccio di terapia con alectinib (85.7% *versus* 71.4%; $P = 0.009$). Lo studio prevedeva la valutazione della presenza di malattia cerebrale al basale (elemento utilizzato come fattore di stratificazione) e ogni otto settimane. Anche il RR a livello intracranico per i pazienti con lesioni cerebrali ($n = 122$) è stato superiore per alectinib rispetto a crizotinib (a prescindere dal trattamento radioterapico ricevuto in precedenza da alcuni pazienti). Alectinib è risultato inoltre significativamente superiore al crizotinib in termini di tempo alla progressione cerebrale (HR 0.18, 95% IC 0.09-0.36 nei pazienti con metastasi cerebrali al baseline; HR 0.14, 95% IC 0.06-0.33 in assenza di metastasi cerebrali al basale) [309].

Lo studio ALESIA, pubblicato da Zhou et al nel 2019, è uno studio di fase 3 multicentrico randomizzato in aperto, in cui 187 pazienti asiatici ALK-positivi (performance status 0-2) sono stati randomizzati (2:1) a ricevere come prima linea di trattamento alectinib (600 mg b.i.d.) o crizotinib (250 mg b.i.d.) [307]. La PFS valutata dagli sperimentatori (endpoint primario dello studio) è risultata a favore di alectinib (mediana: non stimabile *versus* 11.1 mesi, HR 0.22, 95% IC 0.13-0.38; $P < 0.0001$). La RR era maggiore nel braccio di alectinib (91% *versus* 77%; $P = 0.0095$) e il trattamento con alectinib era superiore anche per gli outcomes di malattia cerebrale: il tasso di risposta intracranica era 73% e 22% nei due rispettivi bracci ($n = 67$ in totale), mentre il rischio di progressione cerebrale di malattia era significativamente inferiore nel braccio di terapia con alectinib (HR 0.14, 95% CI 0.06-0.30).

In questi tre studi l’incidenza di eventi avversi di grado 3-5 è risultata inferiore con alectinib rispetto a crizotinib. La posologia di alectinib approvata e rimborsata in Italia è di 600 mg b.i.d.

Bilancio complessivo beneficio/danno: Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce alectinib rispetto a crizotinib. Alectinib ha dimostrato di incrementare la sopravvivenza libera da progressione e

globale (nello studio ALEX), di ritardare la progressione encefalica rispetto al crizotinib, con un profilo di tollerabilità favorevole (eventi avversi di grado uguale o superiore a 3).						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
Implicazioni per le ricerche future:						
Qualità globale dell'evidenza La qualità delle prove è stata giudicata MODERATA per i seguenti motivi: rischio di bias e inconsistenza tra i risultati degli studi inclusi						
Qualità globale delle prove: MODERATA						
COI: nessun conflitto dichiarato						

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Più recentemente, brigatinib (inibitore tirosin-chinasico di seconda generazione) è stato confrontato con crizotinib nella prima linea di trattamento di pazienti con NSCLC avanzato e riarrangiamento di ALK inclusi nello studio randomizzato di fase 3 ALTA 1-L [310]. Attività sistemica (RR 71% *versus* 60%) e intracranica (RR 78% *versus* 29%, nei pazienti con metastasi cerebrali misurabili) erano maggiori con brigatinib rispetto a crizotinib, rispettivamente, così come la PFS (endpoint primario) valutata da un comitato di revisione radiologica indipendente (mediana: non raggiunta *versus* 9.8 mesi, HR 0.49, CI 95% 0.33 to 0.74; $P < 0.001$). Recentemente è stato pubblicato un aggiornamento dello studio ALTA-1L [311]. Ad un follow-up mediano di 24.9 mesi, la PFS restava in favore di brigatinib. La PFS mediana valutata indipendentemente era infatti di 24.0 *versus* 11.0 mesi per brigatinib e crizotinib rispettivamente (HR 0.49, CI 95% 0.35-0.68; $P < 0.0001$). La PFS mediana valutata dagli sperimentatori risultava 29.4 *versus* 9.2 mesi (HR 0.43, CI 95% 0.31-0.61; $P < 0.001$). Con il limite di un follow-up ancora troppo breve e della possibilità di *cross-over*, l'OS non differiva nei due bracci (mediane non raggiunte, HR 0.92, CI 95% 0.57-1.47; $P = 0.771$).

L'utilizzo di brigatinib in questo setting non è ancora approvato e rimborsato in Italia al momento della stesura di queste linee guida (ottobre 2020).

Al recente congresso ESMO 2020, Solomon et al hanno presentato un'analisi *ad interim* dello studio di fase III CROWN, che randomizzava pazienti con riarrangiamento di ALK a ricevere in prima linea lorlatinib (inibitore di terza generazione) o crizotinib [312]. Ad un follow-up mediano di 18.3 mesi, la PFS valutata da un comitato di revisione indipendente (endpoint principale dello studio) era a favore di lorlatinib (mediana

non stimabile *versus* 9.3 mesi, HR 0.28, CI 95% 0.191–0.413; $P < 0.001$). Anche il profilo di attività intracranica in termini di risposte cerebrali (82% *versus* 23%) e tempo di progressione cerebrale (mediana non stimabile *versus* 16.6 mesi, HR 0.07, CI 95% 0.03-0.17; $P < 0.001$) è nettamente in favore di lorlatinib, in attesa di risultati più maturi dello studio.

Gli studi condotti evidenziano come la maggior parte dei pazienti trattati con crizotinib presenti una progressione di malattia entro 12 mesi dall'inizio del trattamento, dovuta allo sviluppo dei meccanismi di resistenza acquisita al farmaco, i quali possono essere distinti in: meccanismi molecolari *ALK*-dipendenti (principalmente mutazioni puntiformi nel dominio tirosino-chinasico di *ALK*) e meccanismi *ALK*-indipendenti (up-regolazione di altri oncogeni o attivazione di altre vie di trasduzione del segnale intracellulare). A questi si aggiunge la frequente progressione a carico del sistema nervoso centrale, dovuta sia al tropismo encefalico della malattia *ALK*-riarrangiata, che alla sub-ottimale diffusione di crizotinib attraverso la barriera emato-encefalica [306].

QUESITO 16 GRADE: *Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamento di ALK in progressione a una terapia con crizotinib, un trattamento con ceritinib o alectinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?*

RACCOMANDAZIONE:

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.

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Lo studio “ASCEND-5”, pubblicato da Shaw et al. nel 2017, è un trial randomizzato di fase 3 in aperto, su 231 pazienti affetti da NSCLC in stadio IIIB/IV con performance status di 0-2 e con riarrangiamento di ALK, che erano stati precedentemente trattati con chemioterapia (una o due linee di terapia, di cui una contenente un derivato del platino) e che avevano avuto una progressione di malattia al crizotinib [313]. In questo studio i pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere ceritinib (750 mg/die) o chemioterapia (pemetrexed 500 mg/mq e.v. g.1 o docetaxel 75 mg/mq e.v. g.1 ogni tre settimane, a scelta dello sperimentatore). Ai pazienti inclusi nel braccio della chemioterapia era consentito il cross-over a ceritinib in caso di progressione. L’endpoint primario dello studio era la PFS valutato da un comitato di revisione indipendente. In questo studio ceritinib si è dimostrato superiore alla chemioterapia in termini di PFS (mediana 5.4 mesi *versus* 1.6 mesi, HR 0.49, IC 95% 0.36-0.67, $P < 0.0001$) e di RR (39.1% *versus* 6.9%). Tra i pazienti inclusi nello studio, il 15% di quelli trattati con ceritinib e il 17% di quelli trattati con chemioterapia aveva malattia misurabile a livello intracranico, ed in questi pazienti il RR intracranico è stato superiore per il ceritinib (35%) rispetto alla chemioterapia (5%). Al momento dell’analisi, non vi erano differenze in termini di OS (HR 1.0, IC 95% 0.67-1.49, $P = 0.50$). Gli eventi avversi di qualsiasi grado più frequentemente osservati con ceritinib sono stati la diarrea (63%), la nausea (61%), il vomito (48%), l’incremento delle transaminasi (ALT 42%, AST 36%), e la riduzione dell’appetito (33%). Gli eventi di grado 3-4 più frequentemente osservati con ceritinib sono stati l’incremento della transaminasi ALT (21% con ceritinib *versus* 2% con chemioterapia), della AST (14% *versus* 1%) e delle γ -GT (21% *versus* 1%).

Lo studio “ALUR”, pubblicato da Novello et al. nel 2018, è un trial randomizzato di fase 3 in aperto, multicentrico, internazionale, su 107 pazienti con NSCLC avanzato o metastatico con riarrangiamento di ALK e con performance status di 0-2, che erano stati trattati precedentemente con una linea di chemioterapia contenente un derivato del platino e con crizotinib [314]. In questo studio i pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere alectinib (600 mg/die b.i.d.) o chemioterapia (pemetrexed 500 mg/mq e.v. o docetaxel 75 mg/mq e.v. g.1 ogni tre settimane, a scelta dello sperimentatore). L’endpoint primario era la PFS valutata dagli sperimentatori, che è risultata significativamente superiore per alectinib rispetto alla chemioterapia (mediana 9.6 *versus* 1.4 mesi, HR 0.15, IC 95% 0.08–0.29, $P < 0.001$). Anche il RR (37.5% *versus* 2.9%), il RR intracranico per i pazienti con metastasi cerebrali ($n = 76$, 36% *versus* 0%, $P < 0.001$) e il RR intracranico per i pazienti con metastasi cerebrali misurabili ($n = 40$, 54.2% *versus* 0%, $P < 0.001$) erano in favore di alectinib. L’incidenza di eventi avversi è risultata sostanzialmente sovrapponibile tra alectinib e chemioterapia. Gli eventi avversi di qualsiasi grado riportati più frequentemente per alectinib rispetto alla chemioterapia, con una differenza $\geq 5\%$ sono stati la stipsi (18.6% *versus* 11.8%), la dispnea (8.6% *versus* 0%) e l’iperbilirubinemia (5.7% *versus* 0%), mentre gli eventi avversi di qualsiasi grado riportati più frequentemente per la chemioterapia rispetto ad alectinib con una differenza $\geq 5\%$ sono stati fatigue (5.7% *versus* 26.5%), nausea (1.4% *versus* 17.6%), alopecia (0% *versus* 17.6%), neutropenia (2.9% *versus* 14.7%), diarrea (2.9% *versus* 8.8%), prurito (0% *versus* 8.8%), stomatite (0% *versus* 5.9%) e polmonite batterica (0% *versus* 5.9%).

Bilancio complessivo beneficio/danno: Il bilancio tra effetti desiderabili (tassi di risposte obiettive, sopravvivenza libera da progressione e globale) ed indesiderabili (eventi avversi di grado uguale o superiore a 3) favorisce ceritinib o alectinib rispetto alla chemioterapia.

Votazione forza raccomandazione

Votazione bilancio Beneficio/Danno

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
13				13		
Implicazioni per le ricerche future:						
Qualità globale dell'evidenza La qualità delle prove è stata giudicata BASSA per i seguenti motivi: rischio di bias e imprecisione delle stime						
Qualità globale delle prove: BASSA						
COI: Dr Novello astenuta dalla votazione della raccomandazione						

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Sebbene derivanti da studi più precoci a singolo braccio, evidenze prospettiche suggeriscono il potenziale ruolo di brigatinib nel setting post-crizotinib (mediana di PFS: 12.9 mesi e RR 54% nei pazienti trattati con la dose di 90 mg/die per sette giorni e a seguire 180 mg/die), anche in questo caso con risultati promettenti in termini di attività ed efficacia a livello cerebrale (RR 67% e PFS intracranica mediana per i pazienti già affetti da metastasi cerebrali: 18.4 mesi) [315-317].

Come detto per crizotinib, anche per quanto concerne gli inibitori di seconda generazione di ALK, siano essi somministrati nel setting post-crizotinib o in prima linea, la resistenza acquisita si manifesta in termini di progressione clinico-radiologica di malattia. I meccanismi molecolari alla base delle resistenze ricalcano quelli riportati con crizotinib, con un arricchimento nel numero di casi che sviluppano mutazioni di *ALK* [318].

Dati recenti, emergenti da un studio prospettico di fase 1/2, supportano l'utilizzo di lorlatinib (inibitore di terza generazione) dopo progressione a inibitori di seconda generazione, alla luce dello spettro d'azione contro tutte le mutazioni singole di resistenza emergenti in *ALK* e della sua spiccata attività cerebrale [319, 320]. Tra 111 pazienti che erano già progrediti ad almeno due inibitori di ALK, 43 (39%) hanno beneficiato di una risposta di malattia a lorlatinib (PFS mediana: 6.9 mesi); nel gruppo dei 111 pazienti pretrattati, 49 avevano metastasi cerebrali e risposta intracranica si è documentata in 26 (55%) casi (durata mediana di risposta intracranica: 14.5 mesi). Nei pazienti ricevuti lorlatinib, particolare attenzione va posta a tossicità farmaco specifiche, quali l'iperlipidemia e le alterazioni cognitive.

In considerazione dell'attuale mancanza di approvazione e rimborso in Italia, la somministrazione di lorlatinib è consentita esclusivamente all'interno di protocolli di studio o di programmi ad utilizzo nominale del farmaco.

Come visto per la malattia *EGFR*-mutata, il mantenimento e l'avvicinarsi di terapie a bersaglio molecolare capaci di mantenere un controllo di malattia il più a lungo possibile sono elementi chiave per garantire i migliori outcomes di sopravvivenza anche nei pazienti ALK-positivi. A questo proposito, viene ribadita la fattibilità delle strategie menzionate in precedenza di terapia "beyond progression" e di trattamenti locali in caso di oligoprogressione, supportata da evidenze esclusivamente retrospettive. In un'analisi di due studi clinici a braccio singolo, che valutavano la somministrazione di crizotinib in pazienti affetti da NSCLC con riarrangiamento di ALK, 120 dei 194 pazienti progrediti a crizotinib (62%) avevano mantenuto il farmaco beyond progression [321]. In tale gruppo, l'OS dal momento della progressione è risultata maggiore rispetto ai pazienti che avevano cambiato terapia alla progressione RECIST (ancora in era pre-inibitori di seconda generazione) (mediana: 16.4 *versus* 3.9 mesi, HR 0.27, CI 95% 0.17–0.42; $P < 0.0001$), così come l'OS dall'inizio di crizotinib (mediana: 29.6 *versus* 10.8 mesi; HR 0.30, CI 95% 0.19–0.46; $P < 0.0001$). In una serie riportata da Watanabe et al. circa gli outcomes di 11 pazienti riceventi la sequenza di crizotinib-alectinib, sei avevano mantenuto l'inibitore di prima generazione "beyond progression" per una durata mediana di 9.4 mesi dalla progressione RECIST, senza inficiare l'attività e l'efficacia del successivo trattamento con alectinib [322]. Come riportato da Chiari et al., la sopravvivenza dopo progressione RECIST non differiva tra 22 pazienti riceventi ceritinib o alectinib dopo la progressione a crizotinib, rispetto ai sette pazienti trattati con l'inibitore di prima generazione "beyond progression" [323]. Liu et al. hanno riportato i dati di 38 pazienti ALK- o ROS1-positivi trattati con crizotinib "beyond progression" per un periodo mediano di 5.9 mesi, numericamente più lungo per i 13 pazienti riceventi terapie locali per malattia oligoprogressiva (9.9 *versus* 4.2 mesi, $p = 0.094$) [324]. D'altra parte, per quanto concerne la progressione cerebrale a crizotinib, Zhao et al. hanno riportato una sopravvivenza post-progressione RECIST superiore nei pazienti che erano passati ad inibitori di seconda generazione rispetto a coloro che avevano mantenuto crizotinib "beyond progression" [325].

Anche nel caso della malattia *ALK*-riarrangiata, in mancanza di evidenze prospettiche randomizzate, gli outcomes differenziali osservati nei vari gruppi di pazienti possono riflettere una variabile aggressività delle malattie individuali più che l'impatto delle differenti strategie di trattamento. D'altra parte, le strategie "beyond progression" e di terapia locale della malattia oligoprogressiva si applicano anche nel setting post-crizotinib, pur essendo disponibili ulteriori terapie a bersaglio molecolare, sempre da valutarsi fra le opzioni terapeutiche, soprattutto nel caso di progressione cerebrale.

Per quei pazienti che sviluppano una progressione sistemica e per i quali risulta indicata una successiva linea di trattamento, la chemioterapia a base di platino rimane l'opzione raccomandata, con particolare riferimento alle combinazioni con pemetrexed, stante la peculiare attività di tale farmaco nella malattia *ALK*-riarrangiata. Sulla base dei risultati che emergono da un'analisi di sottogruppo dello studio Impower150 [298] la combinazione a base di carboplatino, paclitaxel, bevacizumab e atezolizumab ha ricevuto la recente approvazione da parte dell'EMA anche per i pazienti *ALK*-positivi in progressione dopo terapia a bersaglio molecolare. Tuttavia, al momento della stesura di queste linee guida (ottobre 2020), il suddetto regime di combinazione non è approvato e rimborsato in Italia.

8.1.3 Trattamento della malattia *ROS1*-riarrangiata

Sebbene sia un recettore tirosino-chinasico distinto da *ALK*, *ROS1* e *ALK* hanno una struttura molto simile, condividono una maggiore incidenza in soggetti giovani, con assente o scarsa abitudine tabagica, e nell'istotipo adenocarcinoma [326]. *ROS1* è l'oncogene driver in 1-2% dei NSCLC; l'unico farmaco attualmente approvato e rimborsato in Italia per il trattamento del NSCLC avanzato con riarrangiamento di *ROS1* è crizotinib.

QUESITO 17 GRADE: *Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ROS1, un trattamento di prima linea con crizotinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?*

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di *ROS1*, un trattamento di prima linea con crizotinib dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto alla chemioterapia.

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Crizotinib si è dimostrato particolarmente attivo in pazienti con NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di *ROS1*. In una coorte di espansione dello studio di fase 1 di crizotinib, PROFILE 1001, sono stati arruolati 50 pazienti con NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di *ROS1* [327, 328].

In questo studio, pubblicato nel 2014 da Shaw et al. e aggiornato con follow-up a 62.6 mesi nel 2019, la maggior parte dei pazienti aveva precedentemente ricevuto una o due linee di terapia (rispettivamente nel 42% e nel 44% dei casi) ed era stata prevalentemente esposta ad un derivato del platino (80%). I pazienti inclusi in questo studio sono stati trattati con crizotinib alla posologia standard (250 mg b.i.d.) ottenendo un RR del 72% (incluse sei risposte complete e 32 risposte parziali), una durata mediana della risposta di 24.7 mesi, una PFS mediana di 19.3 mesi e una sopravvivenza globale mediana di 51.4 mesi. Gli eventi avversi di qualsiasi grado più frequentemente riportati sono stati: disturbi visivi (87%), diarrea (45%), nausea (51%), edemi periferici (47%), stipsi (34%), vomito (38%), incremento delle transaminasi (36%) e astenia (21%), ma si è trattato prevalentemente di eventi di grado 1-2. Gli eventi avversi di grado 3 sono stati ipofosfatemia (15%), neutropenia (9%), incremento delle transaminasi (4%) e vomito (4%).

La prima ampia raccolta dati retrospettiva su pazienti con diagnosi di NSCLC *ROS1*-positivi, EUROS1, ha coinvolto 32 pazienti confermando la prevalenza nei pazienti giovani (età mediana 50.5 anni), sesso femminile (64.5%) e non fumatori (67.7%). Il tasso di risposte obiettive è risultato dell'80%, con una PFS mediana 9.1 mesi; nessuna tossicità inattesa fu identificata [329].

Tre ulteriori studi prospettici, multicentrici di fase 2 con braccio singolo hanno valutato crizotinib nei pazienti con riarrangiamento di *ROS1*. Il primo studio ha valutato l'attività in termini di risposte obiettive (valutate dallo sperimentatore) di crizotinib in monoterapia nei pazienti con NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di *ROS1*. Il tasso di risposte obiettive è stato pari al 70% (21 dei 34 pazienti arruolati ha ottenuto risposta di malattia), con una PFS mediana di 20 mesi [330].

Il secondo studio è focalizzato sui pazienti asiatici con NSCLC avanzato *ROS1*-positivo pretrattati con una o al massimo tre linee di terapia. Il tasso di risposte obiettive (endpoint primario dello studio,) è stato del 71.7%. La PFS mediana era di 19.7 mesi, mentre il profilo di tollerabilità era compatibile con i dati noti di crizotinib [331].

Il terzo ed ultimo studio è lo studio METROS volto a valutare l'attività e la sicurezza di crizotinib in pazienti pretrattati con NSCLC metastatico con amplificazione o mutazione dell'esone 14 di *MET* oppure con riarrangiamento di *ROS1*. I risultati dello studio, recentemente pubblicati, confermano l'efficacia e la buona tollerabilità di crizotinib in questo sottogruppo di pazienti [332].

Recentemente, sono stati pubblicati i dati dell'AcSè Program su crizotinib per le alterazioni di *MET*, *ALK* o *ROS-1* nei pazienti con tumori solidi, un basket trial condotto in Francia. Il tasso di risposte obiettive è stato del 47.2% con un tasso di miglior risposte che raggiunge il 69.4% [333].

Non vi sono studi di confronto diretto tra crizotinib e chemioterapia nei pazienti con NSCLC avanzato e riarrangiamento di *ROS1*, sebbene dati alcune evidenze suggeriscano una particolare attività della chemioterapia con pemetrexed. I dati attualmente disponibili derivano prevalentemente da pazienti pretrattati con chemioterapia, ma l'elevata attività ed efficacia dimostrata da crizotinib, insieme al favorevole profilo di tossicità, costituiscono elementi a sostegno dell'impiego di crizotinib in prima linea nel sottogruppo di pazienti con riarrangiamento di *ROS1*.

Bilancio beneficio/danno: Il rapporto rischio/beneficio è a favore di crizotinib data la migliore tollerabilità rispetto alla chemioterapia e il maggiore beneficio clinico in termini di risposte obiettive e sopravvivenza

libera da progressione.						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
14				14		
Implicazioni per le ricerche future:						
Qualità globale dell'evidenza La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: I limiti principali degli studi sono la bassa numerosità campionaria, e l'assenza di un braccio di controllo per gli studi prospettici, i quali, considerata l'eterogeneità delle popolazioni incluse risultano anche essere non confrontabili fra loro						
Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA						
COI: nessun conflitto dichiarato						

Per il rationale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Altri inibitori di ROS1, oggetto di studio, ma non ancora approvati includono: ceritinib, entrectinib, lorlatinib, repotrectinib. Tra questi, vanno sicuramente sottolineati lorlatinib e repotrectinib, alla luce della loro attività sistemica e cerebrale dopo progressione a crizotinib. 34 pazienti ROS1-positivi trattati con lorlatinib nello studio di fase 1/2 avevano precedentemente ricevuto crizotinib. In questo gruppo, si sono registrate tasso di risposte confermato del 62% nei pazienti non pretrattati e del 35% nei pazienti pretrattati con crizotinib, con una PFS mediana di 21 mesi nei pazienti non pretrattati e 8.5 mesi nei pazienti pretrattati con crizotinib. Nello stesso setting, più del 50% dei pazienti con metastasi cerebrali misurabili hanno ottenuto una risposta di malattia con lorlatinib (64% nei non pretrattati e 50% nei pretrattati con crizotinib) [334, 335].

In una popolazione pretrattata sovrapponibile inclusa nello studio di fase 1/2 di repotrectinib (n = 18), la RR è stata del 39% e tre pazienti dei quattro con metastasi cerebrali hanno beneficiato di una risposta intracranica. Il peculiare interesse nei confronti di repotrectinib è da ascrivere in particolar modo all'attività dell'inibitore contro la mutazione G2032R di *ROS1*, responsabile frequentemente della resistenza a crizotinib e difficilmente superabile con altri inibitori [336].

Entrectinib, seppur non approvato in Italia, è stato approvato dall'EMA il 28 maggio 2020 nei pazienti con fusione di NTRK e fusione di ROS-1 sulla base di quattro studi clinici (STARTRK-2, ALKA-372-001,

STARTRK-1 e STARTRK-NG), nell'ambito dei quali ha globalmente dimostrato tassi di risposte del 73.4% e una durata mediana della risposta di 16.5 mesi [337-340].

Al momento della progressione clinico-radiologica a crizotinib, i pazienti ROS1-positivi possono pertanto beneficiare di ulteriori terapie a bersaglio molecolare all'interno di studi clinici o programmi di accesso allargato. Analogamente a quanto riportato per la malattia EGFR-mutata e ALK-riarrangiata, le strategie di trattamento "beyond progression" e della malattia oligoprogressiva possono rappresentare opzioni valide anche nei pazienti con riarrangiamento di ROS1, pur in assenza di evidenze dedicate.

8.1.4 *Trattamento della malattia BRAF^{V600} mutata*

Le mutazioni della serina/treonina kinasi BRAF sono presenti in circa il 5% degli adenocarcinomi polmonari. Metà delle mutazioni puntiformi di BRAF si localizzano a livello del codone aminoacidico V600 dell'esone 15 (in particolare V600E), mentre la rimanente metà in ulteriori codoni degli esoni 11 e 15. A differenza delle altre alterazioni passibili di trattamento a bersaglio molecolare, le mutazioni di BRAF non interessano espressamente pazienti che non abbiano mai fumato o con una scarsa esposizione tabagica [65, 341].

QUESITO 18 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con mutazione *BRAF*-V600, un trattamento di prima linea con dabrafenib in combinazione con trametinib è raccomandato?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con mutazione *BRAF*-V600, un trattamento di prima linea con dabrafenib in combinazione con trametinib può essere preso in considerazione come opzione di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Lo studio NCT01336634, che ha incluso pazienti affetti da NSCLC metastatico con mutazione V600E di *BRAF*, è uno studio di fase due in aperto, non randomizzato, che prevedeva tre corti. Nella corte A, i pazienti hanno ricevuto dabrafenib (inibitore di *BRAF*) in mono-terapia [342]; nella corte B dabrafenib e trametinib (inibitore di *MEK*) come linea di trattamento successiva alla prima [343]; nella corte C dabrafenib e trametinib come prima linea di trattamento [65].

I risultati di quest'ultima corte sono stati pubblicati da Planchard et al nel 2017 [65]. 36 pazienti hanno ricevuto la combinazione di dabrafenib 150 mg b.i.d. e trametinib 2 mg in monosomministrazione, fino a progressione, tossicità inaccettabile, ritiro del consenso o decesso. L'obiettivo principale dello studio era il tasso di risposte obiettive, valutate dagli sperimentatori come da in accordo ai criteri RECIST. Risposte di malattia sono state ottenute in 23 pazienti (64%), con due (6%) risposte complete e 21 (58%) parziali. Lo studio è pertanto risultato positivo, dal momento che il *cut-off* di ORR per definirne la positività era stato fissato a 60%. Ad un follow-up mediano di 15.9 mesi, la PFS mediana era rispettivamente 10.9 e 14.6 mesi, se valutata dagli sperimentatori o da un comitato di revisione radiologica indipendente. L'OS mediana è stata stimata a 24.6 mesi.

In otto pazienti (22%), l'emergenza di eventi avversi ha determinato l'interruzione permanente del trattamento. 25 (69%) patients hanno sviluppato almeno un evento avverso di grado 3-4: febbre, incremento di alanina aminotransferasi e ipertensione in quattro casi (11%) per evento, vomito in tre (8%).

Al recente aggiornamento presentato al congresso ASCO 2020, ad un follow-up mediano di 16.3 mesi, l'OS mediana è stata stimata a 17.3 mesi [344].

Limiti dello studio: La raccolta e l'analisi dei dati è stata eseguita dall'azienda farmaceutica. Si tratta di uno studio senza braccio di controllo che ha arruolato un numero limitato di pazienti (n = 36). Trattandosi di un sottogruppo molecolare relativamente raro, è difficile ipotizzare studi randomizzati di confronto con chemio(immuno)-terapia

Rapporto beneficio/danno: probabilmente a favore della combinazione di dabrafenib e trametinib alla luce del tasso di risposte obiettive, della sopravvivenza libera da progressione e del profilo di tossicità, considerando che tale prima linea non preclude un successivo trattamento chemio-immunoterapico.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
3	5			7	1	

Implicazioni per le ricerche future:

Qualità globale dell'evidenza

La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: rischi di bias, imprecisione dovuto al *sample size* molto limitato e non diretta applicabilità dei risultati a causa della mancanza del braccio di confronto.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

I pazienti che, per varie ragioni, non abbiano ricevuto la combinazione dabrafenib + trametinib come prima linea di trattamento possono ricevere tale terapia anche nelle linee successive, sulla base di evidenze che dimostrano il beneficio clinico derivante dalla combinazione di dabrafenib e trametinib anche in pazienti pretrattati con chemioterapia [343]. Al congresso ASCO 2020 sono stati aggiornati i dati di efficacia della combinazione in questa coorte dello studio. Ad un follow-up mediano di 16.6 mesi, ORR, PFS e OS mediana sono state riportate essere: 68.4%, 10.2 e 18.2 mesi, rispettivamente [344].

Al momento della stesura di queste linee guida (ottobre 2020), la combinazione di dabrafenib e trametinib, è approvata e rimborsata in Italia per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazione V600 di BRAF

8.1.5 *Trattamento delle malattie con altri driver molecolari*

Sebbene non siano al momento approvati in Italia farmaci a bersaglio molecolare diversi dagli inibitori tirosin-chinasici di EGFR, ALK, ROS1, e BRAF, dati preliminari che emergono da recenti studi di fase 1-2, evidenziano profili di attività e tollerabilità promettenti in favore di alcune molecole di nuova generazione rivolte verso alterazioni molecolari “rare”, sostenendo la ricerca di drivers aggiuntivi mediante metodiche di sequenziamento di nuova generazione. Il riscontro di tali alterazioni molecolari permetterebbe infatti l’accesso a studi clinici o programmi di accesso allargato, che offrono la possibilità di ricevere una terapia targeted.

8.2 Malattia non-oncogene-addicted

Nei pazienti con NSCLC avanzato senza alterazioni molecolari driver suscettibili di terapie a bersaglio molecolare, attualmente la scelta del trattamento si basa principalmente sull’istologia, sulle condizioni generali del paziente e sue comorbilità, e sul livello di espressione di PD-L1.

8.2.1 *Trattamento di prima linea: Immunoterapia*

QUESITO 19 GRADE: *Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con espressione di PDL1 \geq 50%, senza mutazioni attivanti il gene di EGFR/BRAF o riarrangiamenti di ALK/ROS1, e con buon performance status (0-1), un trattamento di prima linea con pembrolizumab è raccomandato (rispetto alla sola chemioterapia)?*

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti con NSCLC metastatico, senza mutazioni di EGFR/BRAF o riarrangiamenti di ALK/ROS1, con espressione di PD-L1 \geq 50%, il trattamento di prima linea con pembrolizumab dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto alla chemioterapia

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Lo studio KEYNOTE-024, pubblicato da Reck et al nel 2016, è un *trial* di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 305 pazienti affetti da NSCLC metastatico, senza mutazione di EGFR o riarrangiamento di ALK, con espressione di PD-L1 \geq 50%, e con performance status di 0-1 [345].

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti in trattamento sistemico con corticosteroidi o con altri farmaci immunosoppressori, con metastasi cerebrali non trattate, con malattie autoimmuni in fase attiva trattate con farmaci specifici nei due anni precedenti, con malattia interstiziale polmonare in fase attiva, o con storia di polmonite trattata con terapia steroidea nei due anni precedenti. I pazienti inclusi nello studio sono stati randomizzati (1:1) a ricevere un trattamento di prima linea con pembrolizumab (200 mg ev ogni tre settimane, fino ad un massimo di 35 cicli) o con un regime chemioterapico standard (cisplatino o carboplatino più gemcitabina, carboplatino più paclitaxel e, soltanto per i tumori ad istologia non-squamosa, cisplatino o carboplatino più pemetrexed per 4-6 cicli, con la possibilità di proseguire pemetrexed come terapia di mantenimento). L'endpoint primario dello studio era la PFS, e gli endpoint secondari erano la OS, il RR e il profilo di sicurezza.

La terapia con pembrolizumab ha dimostrato un incremento significativo della PFS (mediana 10.3 *versus* 6.0 mesi, HR 0.50, IC 95% 0.37-0.68, $P < 0.001$) [345]. Un'analisi aggiornata della OS e del profilo di sicurezza è stata recentemente presentata all' ESMO 2020. Ad un follow-up mediano di 59.9 mesi, la mediana di OS era 26.3 mesi con pembrolizumab e 13.4 mesi con la chemioterapia (HR 0.62; IC 95%, 0.48 to 0.81, $P = 0.001$) con un tasso di OS a 5 anni del 31.9% con pembrolizumab *versus* 16.3% con la chemioterapia. Pembrolizumab ha incrementato le risposte obiettive (46.1% *versus* 31.1%) e la durata della risposta (29.1 *versus* 6.3 mesi) [346]. Nel complesso, il profilo di tollerabilità è stato più favorevole per il pembrolizumab rispetto alla chemioterapia, sia per quanto riguarda l'incidenza di eventi avversi di qualsiasi grado (76.6% *versus* 90.0%), che gli eventi avversi di grado 3-5 (31.2% *versus* 53.3%). La percentuale di pazienti che interrompeva il trattamento in seguito ad eventi avversi era simili nei due bracci (13.6% con pembrolizumab e 10.7% con la chemioterapia). Eventi avversi immuno-correlati e reazioni infusive sono stati riportati nel 34.4% dei pazienti trattati con pembrolizumab e nel 5.3% di quelli trattati con chemioterapia, quelli mentre eventi avversi di grado 3-5 si sono osservati nel 13.6% e 0.7% dei pazienti trattati con pembrolizumab e chemioterapia, rispettivamente [346].

Bilancio beneficio/danno: a favore di pembrolizumab in considerazione del prolungamento della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia a fronte di un migliore profilo di tollerabilità in termini di eventi avversi correlati al trattamento di qualsiasi grado e di grado severo, ad eccezione degli eventi avversi immuno-correlati che sono stati più frequenti nel braccio del pembrolizumab.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
14				14		

Implicazioni per le ricerche future:

<p>Qualità globale dell'evidenza La qualità delle prove è stata giudicata MODERATA per i seguenti motivi: conduzione in aperto (sebbene la valutazione della risposta venisse effettuata in cieco da revisori indipendenti); previsto il crossover; la partecipazione dello sponsor alla stesura del protocollo, all'analisi dei dati e alla stesura del manoscritto; l'interruzione precoce dello studio (effettuata tuttavia dopo che una analisi <i>ad interim</i> pre-pianificata aveva riscontrato la superiorità di pembrolizumab rispetto alla chemioterapia in termini di OS)</p>
<p>Qualità globale delle prove: MODERATA</p>
<p>COI: nessun conflitto dichiarato</p>

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Lo studio randomizzato di fase 3 “KEYNOTE-042” ha valutato l’efficacia della mono-immunoterapia con pembrolizumab rispetto alla chemioterapia standard di I linea in pazienti affetti da NSCLC avanzato di qualsiasi istologia, con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ [347]. Lo studio ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di OS (endpoint primario) in favore di pembrolizumab in tutti i sottogruppi, un profilo di tossicità migliore rispetto alla chemioterapia in termini di incidenza di eventi avversi correlati al trattamento, ad eccezione degli eventi avversi immuno-correlati che, come atteso, sono stati più frequenti nel braccio del pembrolizumab. Una analisi esploratoria dello studio non ha tuttavia evidenziato differenze significative in termini di OS tra i due bracci per i pazienti con PD-L1 1%-49%, suggerendo che il beneficio osservato con pembrolizumab nell’intera popolazione in studio sia determinato principalmente dal vantaggio ottenuto dall’immunoterapia nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$. In modo analogo, lo studio randomizzato di fase 3 “IMpower110”, ha confrontato atezolizumab *versus* chemioterapia standard nella prima linea di trattamento di pazienti affetti da NSCLC avanzato di qualsiasi istologia, con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$. I risultati dello studio, recentemente pubblicati, hanno dimostrato un vantaggio statisticamente significativo e clinicamente rilevante in termini di OS (endpoint primario) in favore di atezolizumab nel sottogruppo di pazienti con con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$. Atezolizumab è risultato inoltre essere meglio tollerato rispetto alla chemioterapia con eventi avversi immuno-correlati solitamente di basso grado [348].

QUESITO 20 GRADE: *Nei pazienti affetti da NSCLC a istologia non-squamosa in stadio avanzato senza mutazioni attivanti di EGFR/BRAF o riarrangiamenti di ALK/ROS1, con espressione di PD-L1 < 50% e con buon performance status (0-1), un trattamento di prima linea a base di platino, pemetrexed e pembrolizumab, seguito da una terapia di mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?*

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da NSCLC a istologia non-squamosa in stadio avanzato, senza mutazioni attivanti l'EGFR/BRAF o riarrangiamenti di ALK/ROS1, con espressione di PD-L1 < 50% e con buon performance status (0-1) un trattamento di prima linea a base di platino, pemetrexed e pembrolizumab, seguito da una terapia di mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Lo studio KEYNOTE-189, pubblicato da Gandhi et al. nel 2018 è uno studio randomizzato di fase 3, in doppio cieco, su 616 pazienti con NSCLC metastatico ad istologia non-squamosa, senza mutazioni di EGFR o riarrangiamento di ALK e con qualsiasi livello di espressione di PD-L1, con performance status di 0-1, in prima linea di trattamento [349]. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere pembrolizumab (200 mg/mq ev ogni tre settimane) o placebo, fino ad un massimo di 35 cicli, in associazione a pemetrexed (500 mg/mq e.v. g.1 ogni tre settimane) e cisplatino (75 mg/mq e.v. g.1 ogni tre settimane) o carboplatino (AUC 5 e.v. g.1 ogni tre settimane) per 4 cicli seguiti da pemetrexed di mantenimento. In questo studio, la maggior parte dei pazienti (72%) ha ricevuto il carboplatino come agente derivato del platino. Gli endpoint primari dello studio erano la PFS e la OS. All'analisi aggiornata con un follow-up di 23.1 mesi, è stato osservato un beneficio significativo in favore del braccio di combinazione col pembrolizumab per entrambi gli endpoint (PFS mediana 9.0 versus 4.9 mesi, HR 0.48, IC 95% 0.40-0.58, P < 0.00001 – OS mediana 22.0 versus 10.7 mesi, HR 0.56, IC 95% 0.45-0.70, P < 0.00001). Il vantaggio in termini di OS è coerente in tutti i sottogruppi analizzati sulla base dei livelli di espressione di PD-L1, inclusi i pazienti PD-L1 negativi (n = 190, HR 0.52, IC 95% 0.36-0.74) e quelli con espressione di PD-L1 1-49% (n = 186, HR 0.62, IC 95% 0.42-0.92). L'aggiunta di pembrolizumab alla chemioterapia ha inoltre incrementato il RR (48.0% versus 19.4%) e la PFS-2 (mediana 17.0 versus 9.0 mesi, HR 0.49, IC 95% 0.40-0.59). Per quanto riguarda la tollerabilità, non vi è stato un significativo incremento nella frequenza di eventi avversi nel braccio del pembrolizumab rispetto alla sola chemioterapia (gradi 3-5 71.9% versus 66.8%), e l'incidenza di eventi avversi immuno-correlati (qualsiasi grado 26.4%, grado 3-5 10.9%) è risultata simile a quella osservata negli studi di pembrolizumab in monoterapia, ad eccezione della nefrite, che si è verificata più frequentemente rispetto all'atteso (6.2%). L'interruzione di almeno uno dei componenti del trattamento è stata più frequente nel braccio del pembrolizumab (33.6%) rispetto a quello del placebo (16.3%), ma a questo proposito occorre considerare che la durata mediana del trattamento nel braccio del pembrolizumab è stata maggiore di quella del placebo (9.8 versus 6.2 mesi) [350].

Rapporto beneficio/danno: a favore della combinazione in considerazione del prolungamento della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia a fronte di un simile profilo di tollerabilità in termini di eventi avversi correlati al trattamento di qualsiasi grado e di grado severo, ad eccezione degli eventi avversi immuno-correlati che sono stati più frequenti nel braccio di combinazione.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
14				14		

Implicazioni per le ricerche future:

Qualità globale dell'evidenza La qualità delle prove è stata giudicata MODERATA per i seguenti motivi: previsto il crossover; la partecipazione dello sponsor alla stesura del protocollo, all'analisi dei dati e alla stesura del manoscritto.
Qualità globale delle prove: MODERATA
COI: nessun conflitto dichiarato

In una popolazione analoga di pazienti affetti da NSCLC metastatico ad istologia non-squamosa senza mutazioni di *EGFR* o riarrangiamento di *ALK* e non selezionati per livelli di espressione di PD-L1, i risultati dello studio “IMpower132” presentati all’ESMO del 2018 hanno mostrato un beneficio significativo in termini di PFS, con un incremento numerico, ma non statisticamente significativo della OS dall’aggiunta di atezolizumab a una chemioterapia a base di platino e pemetrexed rispetto alla sola chemioterapia [351]. Due studi hanno valutato la strategia di combinazione nei pazienti affetti da NSCLC metastatico ad istologia non-squamosa, includendo anche pazienti con alterazioni di *EGFR* o *ALK*, a condizione che avessero ricevuto almeno una precedente linea di trattamento con inibitore tirosino-chinasico. Nello studio “IMpower150” l’aggiunta di atezolizumab a carboplatino, paclitaxel e bevacizumab ha determinato un incremento significativo degli endpoint co-primari dello studio rispetto alla sola chemioterapia con bevacizumab: PFS, valutata dagli sperimentatori nella popolazione wild-type e nella popolazione wild-type con elevata espressione tumorale di una signature genetica di cellule T effettrici (Teff), e OS nella popolazione wild-type [352-353]. Nella medesima popolazione, lo studio “IMpower130” ha dimostrato un incremento significativo degli endpoint co-primari (PFS valutata dagli sperimentatori e OS nella popolazione wild-type) dall’aggiunta di atezolizumab a carboplatino e nab-paclitaxel rispetto alla sola chemioterapia [354].

QUESITO 21 GRADE: *Nei pazienti affetti da NSCLC a istologia squamosa in stadio avanzato con espressione di PD-L1 < 50% e con buon performance status (0-1), un trattamento di prima linea a base di carboplatino, paclitaxel o nabpaclitaxel, e pembrolizumab, seguito da una terapia di mantenimento con pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?*

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da NSCLC a istologia squamosa in stadio avanzato con espressione di PD-L1 < 50% e con buon performance status (0-1), un trattamento di prima linea a base di carboplatino, paclitaxel o nabpaclitaxel, e pembrolizumab, seguito da una terapia di mantenimento con pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Lo studio “KEYNOTE-407” ha valutato l’aggiunta del pembrolizumab al trattamento chemioterapico di prima linea nei pazienti affetti da NSCLC avanzato, ad istologia squamosa, con qualsiasi livello di espressione di PD-L1. Lo studio “KEYNOTE-407” è uno studio di fase III in doppio cieco, che ha randomizzato i pazienti 1:1:1 in tre bracci a ricevere pembrolizumab+carboplatino+paclitaxel (o nabpaclitaxel) oppure carboplatino+paclitaxel (o nabpaclitaxel), per 4 cicli, seguiti da una terapia di mantenimento con pembrolizumab e/o placebo in caso di risposta o stabilità di malattia. I fattori di stratificazione dello studio includevano il genere, la presenza di metastasi epatiche e livello di espressione di PD-L1 (PD-L1 ≥ 1% vs <1%). Il disegno dello studio consentiva il cross-over dopo l’unblinding.

Erano elegibili pazienti con ECOG PS 0-1, con diagnosi di NSCLC ad istotipo squamoso, senza metastasi cerebrali sintomatiche.

I risultati finali dello studio mostrano un incremento significativo dell’ OS nel gruppo trattato con pembrolizumab (17.1 mesi *versus* 11.6 mesi (HR=0.71; p<0.001)); tale beneficio è stato confermato in tutti i sottogruppi. Anche la PFS è stata superiore nel braccio con pembrolizumab (8 *versus* 5.1 mesi (HR=0.57; p<0.001), con un tasso di risposte obiettive pari al 57.9% per il gruppo pembrolizumab rispetto al 38.4% nel gruppo placebo.

In termini di tollerabilità, la combinazione ha avuto eventi avversi sovrapponibili rispetto al gruppo trattato con placebo: 74.1% di eventi avversi G3-5 per il gruppo trattato con pembrolizumab *versus* 69.6% del gruppo trattato con placebo) [355, 356].

Bilancio beneficio/danno: a favore della combinazione in considerazione del prolungamento della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia a fronte di un profilo di tossicità simile in termini di eventi avversi correlati al trattamento di qualsiasi grado e di grado severo, ad eccezione degli eventi avversi immuno-correlati che sono stati più frequenti nel braccio di combinazione.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
6	5			8	4	

Implicazioni per le ricerche future:

Qualità globale dell’evidenza: La qualità delle prove è stata giudicata BASSA per i seguenti motivi: la partecipazione dello sponsor alla stesura del protocollo, all’analisi dei dati e alla stesura del manoscritto; selezione della popolazione arruolata.

Qualità globale delle prove: BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Lo studio “IMpower131” è uno studio di fase III in aperto che ha randomizzato pazienti con diagnosi di NSCLC ad istologia squamosa 1:1:1 in tre bracci a ricevere atezolizumab+carboplatino+paclitaxel (A+CP), atezolizumab+carboplatino+nab-paclitaxel (A+CnP) oppure carboplatino+nab-paclitaxel (CnP), per 4-6 cicli, seguiti dal mantenimento con atezolizumab o placebo nei pazienti con risposta o stabilità di malattia.

L’aggiunta di atezolizumab alla chemioterapia ha incrementato la PFS mediana (6.3 mesi *versus* 5.6 mesi, HR=0.71; p=0.0001); mentre in termini di OS (altro endpoint primario) la differenza non è risultata significativa (OS mediana 14.2 vs 13.5; HR=0.88; p=0.1581). In termini di tollerabilità, la combinazione è risultata più tossica della sola chemioterapia: 43.1% di eventi avversi G3/4 per A+CP, 47.9% per A+CnP vs 28.7% per CnP [357].

Globalmente considerati, i risultati di questi studi suggeriscono come l’immunoterapia (da sola o in associazione alla chemioterapia) rappresenti uno standard nel trattamento di prima linea di una parte significativa di pazienti con nuova diagnosi di NSCLC avanzato. Al momento della stesura di queste linee guida (ottobre 2020), l’unico agente immunoterapico approvato e rimborsato in Italia in prima linea per il trattamento del NSCLC avanzato è il pembrolizumab: 1) in monoterapia nei pazienti affetti da NSCLC con buon performance status (0-1), senza alterazioni di *EGFR* e *ALK* e con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ e 2) in associazione alla chemioterapia a base di platino e pemetrexed nei pazienti affetti da NSCLC a istologia non-squamosa, con buon performance status (0-1), senza alterazioni di *EGFR* e *ALK* e con espressione di PD-L1 $< 50\%$.

8.2.2 Trattamento di prima linea: Chemioterapia

In pazienti non selezionati per caratteristiche molecolari o per livello di espressione di PD-L1, la chemioterapia (nella maggior parte dei casi con schemi a base di cisplatino) si è dimostrata efficace nel prolungare la OS rispetto alla best supportive care (BSC) [358].

Nei pazienti candidati a chemioterapia, il trattamento standard è rappresentato da una doppietta contenente un derivato del platino associato ad un agente di terza generazione (vinorelbina, gemcitabina o taxano), per 4-6 cicli. L’aggiunta di un terzo farmaco alla doppietta si è tradotta in un incremento del RR senza significative

differenze in termini di sopravvivenza e con un peggiore profilo di tossicità [359]. Le doppiette con derivato del platino associato ai farmaci di terza generazione (vinorelbina, gemcitabina o taxani) sono in grado di determinare tassi di sopravvivenza a un anno di circa il 30-40% (verso 20-25% con le doppiette più antiche, ad es. cisplatino ed etoposide). Tuttavia, nessuno degli studi randomizzati che hanno confrontato le diverse doppiette con derivato del platino e farmaco di terza generazione ha stabilito con certezza la superiorità di un regime rispetto agli altri, per cui tutti i regimi di terza generazione possono essere considerati sostanzialmente equivalenti in termini di efficacia, con differenti profili di tossicità [360-363].

In merito al derivato del platino più efficace, la meta-analisi pubblicata da Ardizzoni et al. nel 2007 ha dimostrato che l'utilizzo del cisplatino determina un incremento non significativo dell'OS nella popolazione generale e un vantaggio significativo limitatamente al sottogruppo di pazienti con istologia non-squamosa e in associazione a farmaci di terza generazione, pertanto dovrebbe essere considerato il farmaco da preferire, mentre il carboplatino rappresenta una valida alternativa in presenza di controindicazioni all'impiego del cisplatino [364]. Infine, per quanto riguarda la durata ottimale della terapia di prima linea, la meta-analisi pubblicata da Rossi et al. nel 2014 riporta che 6 cicli rispetto a 3-4 cicli di chemioterapia hanno determinato un vantaggio statisticamente significativo, sebbene clinicamente poco rilevante, in termini di PFS, ma senza vantaggi significativi in OS (endpoint primario) [365].

Lo studio JMDB, pubblicato da Scagliotti et al. nel 2008, è un trial di fase 3 randomizzato con disegno di non-inferiorità, in aperto, multicentrico, condotto su 1725 pazienti con NSCLC allo stadio IIIB (non suscettibile di trattamento con finalità curativa) o IV [366]. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere cisplatino/gemcitabina (cisplatino 75 mg/mq e.v. g.1 e gemcitabina 1250 mg/mq e.v. gg. 1,8 ogni tre settimane) o cisplatino/pemetrexed (cisplatino 75 mg/mq e.v. g.1 e pemetrexed 500 mg/mq e.v. g. 1 ogni tre settimane) per un massimo di 6 cicli o fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. L'endpoint primario era la OS. Nella popolazione generale, il trattamento con cisplatino/pemetrexed si è dimostrato non inferiore a cisplatino/gemcitabina in termini di OS (mediana 10.3 *versus* 10.3 mesi, HR 0.94, IC 95% 0.84-1.05, con il limite superiore dell'intervallo di confidenza al di sotto di 1.176 che costituiva il limite stabilito per la non-inferiorità) e PFS (mediana 4.8 *versus* 5.1 mesi, HR 1.04, IC 95% 0.94-1.15), con RR simile nei due bracci (30.6% *versus* 28.2%). Una analisi di sottogruppo per istotipo ha mostrato una maggiore efficacia

in termini di OS per cisplatino/pemetrexed rispetto a cisplatino/gemcitabina nell'istologia non-squamosa (OS mediana 11.8 *versus* 10.4 mesi, HR 0.81, IC 95% 0.70-0.94, $P = 0.005$) ed una minore efficacia nell'istologia squamosa (OS mediana 9.4 *versus* 10.8 mesi, HR 1.23 IC 95% 1.00-1.51, $P = 0.05$). Rispetto al braccio con cisplatino/gemcitabina, nel braccio cisplatino/pemetrexed vi è stata minore incidenza di tossicità ematologica di grado 3-4 (neutropenia: 15% *versus* 27%; anemia: 6% *versus* 10%; trombocitopenia 4% *versus* 13%, $P < 0.001$) e di alopecia (qualsiasi grado 12% *versus* 21%, $P = 0.002$), mentre vi è stata una maggiore incidenza di nausea di grado 3-4 (7% *versus* 4%, $P = 0.004$). Questi dati suggeriscono che nei pazienti affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa in stadio localmente avanzato o metastatico candidati a sola chemioterapia, per controindicazioni assolute o relative a un trattamento immunoterapico di I linea, il regime cisplatino/pemetrexed può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto al regime cisplatino/gemcitabina.

QUESITO 22 GRADE: *Nei pazienti affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa in stadio localmente avanzato o metastatico, trattati in prima linea con una doppietta costituita da un derivato del platino e pemetrexed ed in risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, la terapia di mantenimento con pemetrexed è raccomandata (rispetto alla sola osservazione)?*

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico 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.

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Lo studio PARAMOUNT, pubblicato da Paz-Ares et al. nel 2012, è un trial di fase 3 randomizzato in doppio cieco, multicentrico, su pazienti affetti da NSCLC in fase avanzata (stadio IIIB/IV) [367]. Lo studio prevedeva due fasi: una fase non randomizzata (fase di induzione) in cui 939 pazienti non pre-trattati per malattia avanzata sono stati sottoposti a terapia di prima linea con cisplatino/pemetrexed (cisplatino 75 mg/mq e.v. g.1 e pemetrexed 500 mg/mq e.v. g.1 ogni tre settimane) per 4 cicli ed una successiva fase randomizzata (fase di mantenimento), in cui i pazienti eleggibili che non erano in progressione di malattia dopo l'induzione (n = 539) venivano randomizzati (2:1) a ricevere pemetrexed (500 mg/mq e.v. g.1 ogni tre settimane) + BSC o placebo + BSC. L'endpoint primario dello studio era la PFS della fase di mantenimento valutata dagli sperimentatori. La PFS mediana è risultata essere significativamente migliore per il braccio del pemetrexed rispetto al placebo (4.1 *versus* 2.8 mesi, HR 0.62, IC 95% 0.49-0.79, $P < 0.0001$) e tale vantaggio è stato confermato anche da un comitato di revisione radiologica indipendente (3.9 *versus* 2.6 mesi, HR 0.64, IC 95% 0.51-0.81, $P = 0.0002$). L'analisi finale di OS effettuata dopo un follow-up mediano di 24.3 mesi ha mostrato un vantaggio per pemetrexed rispetto a placebo (mediana: 13.9 *versus* 11 mesi, HR 0.78, IC 95% 0.64-0.96, $P = 0.0195$), sia per i pazienti che con la terapia di induzione avevano ottenuto una risposta completa o parziale (HR 0.81, IC 95% 0.59-1.11), che per quelli che avevano ottenuto una stabilità di malattia (HR 0.76; IC 95% 0.57-1.01) [368]. La terapia con pemetrexed è stata gravata da maggiore tossicità rispetto al placebo (soprattutto in termini di anemia, neutropenia e fatigue).

Sulla base di tali dati, pemetrexed è approvato e rimborsato come terapia di mantenimento in caso di malattia ad istologia non-squamosa in stabilità o risposta dopo combinazione di chemioterapia base di platino, ed è un'opzione che può essere discussa con il paziente.

Bilancio beneficio/danno: a favore della terapia di mantenimento con pemetrexed, ma da valutare con attenzione visto l'incremento della tossicità.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
	14			14		

Implicazioni per le ricerche future:

Qualità globale dell'evidenza

La qualità delle prove è stata giudicata BASSA per i seguenti motivi: rischio di bias e imprecisione delle stime

Qualità globale delle prove: BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Il ruolo dell'aggiunta dell'anticorpo anti-VEGF bevacizumab alla chemioterapia di prima linea del NSCLC avanzato è stato indagato in studi di fase 3 esclusivamente nella istologia non-squamosa, in quanto in uno studio di fase 2 era stato osservato un eccesso di tossicità in termini di emorragia polmonare nei pazienti con NSCLC ad istologia squamosa [369].

Lo studio E4599, pubblicato da Sandler et al. nel 2006, è un trial di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 878 pazienti con performance status di 0-1 affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico (stadio IIIB o IV) ad istologia non-squamosa [370]. L'endpoint primario era la OS. In questo studio i pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere carboplatino/paclitaxel (carboplatino AUC 6 e.v. g.1 e paclitaxel 200 mg/mq e.v. g.1 ogni tre settimane) fino ad un massimo di 6 cicli, associati o meno a bevacizumab (15 mg/mq e.v. g.1 ogni tre settimane; quest'ultimo poteva essere proseguito in monoterapia fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile). Lo studio ha evidenziato un vantaggio dall'aggiunta del bevacizumab in termini di OS (mediana: 12.3 *versus* 10.3 mesi, HR 0.79, IC 95% 0.67-0.92, $P = 0.003$), di PFS (mediana: 6.2 *versus* 4.5 mesi, HR 0.66, IC 95% 0.57-0.77, $P < 0.0001$) e di RR (35% *versus* 15%, $P < 0.001$). Veniva inoltre descritto un aumento di incidenza di eventi avversi con l'aggiunta del bevacizumab (ipertensione, proteinuria, emorragia, neutropenia, neutropenia febbrile, piastrinopenia, iponatremia, rash e cefalea); in particolare, nel braccio del bevacizumab vi sono state 15 morti correlati al trattamento (rispetto a 2 morti nel braccio di controllo), di cui 5 sono state attribuite ad emorragia polmonare e 5 a complicanze della neutropenia febbrile.

Lo studio AVAiL, pubblicato da Reck et al. nel 2009, è un trial di fase 3 randomizzato in doppio cieco, multicentrico, condotto su 1043 pazienti con performance status di 0-1, affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico (stadio IIIB o IV) [371]. I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere cisplatino/gemcitabina (cisplatino 80 mg/mq e.v. g.1 e gemcitabina 1250 mg/mq e.v. gg. 1,8 ogni tre settimane) fino ad un massimo di 6 cicli, associati a bevacizumab a basse dosi (7.5 mg/mq) o bevacizumab ad alte dosi (15 mg/mq) o placebo g.1 ogni tre settimane fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. L'endpoint primario dello studio era inizialmente la OS, divenendo poi la PFS ad un successivo emendamento. La PFS è stata significativamente migliore per il bevacizumab rispetto al placebo, sia nel braccio ad alte dosi (PFS mediana: 6.5 *versus* 6.1 mesi, HR 0.82, IC 95% 0.68-0.98, $P = 0.03$) che in

quello a basse dosi (PFS mediana: 6.7 *versus* 6.1 mesi, HR 0.75, IC 95% 0.62-0.91, $P = 0.003$). Nei pazienti trattati con bevacizumab è stato osservato inoltre un incremento del RR (alte dosi: 30.4%; basse dosi: 34.1%, placebo: 20.1%). Il vantaggio in PFS non si è tuttavia tradotto in un vantaggio in OS (mediana: 13.4 mesi per bevacizumab ad alte dosi, 13.6 mesi per bevacizumab ad alte dosi, 13.1 per il placebo) [372]. Il profilo di tossicità del bevacizumab è stato coerente con quanto atteso, e l'incidenza di eventi avversi di grado ≥ 3 è stata simile nei tre bracci; in questo studio le emorragie polmonari di grado ≥ 3 si sono verificate in 2 pazienti nel braccio placebo, 5 pazienti nel braccio con bevacizumab a basse dosi e 3 pazienti nel braccio con bevacizumab ad alte dosi.

Due meta-analisi hanno dimostrato un incremento significativo in RR, PFS e OS dall'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia a base di platino rispetto alla sola chemioterapia in pazienti affetti da NSCLC avanzato [373, 374].

8.2.3 Linee successive di trattamento

Nella seconda linea di trattamento del NSCLC avanzato, docetaxel si è dimostrato superiore in termini di OS alla BSC o ad altri agenti chemioterapici quali ifosfamida o vinorelbina [375, 376].

Sebbene pemetrexed si sia dimostrato non inferiore a docetaxel in uno studio randomizzato di fase 3, il frequente utilizzo di pemetrexed nella prima linea o nella terapia di mantenimento del NSCLC ad istologia non-squamosa ne limita il ruolo in seconda linea [377].

Un ulteriore agente che si è dimostrato efficace nella terapia di seconda e terza linea del NSCLC avanzato è erlotinib che, in uno studio randomizzato di fase 3, si è dimostrato superiore in termini di OS rispetto al placebo, in pazienti con NSCLC avanzato, non selezionati per mutazione di *EGFR*, e considerati non idonei alla chemioterapia [378].

Tuttavia, due studi randomizzati di confronto tra erlotinib e docetaxel in seconda linea in pazienti wild-type per *EGFR*, lo studio italiano "TAILOR" e lo studio giapponese "DELTA", nonché una recente meta-analisi basata su dati estratti dalla letteratura, hanno dimostrato la superiorità di docetaxel rispetto a erlotinib in termini di PFS (HR = 0.72; CI: 0.50-1.06), ma anche di OS (HR = 0.78; CI: 0.54-1.12) [379-381]. Sulla base

di questi dati docetaxel è stato pertanto considerato a lungo uno standard nella seconda linea di trattamento dei pazienti con NSCLC.

QUESITO 23 GRADE: *Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico in progressione dopo una prima linea di chemioterapia, una immunoterapia con nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab è raccomandata rispetto a una chemioterapia di seconda linea?*

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato in progressione a 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 come prima opzione rispetto a una chemioterapia di seconda linea.

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Diversi studi randomizzati di fase 3 hanno confrontato l'immunoterapia con la chemioterapia nel trattamento di seconda linea. Il ruolo di nivolumab (anti-PD-1) è stato valutato negli studi "CheckMate 017" (istologia squamosa, indipendentemente da PD-L1) e "Checkmate 057" (istologia non-squamosa, indipendentemente da PD-L1), il ruolo di pembrolizumab (anti-PD-1) è stato valutato nello studio "KEYNOTE-010" (indipendentemente dal tipo istologico, con positività per PD-L1), mentre il ruolo di atezolizumab (anti-PD-L1) è stato valutato nello studio "OAK" (indipendentemente dal tipo istologico e da PD-L1) [382-385].

Lo studio "Checkmate 017", pubblicato da Brahmer et al. nel 2015, è un trial di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 272 pazienti con performance status di 0-1, affetti da NSCLC ad istologia squamosa, in stadio IIIB o IV, in progressione di malattia dopo una prima linea di chemioterapia basata su derivato del platino [382]. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere nivolumab (3 mg/kg e.v. ogni 2 settimane) o docetaxel (75 mg/mq e.v. ogni 3 settimane). Endpoint primari dello studio erano la RR e la OS ma, prima della analisi *ad interim* pre-pianificata, il protocollo è stato emendato al fine di considerare la OS come unico endpoint primario. I pazienti trattati con nivolumab hanno ottenuto un vantaggio in termini di OS (mediana: 9.2 *versus* 6.0 mesi; HR 0.59, IC 95% 0.44-0.71, $P < 0.001$), PFS (mediana: 3.5 *versus* 2.8 mesi; HR 0.62, IC 95% 0.47-0.81, $P < 0.001$) e RR (20% *versus* 9%, $P = 0.008$) rispetto a docetaxel. Il trattamento con nivolumab è stato gravato da una minore incidenza di effetti collaterali di ogni grado (58% *versus* 86%), di grado 3-4 (7% *versus* 55%) e di grado 5 (0% *versus* 2%), rispetto a docetaxel. Gli eventi avversi selezionati (in quanto potenzialmente ad eziologia immune) di qualsiasi grado correlati al trattamento più frequentemente osservati sono stati: ipotiroidismo (4% con nivolumab *versus* 0% con docetaxel), diarrea (8% *versus* 20%), polmonite (5% *versus* 0%), aumento della creatinina (3% *versus* 2%) e rash (4% *versus* 6%). In questo studio è stata valutata retrospettivamente l'espressione di PD-L1 (mediante immunohistochimica con anticorpo 28-8), che non è risultata essere prognostica né predittiva in termini di efficacia per tutti gli endpoint considerati, a nessuno dei valori pre-specificati di cut-off (1%, 5%, 10%). Potenziali rischi di bias dello studio sono rappresentati da: conduzione in aperto e ruolo dello sponsor nella raccolta ed analisi dei dati. Lo studio è stato inoltre interrotto precocemente in seguito ad una analisi *ad interim* pre-pianificata che ha evidenziato un vantaggio in OS per il nivolumab.

Lo studio "Checkmate 057", pubblicato da Borghaei et al. nel 2015, è un trial di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 582 pazienti con Performance Status di 0-1, affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa in stadio IIIB, IV o ricaduti dopo radioterapia o chirurgia, in progressione di malattia durante o dopo almeno una precedente linea di doppietta chemioterapica basata su platino; erano consentite inoltre precedenti terapie di mantenimento con pemetrexed, bevacizumab o erlotinib, e precedenti terapie con inibitori tirosino-chinasici in caso di mutazione *EGFR* o riarrangiamenti di *ALK* [383]. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere nivolumab (3 mg/kg e.v. ogni due settimane) o (docetaxel 75 mg/mq e.v. ogni tre settimane). L'endpoint primario dello studio era la OS. Al momento della analisi *ad interim* pre-pianificata (effettuata dopo un follow-up minimo di 13.2 mesi) nivolumab si è dimostrato superiore a docetaxel in termini di OS (mediana 12.2 *versus* 9.4 mesi, HR 0.73, IC 95% 0.59-0.89, $P = 0.002$); tale vantaggio si è mantenuto anche ad un follow-up più maturo (OS mediana ad un follow-up minimo di 17.2 mesi 12.2 *versus* 9.4 mesi, HR 0.72, IC 95% 0.60-0.88, $P < 0.001$), ed è stato coerente in tutti i sottogruppi pre-specificati ad eccezione dei pazienti trattati in terza linea, quelli con metastasi cerebrali, e quelli con mutazione di *EGFR*. Il RR è stato superiore nel braccio di nivolumab rispetto al braccio di docetaxel (19% *versus* 12%, $P = 0.02$), ma non sono state osservate significative differenze in PFS (mediana 2.3 mesi per

nivolumab *versus* 4.2 mesi per docetaxel; HR 0.92, IC 95% 0.77-1.1, $P = 0.39$). Per quanto riguarda gli eventi avversi, nel braccio di nivolumab sono stati osservati meno eventi di grado 3-5 rispetto a docetaxel (10% *versus* 54%), con un profilo di tossicità coerente con quello atteso per questo farmaco. Gli eventi avversi selezionati di qualsiasi grado correlati al trattamento più frequentemente osservati sono stati: rash (9% per nivolumab *versus* 3% per docetaxel), prurito (8% *versus* 1%), eritema (1% *versus* 4%), diarrea (8% *versus* 23%), ipotiroidismo (7% *versus* 0%), incremento delle ALT (3% *versus* 1%) e delle AST (3% *versus* 1%), reazioni infusionali (3% *versus* 1%) e polmonite (3% *versus* <1%). Anche in questo studio è stata valutata retrospettivamente l'espressione di PD-L1 (mediante immunocistochimica con anticorpo 28-8) e, diversamente da quanto osservato nello studio "Checkmate 017" per i pazienti con tumore ad istologia squamosa, nel "Checkmate 057" il test di interazione ha suggerito una forte associazione tra espressione di PD-L1 e gli endpoints di efficacia, osservata con tutti i cut-off di espressione pre-specificati ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$, $\geq 10\%$). In particolare, la HR per sopravvivenza è stata di 0.59, 0.43 e 0.40 in favore di nivolumab nei pazienti con espressione di PD-L1 rispettivamente $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$, mentre è stata di 0.87, 0.96 e 0.96 nei pazienti con espressione di PD-L1 rispettivamente $< 1\%$, $< 5\%$ e $< 10\%$. I risultati di una analisi post-hoc suggeriscono inoltre che il maggior beneficio del nivolumab è per i pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ (HR 0.32), ma tali dati devono essere interpretati con cautela, dal momento che si trattava di una analisi non pre-specificata condotta su uno scarso numero di pazienti ($n = 112$). Un rischio potenziale di bias per questo studio è rappresentato dalla conduzione in aperto e dal coinvolgimento dello sponsor nella raccolta ed analisi dei dati. Recentemente, è stata presentata una *pooled analysis* a cinque anni degli studi Checkmate 017 e 057: nivolumab si è confermato superiore a docetaxel nella popolazione congiunta (OS mediana 11.1 verso 8.1 mesi; HR 0.68, IC 95% 0.59-0.78). Il tasso di OS a cinque anni era del 13.4% con nivolumab verso 2.6% con docetaxel. Il buon profilo di tollerabilità di nivolumab è stato confermato [386].

Lo studio "KEYNOTE-010", pubblicato da Herbst et al. nel 2016, è un trial di fase 2/3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 1034 pazienti con performance status di 0-1, affetti da NSCLC avanzato con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ (valutata centralmente mediante immunocistochimica con anticorpo 22C3), ed in progressione di malattia dopo almeno una prima linea di trattamento con doppietta di chemioterapia a base di platino (inclusa un'appropriate terapia con inibitore tirosino-chinasico per i pazienti con mutazione di *EGFR* o riarrangiamento di *ALK*) [384]. Il 30% circa dei pazienti incluso nello studio aveva ricevuto due o più linee precedenti di trattamento. I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere pembrolizumab 2 mg/kg ogni tre settimane, pembrolizumab 10 mg/kg ogni tre settimane, o docetaxel 75 mg/mq ogni tre settimane. Gli endpoint co-primari dello studio erano la OS e la PFS, sia nella popolazione generale che nel gruppo con espressione tumorale di PD-L1 $\geq 50\%$. La OS mediana è stata significativamente superiore per pembrolizumab rispetto a docetaxel, sia nella popolazione generale (10.4 mesi per pembrolizumab a 2 mg/kg verso 8.5 mesi per docetaxel; HR 0.71, IC 95% 0.58-0.88, $P = 0.008$; 12.7 mesi per pembrolizumab a 10 mg/kg verso 8.5 mesi per docetaxel; HR 0.61, IC 95% 0.49-0.75, $P < 0.0001$) che nella popolazione di pazienti con PD-L1 $\geq 50\%$ (14.9 mesi per pembrolizumab 2 mg/kg *versus* 8.2 mesi per docetaxel; HR 0.54, IC 95% 0.38-0.77, $P = 0.0002$; 17.3 mesi per pembrolizumab a 10 mg/kg *versus* 8.2 mesi per docetaxel; HR 0.50, IC 95% 0.36-0.70, $P < 0.0001$), mentre non sono state osservate differenze significative tra i due bracci di pazienti trattati con pembrolizumab. Una analisi di sottogruppo esplorativa *post-hoc* ha evidenziato un vantaggio significativo nei pazienti con istologia non-squamosa, mentre il vantaggio non è risultato significativo nell'istologia squamosa, probabilmente per motivi legati alla numerosità del campione. Il recente aggiornamento a 42.6 mesi di follow-up ha confermato il vantaggio in OS mediana. Pazienti con PD-L1 TPS $\geq 50\%$ hanno ottenuto una OS mediana di 16.9 (IC 95% = 12.3-21.4) mesi con pembrolizumab verso 8.2 (IC 95% = 6.4-9.8) mesi con docetaxel (HR = 0.53; 95% CI = 0.42-0.66; $P < .00001$); pazienti con TPS $\geq 1\%$ hanno pure ottenuto un beneficio significativo (HR = 0.69; 95% CI = 0.60-0.80; $P < .00001$) [387].

La PFS mediana è stata significativamente maggiore per pembrolizumab rispetto a docetaxel nella popolazione di pazienti con PD-L1 $\geq 50\%$ (5.0 mesi per pembrolizumab 2 mg/kg *versus* 4.1 mesi per docetaxel; HR 0.59, IC 95% 0.44-0.78, $P = 0.0001$; 5.2 mesi per pembrolizumab a 10 mg/kg *versus* 4.1 mesi per docetaxel; HR 0.59, IC 95% 0.45-0.78, $P < 0.0001$), ma nella popolazione generale non è stata raggiunta la soglia pre-specificata di significatività statistica (3.9 mesi per pembrolizumab 2 mg/kg *versus* 4.0 mesi per docetaxel; HR 0.88, IC 95% 0.74-1.05, $P = 0.0001$; 4.0 mesi per pembrolizumab a 10 mg/kg *versus* 4.0 mesi per docetaxel; HR 0.79, IC 95% 0.66-0.94, $P = 0.004$). In termini di RR, pembrolizumab si è dimostrato superiore a docetaxel sia nella popolazione generale (18% *versus* 18% verso 9% per rispettivamente pembrolizumab a 2 mg/kg, 10 mg/kg e docetaxel) che nella popolazione con PD-L1 $\geq 50\%$ (30% *versus* 29%

versus 8%). Gli eventi avversi di grado 3-5 sono stati più frequenti nel braccio del docetaxel (35%) che nei due bracci del pembrolizumab (2 mg/kg: 13%; 10 mg/kg: 16%), ed il profilo di tossicità è stato coerente con quello atteso: gli eventi immuno-correlati più frequenti con pembrolizumab sono stati ipotiroidismo, ipertiroidismo e polmonite, per lo più di grado 1-2. I risultati di questo studio supportano la possibilità di utilizzare tessuto di archivio per la determinazione dell'espressione di PD-L1, in quanto per i pazienti trattati con pembrolizumab non vi sono state significative differenze in termini di OS rispetto all'epoca del prelievo tissutale. Potenziali rischi di bias dello studio sono rappresentati da: disegno in aperto (con assenza di mascheramento anche da parte del comitato esterno di monitoraggio dei dati), coinvolgimento dello sponsor nell'analisi e nell'interpretazione dei dati e nella stesura dell'articolo, e mancanza di significatività in PFS sulla popolazione generale, che costituiva uno degli endpoint primari dello studio (sebbene probabilmente la PFS potrebbe non rappresentare un endpoint adeguato di efficacia negli studi con la immunoterapia in seconda linea). Inoltre, possono esserci dei limiti di trasferibilità dei risultati nella popolazione con alterazioni genetiche drivers (visto il basso numero di pazienti positivi per *EGFR* o *ALK* arruolati nello studio) e nei pazienti con espressione intermedia di PD-L1 (1-49%) per i quali non sono stati riportati i dati di efficacia e che nella pratica clinica rappresentano la maggior parte dei pazienti candidabili in seconda linea al pembrolizumab.

Lo studio OAK, pubblicato da Rittmeyer et al. nel 2017, è uno studio di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 1225 pazienti affetti da NSCLC, in stadio IIIB o IV, precedentemente trattati con una o due linee di chemioterapia (di cui una o più terapie basate su derivato del platino, e terapia con inibitore tirosino-chinasico per i pazienti con mutazione di *EGFR* o riarrangiamento di *ALK*) e con performance status di 0-1 [385].

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere atezolizumab (1200 mg ev) o docetaxel (75 mg/mq), ogni tre settimane. Endpoints co-primari dello studio erano la OS in tutta la popolazione (intention-to-treat, ITT) e nella popolazione PD-L1 positiva ($\geq 1\%$ delle cellule tumorale, TC 1/2/3 o $\geq 1\%$ delle cellule dell'infiltrato immunitario, IC 1/2/3). In questo studio la valutazione di PD-L1 era centralizzata ed è stata effettuata prospetticamente in campioni di tessuto fresco o di archivio mediante l'anticorpo Ventana SP142. La OS mediana è stata significativamente maggiore per atezolizumab rispetto a docetaxel, sia nella popolazione ITT (13.8 *versus* 9.6 mesi; HR 0.73, IC 95% 0.62-0.87, $P = 0.0003$), nella popolazione PD-L1 positiva ($n = 463$; 15.7 *versus* 10.3 mesi; HR 0.74, IC 95% 0.58-0.93; $P = 0.0102$), nei pazienti con assenza di espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali e sulle cellule dell'infiltrato infiammatorio (TC0 e IC0, $n = 379$; 12.6 *versus* 8.9 mesi; HR 0.75, IC 95% 0.59-0.96, $P = 0.0215$). Nei pazienti con alta espressione di PD-L1 ($\geq 50\%$ delle cellule tumorali, TC3, o $\geq 10\%$ delle cellule dell'infiltrato infiammatorio, IC3) il vantaggio è anche maggiormente rilevante ($n = 137$; 20.5 *versus* 8.9 mesi; HR 0.41, IC 95% 0.27-0.64, $P < 0.0001$). Il vantaggio di OS in favore di atezolizumab è stato coerente in tutti i sottogruppi predefiniti tra cui i pazienti con malattia squamosa ($n = 222$, HR 0.73, IC 95% 0.54-0.98) e non squamosa ($n = 628$; HR 0.73, IC 95% 0.60-0.89), i pazienti non fumatori ($n = 156$; HR 0.71, IC 95% 0.47-1.08) ed i pazienti con metastasi cerebrali ($n = 85$; HR 0.54, IC 95% 0.31-0.94), ad eccezione dei pazienti con mutazione di *EGFR* (HR 1.24, IC 95% 0.71-2.18). Non veniva osservata una differenza significativa tra i due bracci in termini di PFS, ad eccezione del sottogruppo di pazienti ad alta espressione di PD-L1 (TC3 o IC3), in cui vi era un vantaggio per atezolizumab (HR per PFS 0.63, IC 95% 0.43-0.91). In termini di RR non vi erano significative differenze tra i due bracci nella ITT (18% per atezolizumab *versus* 16% per docetaxel), ma nel sottogruppo di pazienti ad alta espressione di PD-L1 (TC3 o IC3) la RR era superiore per atezolizumab rispetto a docetaxel (31% *versus* 8%). Anche con un follow-up di 26 mesi il beneficio in sopravvivenza si è mantenuto in tutti i sottogruppi [388].

Atezolizumab è risultato meglio tollerato di docetaxel, con una minore incidenza di eventi avversi di grado 3-4 correlati al trattamento (15% *versus* 43%). Nel braccio di atezolizumab gli eventi avversi di qualsiasi grado più frequentemente riportati sono stati fatigue (14%), nausea (9%), riduzione dell'appetito (9%) ed astenia (8%). Tra gli eventi avversi immuno-correlati venivano segnalati polmonite (1% di qualsiasi grado, $< 1\%$ di grado 3), epatite ($< 1\%$) e colite ($< 1\%$). Potenziali rischi di bias dello studio sono rappresentati da: disegno in aperto e coinvolgimento dello sponsor nell'analisi e nell'interpretazione dei dati e nella stesura dell'articolo.

Sulla base di questi dati, in Italia nivolumab (alla dose *flat* di 240 mg e.v. ogni due settimane) è approvato per il trattamento del NSCLC avanzato dopo una precedente chemioterapia, indipendentemente dall'espressione di PD-L1; pembrolizumab (alla dose di 2 mg/kg ev ogni tre settimane) è approvato per il trattamento del NSCLC avanzato con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ dopo almeno una precedente chemioterapia (i pazienti

positivi per *EGFR* o *ALK* devono aver ricevuto anche una terapia a bersaglio molecolare prima di ricevere pembrolizumab); atezolizumab (alla dose flat di 1200 mg ev ogni tre settimane) è approvato per il trattamento del NSCLC avanzato dopo una precedente chemioterapia, indipendentemente dall'espressione di PD-L1 (i pazienti positivi per *EGFR* o *ALK* devono aver ricevuto anche una terapia a bersaglio molecolare prima di ricevere atezolizumab).

Bilancio beneficio/danno: Il rapporto rischio beneficio in tutti gli studi favorisce il trattamento con checkpoint inibitori rispetto alla chemioterapia standard sia in termini di eventi avversi di ogni grado che di grado severo G3-4. Pur non essendoci studi di confronto diretto, i profili di tollerabilità sono sostanzialmente riproducibili fra nivolumab, pembrolizumab ed atezolizumab.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
14				14		
Implicazioni per le ricerche future:						
Qualità globale dell'evidenza						
La qualità delle prove è stata giudicata MODERATA per i seguenti motivi: I limiti principali degli studi è il loro disegno in aperto; essi sono inoltre non confrontabili fra loro per diverse popolazioni selezionate per istologia o per livello di espressione di PD-L1. Non esistono inoltre studi di confronto diretto né di superiorità né di non-inferiorità.						
Qualità globale delle prove: MODERATA						
COI: nessun conflitto dichiarato						

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Quesito 24: *Nei pazienti affetti da NSCLC ad istologia adenocarcinoma in stadio localmente avanzato o metastatico, in progressione di malattia dopo una prima linea di chemioterapia, l'associazione di nintedanib e docetaxel è raccomandata rispetto al docetaxel ?*

L'aggiunta del nintedanib, farmaco orale inibitore delle angiocinasasi (VEGFR1-3, FGFR1-3, PDGFR- α e - β), RET, FLT3 e Src, alla chemioterapia di seconda linea con docetaxel, è stata valutata nello studio LUME-Lung 1 [389].

Lo studio LUME-Lung 1, pubblicato da Reck et al nel 2014, è un trial di fase 3 randomizzato (1:1) in doppio cieco, multicentrico, condotto su 655 pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato, recidivante o metastatico, con performance status 0-1, precedentemente trattati con un regime di chemioterapia. Erano esclusi dallo studio i pazienti con metastasi cerebrali attive, neoplasie con necrosi o cavitazione, neoplasie centrali con evidenza di infiltrazione dei grossi vasi, o storia recente di emottisi significativa o di evento trombotico o emorragico clinicamente rilevante. In questo studio i pazienti sono stati randomizzati a ricevere docetaxel (75 mg/mq e.v.) g. 1 ogni tre settimane, più nintedanib (200 mg b.i.d.) o placebo gg. 2-21 ogni 3 settimane, fino a tossicità inaccettabile o progressione di malattia. L'endpoint primario era la PFS. L'endpoint secondario era la OS, valutata mediante una analisi gerarchica pre-specificata secondo il seguente

ordine: 1) nei pazienti con adenocarcinoma in progressione entro 9 mesi dall'inizio della prima linea; 2) in tutti i pazienti con adenocarcinoma; 3) in tutti i pazienti. Nella popolazione ITT, dopo un follow-up mediano di 7.1 mesi, la PFS è stata di 3.4 mesi nel braccio di docetaxel più nintedanib *versus* 2.7 mesi nel braccio di docetaxel più placebo (HR 0.79; IC 95% 0.68-0.92, $P = 0.0019$); il vantaggio in PFS è stato osservato indipendentemente dalla istologia (HR nella istologia adenocarcinoma: 0.77; HR nella istologia squamosa: 0.77) e si è mantenuto ad un follow-up mediano di 37.1 mesi (HR 0.85; IC95% 0.75-0.96, $P = 0.0076$), quando è stata effettuata l'analisi finale della OS. La OS è risultata in maniera statisticamente significativa più lunga nel braccio con nintedanib rispetto al braccio con placebo per i pazienti con adenocarcinoma progrediti entro i 9 mesi dall'inizio della terapia di prima linea (10.9 *versus* 7.9 mesi; HR 0.75, IC 95% 0.60-0.92, $P = 0.0073$) e per tutti i pazienti con adenocarcinoma (12.6 *versus* 10.3 mesi; HR 0.83, IC95% 0.70-0.99), ma non nella popolazione totale comprendente tutte le istologie (10.1 *versus* 9.1 mesi, HR 0.94, IC95% 0.83-1.05). In termini di RR non sono state osservate significative differenze tra i due bracci (per i pazienti trattati rispettivamente con nintedanib e con placebo: 4.4% e 3.3% in tutte le istologie; 4.7% e 3.6% nell'adenocarcinoma). Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli eventi avversi più comuni tra i pazienti trattati con nintedanib rispetto a quelli trattati con placebo sono stati: diarrea (tutti i gradi: 42.3% *versus* 21.8%; grado ≥ 3 : 6.6% *versus* 2.2%), incremento delle transaminasi (ALT, tutti i gradi: 26.8% *versus* 8.4%; grado ≥ 3 : 7.8% *versus* 0.9%; AST, tutti i gradi: 22.5% *versus* 6.6%; grado ≥ 3 : 3.4% *versus* 0.5%), nausea (tutti i gradi: 24.2% *versus* 18%; grado ≥ 3 : 0.8% *versus* 0.9%) e riduzione dell'appetito (tutti i gradi: 22.2% *versus* 15.6%; grado ≥ 3 : 1.4% *versus* 1.2%). Non vi sono state differenze significative tra i due bracci in termini di qualità della vita [390].

In base a questi dati, nintedanib è approvato e rimborsato in Italia per il trattamento del NSCLC ad istologia adenocarcinoma localmente avanzato, localmente recidivante o metastatico dopo una chemioterapia di prima linea.

Essendo la tossicità da docetaxel non trascurabile, la combinazione di docetaxel e nintedanib è stata ulteriormente studiata nello studio in aperto, di fase IIb SENECA [391].

Si tratta di uno studio di confronto volto a valutare la non-inferiorità in termini di efficacia fra la schedula trisettimanale di docetaxel 75 mg/mq e.v g. 1 in combinazione con nintedanib (200 mg b.i.d.) e docetaxel 33

mg/mq e.v g. 1 schedula settimanale in combinazione con nintedanib (200 mg b.i.d.), a scelta dell'investigatore, fino a un massimo di sei cicli totali. In caso di sospensione del docetaxel, nintedanib poteva essere proseguito fino a massima tollerabilità o progressione. I criteri di inclusione dei pazienti erano gli stessi dello studio LUMELung 1. Dopo un follow-up mediano di 35.5 mesi, la PFS mediana fra i due bracci era di 4.79 mesi per la schedula trisettimanale *versus* 4.82 mesi per quella settimanale (HR 0.97, IC95% 0.68-1.38, $P = 0.8439$) e la OS è di 8.49 mesi *versus* 9.62 mesi per, rispettivamente, le schedule trisettimanale e settimanale (HR 0.88, IC 95% 0.48-1.61, $P = 0.3131$). Nessuna differenza in termini di efficacia è stata identificata nelle due coorti dello studio: pazienti in progressione entro tre mesi dalla fine della chemioterapia di prima linea e pazienti in progressione dopo tre mesi dalla fine della chemioterapia di prima linea. La tossicità è stata superiore per la schedula trisettimanale mentre nessuna differenza in qualità di vita è stata identificata tra le due schedule. Lo studio supporta quindi l'opzione di utilizzare la schedula settimanale di docetaxel in quanto meglio tollerabile, pur preservando l'efficacia della schedula trisettimanale che rimane l'unica approvata e rimborsata al momento della stesura delle linee guida.

Quando lo studio LUME-Lung 1 è stato disegnato il docetaxel rappresentava il trattamento standard di seconda linea, mentre attualmente una possibile opzione di trattamento approvata e rimborsata in Italia in questo setting è rappresentata dall'immunoterapia con nivolumab e atezolizumab (indipendentemente dall'espressione di PD-L1) o pembrolizumab (per i tumori con PD-L1 $\geq 1\%$), avendo questi 3 farmaci dimostrato, in studi randomizzati di fase 3, una superiorità a docetaxel in termini di OS e con un profilo di tossicità favorevole rispetto al docetaxel da solo. Non esistono tuttavia confronti diretti tra docetaxel/nintedanib verso nivolumab, atezolizumab o pembrolizumab nella seconda linea di trattamento di pazienti con istologia adenocarcinoma.

Limiti: Un potenziale rischio di bias per questo studio è rappresentato dal fatto che l'analisi gerarchica della OS è stata introdotta prospetticamente quando lo studio era già iniziato e dopo che l'analisi primaria per la PFS era già stata effettuata, ma prima della chiusura del database per la OS; inoltre, personale dello sponsor è stato coinvolto nella stesura del protocollo, nonché nell'analisi e nella interpretazione dei dati. Una limitazione in termini di trasferibilità può essere rappresentata dal fatto che l'età della popolazione inclusa

nello studio (età mediana 60 anni, range 53-67) è inferiore a quella solitamente osservata nella pratica clinica in questa patologia.

Bilancio beneficio/danno: Probabilmente a favore dell'aggiunta di nintedanib a docetaxel in pazienti affetti da NSCLC ad istologia adenocarcinoma, localmente avanzato o metastatico, soprattutto per i pazienti con malattia in progressione entro i 9 mesi dall'inizio della terapia di prima linea.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC ad istologia adenocarcinoma, localmente avanzato o metastatico, 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
COI: nessun conflitto dichiarato		

8.2.4 Pazienti anziani e Performance status 2

In studi randomizzati dedicati ai pazienti anziani, la mono-chemioterapia con un agente di terza generazione (vinorelbina) ha dimostrato un significativo prolungamento della sopravvivenza globale rispetto alla terapia di supporto, mentre la combinazione di agenti di terza generazione (gemcitabina/vinorelbina) non ha dimostrato vantaggi rispetto a gemcitabina o vinorelbina in mono-chemioterapia [392, 393].

Per quanto riguarda l'utilizzo di doppiette contenenti derivati del platino, lo studio IFCT-0501, trial francese di fase 3 randomizzato, ha arruolato 451 pazienti anziani (età 70-89 anni) con NSCLC avanzato e performance status di 0-2 [394]. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere carboplatino (AUC 6 e.v. g.1 ogni quattro settimane) + paclitaxel (90 mg/mq e.v. gg. 1,8,15 ogni quattro settimane) o una monochemioterapia con vinorelbina o gemcitabina. In questo studio è stato osservato un significativo incremento della OS in favore della doppietta (mediana: 10.3 *versus* 6.2 mesi, HR 0.64, IC 95% 0.52-0.78, $P < 0.0001$), al costo di una maggiore tossicità, soprattutto in termini di neutropenia febbrile (qualsiasi grado: 9.4% *versus* 4.0%) e morti tossiche (4.4% *versus* 1.3%). Uno studio randomizzato di fase 2 condotto in Giappone ha valutato una schedula simile di carboplatino/paclitaxel utilizzando però una dose inferiore di taxano (carboplatino AUC 6 e.v. g.1 ogni quattro settimane e paclitaxel 60 mg/mq e.v. gg. 1,8,15 ogni quattro settimane) in confronto a docetaxel in mono-chemioterapia, riportando un profilo di tossicità

accettabile per la doppietta [395]. Una meta-analisi della Cochrane del 2015 ha valutato 51 trials su popolazione anziana e ha confrontato il trattamento mono-chemioterapico con platino verso non-platino (7 trials) e il trattamento poli-chemioterapico con platino verso non-platino (44 trials) [396]. In questa meta-analisi non è stata osservata una significativa differenza in termini di OS per la mono-chemioterapia con platino verso non-platino (HR 0.92, IC 95% 0.72-1.17), mentre si è osservato un possibile impatto positivo sulla OS per il trattamento poli-chemioterapico con platino verso non-platino (HR 0.76, IC 95% 0.69-0.85), con un incremento della tossicità (principalmente anemia, piastrinopenia, fatigue e neuropatia periferica). Una analisi esploratoria nell'ambito di questa meta-analisi ha suggerito un vantaggio in OS per le combinazioni contenenti carboplatino (HR 0.67, IC95% 0.59-0.78) ma non per quelle contenenti cisplatino (HR 0.91, IC 95% 0.77-1.08), rispetto alla mono-chemioterapia.

Un'analisi congiunta degli studi di fase 3 randomizzati "MILES-3" e "MILES-4", pubblicata da Gridelli et al. nel 2018, ha valutato l'aggiunta del cisplatino ad una monochemioterapia di prima linea in pazienti affetti da NSCLC avanzato, con età ≥ 70 anni e con performance status di 0-1 [397]. Nello studio "MILES-3" sono stati arruolati 299 pazienti con qualsiasi istologia e sono stati randomizzati 1:1 a ricevere cisplatino/gemcitabina (cisplatino 60 mg/mq e.v. gg.1,8 e gemcitabina 1200 mg/mq e.v. gg. 1,8 ogni tre settimane) o gemcitabina da sola (1200 mg/mq e.v. gg. 1,8 ogni tre settimane); nello studio "MILES-4" sono stati inclusi 232 pazienti ad istologia non-squamosa e sono stati randomizzati 1:1:1:1 a ricevere cisplatino/gemcitabina o gemcitabina o cisplatino/pemetrexed (cisplatino 60 mg/mq e.v. g.1 e pemetrexed 500 mg/mq e.v. g. 1 ogni tre settimane) o pemetrexed. L'analisi dei due studi ha confrontato le doppiette con cisplatino (n = 263) alla mono-chemioterapia (n = 268) riportando un vantaggio per la combinazione con cisplatino in termini di RR (15.5% *versus* 8.5%, $P = 0.02$) e PFS (mediana 4.6 *versus* 3.0 mesi, HR 0.76, IC 95% 0.63-0.92, $P = 0.005$) ma non di OS (9.6 *versus* 7.5 mesi, HR 0.86, IC 95% 0.70-1.04, $P = 0.14$) né di qualità della vita, a fronte di un incremento significativo dell'incidenza di tossicità ematologica (piastrinopenia, leucopenia, neutropenia) e non ematologica (neurologica, mucosite, nausea/vomito, fatigue, anoressia).

Dal momento che i primi studi con chemioterapia avevano riportato una scarsa sopravvivenza con un elevato tasso di morti tossiche per i pazienti con un performance status di 2, questi pazienti sono stati solitamente

esclusi dagli studi successivi. Lo studio ECOG1599 è stato il primo studio dedicato ai pazienti con performance status 2 [398]. Si tratta di uno studio di fase 2 condotto su 103 pazienti affetti da NSCLC avanzato con performance status 2, che sono stati randomizzati 1:1 a ricevere un trattamento con carboplatino/paclitaxel (carboplatino AUC 6 g.l e paclitaxel 200 mg/mq g.l ogni tre settimane) o cisplatino/gemcitabina (cisplatino 60 mg/mq g.l e gemcitabina 1000 mg/mq gg. 1,8 ogni tre settimane), ottenendo risultati sovrapponibili in termini di efficacia nei due bracci (RR 25% *versus* 23%, TTP 4.2 verso 4.8 mesi, OS 6.2 *versus* 6.9 mesi) e con profilo di tossicità simile a quello osservato storicamente per la popolazione con performance status 0-1, sebbene con OS inferiore se confrontata con quella osservata negli studi con chemioterapia condotti su popolazioni con performance status 0-1.

Una metanalisi di 6 studi randomizzati che confrontava efficacia e tollerabilità di doppiette a base di platino *versus* mono-chemioterapia nel trattamento di prima linea di pazienti con performance status 2, ha dimostrato che i regimi a base di platino sono superiori in termine di ORR e sopravvivenza a fronte di un incremento della tossicità, prevalentemente ematologica [399].

I dati disponibili suggeriscono che probabilmente le popolazioni di pazienti anziani e/o con performance status 2 sono molto eterogenee, ed i pazienti candidati a una doppietta contenente un derivato del platino devono essere attentamente selezionati per ridurre il rischio di eccessiva tossicità, considerato anche l'intento palliativo del trattamento. I pazienti con performance status 3-4 affetti da malattia non-oncogene addicted dovrebbero essere candidati a sola best supportive care.

In merito all'utilizzo dell'immunoterapia nei pazienti anziani, le evidenze disponibili sono estrapolate da analisi di sottogruppo di studi randomizzati ottenuti prevalentemente con immunoterapia da sola. Considerate queste limitazioni e in attesa dei risultati di studi prospettici dedicati, efficacia e tollerabilità nei pazienti anziani sembrerebbero essere sovrapponibili a quelle riportate per l'intera popolazione inclusa negli studi clinici [400, 401].

Una valutazione geriatrica completa mediante scale specifiche di valutazione, oltre alla valutazione clinica inclusiva di performance status, comorbidità e terapia farmacologica, è necessaria prima di intraprendere una qualsiasi strategia terapeutica.

I pazienti con performance status 2 e superiore erano esclusi dagli studi clinici di fase 3 con immunoterapia e i dati limitati al momento disponibili non sono sufficienti per raccomandarne l'utilizzo in questo sottogruppo di pazienti [402].

9. Small cell lung cancer (SCLC)

Il nuovo sistema di stadiazione (TNM edizione VIII) disegnato per il NSCLC dovrebbe essere applicato anche al microcitoma polmonare. Il vecchio sistema stadiativo introdotto nel 1989 dall' "International Association for the Study of Lung Cancer" (IASLC), che distingueva fra stadio "limitato" (malattia confinata a un emitorace, incluse le metastasi ai linfonodi loco-regionali come quelli ilari omo- e contro-laterale, mediastinici, sopraclaveari, in linea di massima cioè, equivalente ad un volume tumorale includibile in un campo radioterapico tendenzialmente limitato) e stadio "esteso" (presenza di metastasi a distanza), è ancora utilizzato nella pratica clinica per il suo risvolto clinico-terapeutico.

9.1 Trattamento della malattia in stadio limitato

Un approccio multimodale includente la chirurgia, può essere considerato solo in pazienti molto selezionati con malattia in stadio limitato (T1-T2, N0), i quali rappresentano circa il 5% dei pazienti con nuova diagnosi di SCLC [403, 404]. In tutti gli altri casi, se le condizioni cliniche del paziente lo consentono, un trattamento chemio-radioterapico definitivo a dosi radicali dovrebbe essere valutato come opzione terapeutica di prima scelta.

Quesito 25: *Nei pazienti affetti da SCLC in stadio limitato e in buone condizioni generali, il trattamento chemio-radioterapico è raccomandato?*

L'impatto del trattamento radioterapico sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da tumori polmonari a piccole cellule (SCLC) con malattia in stadio limitato è stata analizzata nella metanalisi di Pignon et al. [405], condotta su dati individuali di 2103 pazienti inclusi in 13 studi randomizzati, di cui 5 prevedevano il trattamento radio-chemioterapico con modalità concomitante.

Nel gruppo dei pazienti trattati con chemioterapia e radioterapia (1111/2103 totali) è stata riportata una riduzione del rischio di morte del 14% rispetto a coloro che venivano trattati con sola chemioterapia

($P=0.001$) e un incremento del tasso di sopravvivenza a tre anni pari al 5.4%, in particolare nei pazienti con età inferiore ai 55 anni, in cui veniva osservato un maggiore beneficio ($P = 0.01$).

Il rischio relativo di morte con il trattamento combinato rispetto alla sola chemioterapia varia da 0.72 (0.56-0.93) in pazienti con età inferiore a 55 anni a 1.07 (0.70-1.64) nei pazienti con età superiore a 70 anni.

Non sono state riportate differenze nell'analisi di sottogruppo in base al performance status.

Nella metanalisi i tassi di sopravvivenza dopo i tre anni non sono valutabili, poiché globalmente il 16% di pazienti risulta perso al follow-up. Tuttavia, i dati relativi a questi pazienti non cambierebbero comunque i risultati riportati, poiché circa il 90% dei pazienti inclusi nei vari trials erano deceduti.

La meta-analisi di Pignon rappresenta la prima evidenza dell'efficacia del trattamento radio-chemioterapico in pazienti affetti da SCLC in stadio limitato. Tuttavia, è importante segnalare come i trial differiscano nella dose e nel timing della radioterapia e della chemioterapia, nello schema di terapia antitumorale utilizzata, nella scelta del subset di pazienti trattati con radioterapia (tutti i pazienti in alcuni trial, quelli che presentavano risposte complete o parziali o i pazienti con malattia stabile in altri) e nell'eventuale somministrazione di radioterapia profilattica panencefalica.

Accanto a questa, la meta-analisi di Warde et al. [406], rappresenta un riferimento in questo setting, mostrando risultati simili. Questa revisione in cui sono stati inclusi 11 trial (1911 pazienti), di cui solo uno era stato escluso dalla metanalisi di Pignon, è stata condotta su dati aggregati ottenuti dagli studi pubblicati per valutare l'effetto della radioterapia toracica sulla sopravvivenza, sul controllo locale di malattia e sulla tossicità.

L'odds ratio (OR) globale relativo al beneficio della radioterapia sulla sopravvivenza a due anni è 1.53 (95% CI, 1.30-1.76; $P < 0.001$). L'aggiunta del trattamento radiante alla chemioterapia migliora la sopravvivenza a 2 anni del 5.4% (95% CI, 1.1% to 9.7%).

La meta-analisi ha quindi mostrato un miglioramento significativo seppur limitato della sopravvivenza. Il risultato più rilevante è invece riportato nel miglioramento del 25.3% nel controllo locale di malattia con il trattamento combinato (95% CI, 16.5%-34.1%), correlato all'efficacia della radioterapia toracica nel ridurre i tassi di recidiva intratoracica. Tuttavia, in questo gruppo di pazienti è stata evidenziata anche una differenza del rischio di morte correlato alla tossicità pari a 1.2% (95% CI, 0.6%-3.0%) rispetto alla sola chemioterapia.

Entrambe le meta-analisi hanno quindi dimostrato il ruolo del trattamento radiante in associazione alla chemioterapia nell'incremento della sopravvivenza, tuttavia la strategia ottimale di combinazione rimane controversa. Diverse schedule di radioterapia sono state valutate nei vari trial.

Per quanto riguarda la modalità di irradiazione, in uno studio clinico randomizzato, in cui sono stati arruolati 417 pazienti affetti da SCLC in stadio limitato, la radioterapia iperfrazionata accelerata ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza a 5 anni (26% *versus* 16%; $P = 0.04$) [407]. In entrambi i gruppi la dose totale di radioterapia toracica era 45 Gy: 1.8 Gy/die in 25 frazioni (5 settimane) nei pazienti con frazionamento standard, 1.5 Gray in 30 frazioni BID (tre settimane) nella modalità iperfrazionata accelerata.

La radioterapia toracica è stata iniziata contemporaneamente al primo ciclo di chemioterapia in entrambe le modalità. Lo schema di terapia antitumorale prevedeva la somministrazione trisettimanale di cisplatino 60 mg/m² (giorno 1) ed etoposide 120 mg/m² (giorni 1-3) per quattro cicli, in associazione alla radioterapia in una o due frazioni al dì (5 giorni a settimana).

Da segnalare che la maggior parte dei pazienti inclusi nello studio aveva un ECOG PS < 2, mentre nel 5% in entrambi i gruppi era 2.

La radioterapia iperfrazionata accelerata ha migliorato significativamente la sopravvivenza a 5 anni rispetto alla modalità con frazionamento standard (26% *versus* 16%) e ridotto il rischio di progressione locale (36% *versus* 52%; $P=0.06$).

La tossicità acuta più rilevante è stata l'esofagite G3, significativamente più frequente nei pazienti trattati con iperfrazionamento (27% *versus* 11%; $P<0.001$). Sono stati inoltre riportati 11 decessi correlati al trattamento (6 nel gruppo con iperfrazionamento, 5 in quello standard).

Lo studio, disegnato alla fine degli anni Ottanta, presenta di certo un importante limite nell'applicabilità dei risultati riportati a favore del trattamento radiante iperfrazionato accelerato, in considerazione dell'evoluzione delle tecniche radioterapiche, ma soprattutto per la dose di radioterapia nel braccio standard, inferiore a quelle oggi comunemente utilizzate, che determina un limitato controllo locale di malattia. Tuttavia, nello studio sono stati ottenuti globalmente tassi rilevanti di sopravvivenza a due e cinque anni del 44% e 23% rispettivamente, confermando così l'efficacia del trattamento concomitante in questo setting.

Lo studio multicentrico di fase III CONVERT ha recentemente confrontato schemi di iperfrazionamento accelerato con dose totale di 45 Gy (1.5 Gy in 30 frazioni BID) con uno schema di frazionamento convenzionale, ma con dosi totali più elevate (66 Gy), 2 Gy die in 33 frazioni, in entrambi i casi in associazione alla chemioterapia con cisplatino ed etoposide, somministrata per 4-6 cicli [408]. Il trattamento antitumorale veniva iniziato prima della radioterapia e dal secondo ciclo la somministrazione era concomitante al trattamento radiante.

Sono stati inclusi nello studio 73 centri e randomizzati 547 pazienti. La maggior parte dei pazienti aveva un ECOG PS < 2, mentre nel 3% in entrambi i gruppi era 2.

Non è stata raggiunta una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza, che rappresenta l'obiettivo principale dello studio, tra il braccio con radioterapia iperfrazionata e quello convenzionale (30 mesi *versus* 25 mesi, rispettivamente; HR 1.18, IC 95% 0.95-1.45; P = 0.14), mentre la tossicità è stata simile tra i due bracci, eccetto una maggiore incidenza di neutropenia di grado 4 nel braccio con radioterapia iperfrazionata (49% *versus* 38%, P = 0.05). L'esofagite di grado 3 e 4 è stata simile nei due gruppi.

Sono stati inoltre riportati 11 decessi correlati al trattamento (3 nel gruppo con iperfrazionamento, 8 in quello convenzionale).

Lo studio, disegnato per dimostrare la superiorità della radioterapia convenzionale, ha confermato la validità dell'approccio con radioterapia iperfrazionata in questo setting, in linea con i dati riportati dallo studio di Turrisi. Tuttavia, nei centri in cui un regime con chemio-radioterapia iperfrazionata non è eseguibile o per scelta del paziente, un trattamento chemio-radioterapico convenzionale a dosi totali elevate può essere considerato una valida alternativa terapeutica.

Relativamente all'integrazione delle due modalità terapeutiche, diversi studi hanno valutato il timing della radioterapia rispetto alla chemioterapia (somministrazione precoce o tardiva). La metanalisi di De Ruyscher [409] è di riferimento in questo setting. Questa revisione in cui sono stati inclusi 7 trial, di cui solo due non presentavano selection bias (allocation concealment non ben definito), è stata condotta su dati aggregati ottenuti dagli studi pubblicati, per valutare l'eventuale impatto del timing d'inizio della radioterapia toracica sulla sopravvivenza dei pazienti.

Nella modalità “early” il trattamento radioterapico veniva iniziato entro 30 giorni dalla prima somministrazione della chemioterapia, mentre nella modalità tardiva veniva iniziata dopo 30 giorni o più.

L'effetto del timing d'inizio della radioterapia toracica sulla sopravvivenza non è chiaro. Nell'analisi globale dello studio non sono state osservate differenze significative nella sopravvivenza a 2 o 5 anni. In un'analisi post hoc è stato escluso lo studio in cui veniva utilizzata una schedula di chemioterapia senza platino, ed è stato osservato un trend per la sopravvivenza a due anni a favore dell'inizio della radioterapia entro i 30 giorni dall'inizio della chemioterapia. A 5 anni la sopravvivenza era significativamente aumentata quando la radioterapia toracica veniva somministrata precocemente (20.2% *versus* 13.8% per la somministrazione tardiva).

Limiti: performance e detection bias. Inoltre, essendo inclusi nell'analisi 5 studi come abstract, non sono rilevabili dati sufficienti per la valutazione del rischio di bias di selezione e della tossicità dei vari trattamenti utilizzati.

Bilancio beneficio/danno: Alla luce delle evidenze descritte il trattamento chemio-radioterapico concomitante rappresenta l'opzione di scelta nei pazienti affetti da SCLC con malattia limitata, tuttavia risulta fondamentale un'adeguata selezione dei pazienti candidabili, che possono beneficiare di tale approccio, attraverso la valutazione delle condizioni cliniche. Negli studi esaminati i pazienti presentavano un ECOG PS prevalentemente di 0 e 1.

Un recente studio ha inoltre posto l'attenzione sul ruolo delle comorbilità nell'influenzare l'outcome e la tollerabilità al trattamento chemio-radioterapico concomitante in 157 pazienti affetti da SCLC con malattia in stadio limitato [410]. Per ciascun paziente è stato calcolato il Charlson Comorbidity Index (CCI). Non sono state riportate differenze significative rispetto al CCI nei tassi di risposta ($p=0.20$), nella sopravvivenza globale ($p=0.09$), nella frequenza di tossicità G3-G5 ($p=0.49$), nel numero di decessi correlati al trattamento ($p=0.36$) e nel completamento delle terapie, suggerendo pertanto che le varie comorbilità non rappresentano un limite assoluto al trattamento chemio-radioterapico concomitante, ma vanno valutate e correlate al quadro clinico del singolo paziente.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con SCLC in stadio limitato e in buone condizioni cliniche generali un trattamento chemio-radioterapico concomitante dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	Positiva forte
COI: nessun conflitto dichiarato		

QUESITO 26: *Nei pazienti affetti da SCLC in stadio limitato e in risposta dopo chemio-radioterapia, un'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) è raccomandata?*

L'incidenza di metastasi encefaliche nel microcitoma polmonare è estremamente elevata. Si calcola che il 10% dei pazienti presenti metastasi encefaliche alla diagnosi e che il 50-70% possa svilupparle successivamente. In considerazione di tale rischio la radioterapia profilattica cerebrale (PCI) è utilizzata come parte integrante delle strategie terapeutiche. L'impiego della PCI determina una significativa riduzione del rischio di sviluppare metastasi cerebrale ed è attualmente argomento di rinnovato interesse. Una recente meta-analisi pubblicata nel gennaio 2019, ha analizzato 7 studi condotti su pazienti affetti da SCLC in stadio limitato/esteso, randomizzati a ricevere PCI o sola osservazione clinica, per un totale di 2114 pazienti. Obiettivi primari dello studio erano la sopravvivenza globale e l'incidenza di metastasi cerebrali (BM). I risultati dimostrano sia una riduzione significativa dell'incidenza delle BM (HR 0.45, 95% CI: 0.38-0.55; $p < 0.001$) che un significativo prolungamento della sopravvivenza globale (HR 0.81, 95% CI: 0.67-0.99; $p < 0.001$) per i pazienti sottoposti a PCI. L'analisi della sopravvivenza si caratterizza tuttavia per una elevata eterogeneità tra gli studi ($I^2 = 74.1\%$, $p = 0.001$), che aumenta il livello di incertezza sulla reale entità dell'effetto della PCI sulla sopravvivenza nell'intera popolazione esaminata. I risultati dell'analisi di sottogruppo relativa ai pazienti con malattia in stadio limitato confermano un incremento significativo della sopravvivenza in favore del braccio PCI (HR 0.82, 95% CI: 0.71-0.94;) con un test di eterogeneità non statisticamente significativo ($I^2 = 0\%$, $p = 0.65$). Inoltre l'analisi di sottogruppo basata sulla presenza o meno dell'imaging cerebrale al termine del trattamento radio-chemioterapico, evidenzia come non vi sia alcun beneficio in termini di OS per quei pazienti che avessero eseguito TC o RMN encefalo dopo chemio-radio (HR 0.94, 95% CI: 0.74-1.18; $p = 0.59$), mentre un incremento significativo della OS in favore della PCI veniva confermato in quei pazienti che non avevano effettuato alcun esame radiologico cerebrale (HR =

0.70; 95% CI: 0.57–0.85) [411]. Uno studio prospettico randomizzato di confronto tra 25 Gy e 36 Gy ha dimostrato che il dosaggio ottimale di PCI consiste in un totale 25 Gy somministrati in 10 frazioni, non evidenziandosi alcun beneficio terapeutico dall'intensificazione della dose radioterapica [412]. Successivamente sono stati riportati i dati di valutazione delle tossicità neurologiche e di qualità di vita a medio e lungo termine dello stesso studio [413]. I risultati a tre anni non evidenziano differenze significative tra i due gruppi di pazienti trattati con dosi diverse di PCI in nessuno dei 17 items indagati per la qualità di vita e nelle funzioni cognitive e neurologiche. Con il trascorrere del tempo, in entrambi i gruppi si sono osservati lieve deterioramento delle capacità comunicative, debolezza agli arti inferiori, deficit di memoria e intellettivi (di cui certamente è necessario informare il paziente) a fronte di un beneficio in termini di OS e riduzione delle BM.

Limiti: rischi di bias e inconsistenza tra le stime degli studi inclusi

Bilancio beneficio/danno: a favore dell'irradiazione profilattica dell'encefalo

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da SCLC in stadio limitato e in risposta dopo chemio-radioterapia, un'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione.	Positiva forte
COI: nessun conflitto dichiarato		

9.2 Trattamento della malattia in stadio esteso

I pazienti con malattia estesa alla diagnosi rappresentano più del 60% dell'intera popolazione con SCLC, nei quali la chemioterapia svolge un ruolo fondamentale, anche in considerazione dell'elevata chemiosensibilità di questa neoplasia.

QUESITO 27 GRADE: *Nei pazienti affetti da tumore del polmone a piccole cellule in stadio esteso, un trattamento di prima linea a base di platino, etoposide e atezolizumab, seguito da una terapia di mantenimento con atezolizumab, in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, è raccomandato (rispetto alla chemioterapia) ?*

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da tumore del polmone a piccole cellule in stadio esteso, un trattamento di prima linea a base di platino, etoposide e atezolizumab, seguito da una terapia di mantenimento con atezolizumab, in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Lo studio di fase III “IMpower 133” è un trial randomizzato in doppio cieco, multicentrico, che ha incluso 403 pazienti con performance status 0-1, affetti da carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso. I pazienti venivano randomizzati a ricevere un trattamento chemioterapico di induzione per 4 cicli con platino-etoposide in associazione ad atezolizumab o placebo (1:1) e, a seguire, in caso di risposta o stabilità di malattia, una terapia di mantenimento con atezolizumab o placebo. I due endpoint primari erano OS e PFS. L’aggiunta dell’atezolizumab alla chemioterapia a base di platino ha determinato un incremento significativo dell’ OS (12.3 *versus* 10.3 mesi; HR 0.70, 95% CI: 0.54-0.91; p=0.007) nella popolazione intention-to-treat (ITT), e della PFS (5.2 *versus* 4.3 mesi; HR=0.77; 95% CI, 0.62-0.96; p=0.02) [414]. L’incidenza di eventi avversi, inclusi quelli di grado 3 e 4 e severi sono risultati complessivamente equilibrati tra i due bracci di trattamento sia nella fase di induzione che di mantenimento, compatibili con i dati relativi alla tossicità dei singoli farmaci. In particolare gli eventi avversi di grado 3-4 associati al trattamento si sono verificati nel 56,6% dei pazienti che hanno ricevuto atezolizumab in associazione alla chemioterapia e nel 56,1% di quelli nel gruppo placebo. Gli esiti riferiti dal paziente (PRO) e la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) sono migliorati in entrambi i gruppi dopo l’inizio del trattamento, ma una più rilevante e duratura HRQoL è stata riportata nei pazienti trattati con atezolizumab [415]. Sulla base di tali evidenze la combinazione carboplatino-etoposide e atezolizumab è stata approvata prima dall’EMA (settembre 2019) e successivamente dall’AIFA (con determina del settembre 2020) come trattamento di prima linea nel tumore polmonare a piccole cellule in stadio esteso.

Bilancio complessivo Beneficio/Danno: Nel complesso i dati relativi all’efficacia, alla safety e alla qualità di vita dimostrano un profilo rischio-benefico favorevole per la combinazione atezolizumab con la chemioterapia a base di platino-etoposide in questo setting

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
6	3			6	4	

Implicazioni per le ricerche future:

Qualità globale dell’evidenza: La qualità delle prove è stata giudicata BASSA per i seguenti motivi: rischio di bias e imprecisione.

Qualità globale delle prove: BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Oltre all’atezolizumab, anche il durvalumab in combinazione con un regime di chemioterapia a base di cisplatino/carboplatino ed etoposide ha ricevuto recente approvazione dall’EMA (settembre 2020) per il

trattamento di prima linea del carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso, sulla base dei risultati dello studio CASPIAN [416]. Si tratta di uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato di fase 3, che prevedeva tre bracci di trattamento e ha confrontato la combinazione antitumorale a base di etoposide-cisplatino/carboplatino con l'associazione della chemioterapia standard al durvalumab o alla doppietta durvalumab-tremelimumab. Endpoint primario dello studio era la sopravvivenza globale. Ad un follow-up di 14,2 mesi, è stato riportato un incremento significativo dell' OS derivato dall'aggiunta del durvalumab al trattamento chemioterapico standard (13,0 *versus* 10,3 mesi; HR 0,73; 95% CI 0,59-0,91; P=0,0047). L'aggiornamento dello studio presentato all'ASCO 2020, con un follow up mediano superiore ai due anni, ha confermato un beneficio in termini di sopravvivenza in favore del braccio chemioterapia-durvalumab (12,9 vs 10,5 mesi; HR 0,75; 95% CI 0,62-0,91; P=0,0032), e un profilo di safety coerente con gli eventi avversi noti associati ai singoli farmaci. Non è stata rilevata alcuna differenza significativa in OS dall'aggiunta della combinazione durvalumab e tremelimumab alla chemioterapia con etoposide-cisplatino/carboplatino rispetto alla sola chemioterapia (10,4 *versus* 10,5 mesi; HR 0,82, 95% CI 0,68–1,00; p=0,0451) [417]. Al momento della stesura di queste linee guida (Ottobre 2020) il durvalumab, in associazione alla chemioterapia a base di platino, non ha ancora ricevuto approvazione/rimborsabilità in Italia per il trattamento di I linea del microcitoma polmonare in stadio esteso, tuttavia risulta disponibile nell'ambito di programmi ad utilizzo nominale del farmaco.

Quesito 28: *Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa (e controindicazione all'immunoterapia), un trattamento sistemico di prima linea con platino/etoposide è raccomandata?*

Diversi schemi terapeutici sono risultati attivi nel trattamento di prima linea dei tumori polmonari a piccole cellule in fase estesa, essendo caratterizzati da elevata chemiosensibilità. Tuttavia, nei vari studi sono stati riportati risultati in parte contrastanti sui regimi più attivi in questo setting.

La chemioterapia di combinazione a base di antracicline e quella contenente derivati del platino ed etoposide rappresentano da decenni le principali opzioni terapeutiche di prima linea.

L'efficacia della polichemioterapia a base di platino rispetto ai regimi che non lo contengono è stata oggetto di valutazione in numerosi studi.

La prima meta-analisi di riferimento in questo setting è quella di Pujol [418], condotta su dati aggregati ottenuti dagli studi pubblicati per valutare le differenze in termini di sopravvivenza, risposta e tossicità tra la chemioterapia con o senza cisplatino.

Sono stati inclusi 19 trial, in cui erano arruolati 4054 pazienti affetti da SCLC sia in stadio limitato che con malattia estesa, di cui 1814 sottoposti a trattamenti contenenti cisplatino e 2240 con regimi senza cisplatino.

I pazienti trattati con regimi contenenti cisplatino hanno beneficiato di una significativa riduzione del rischio di morte a sei mesi e a un anno, riportando un odds ratio di 0.87, 95% CI 0.75–0.98, $P = 0.03$ e 0.80, 95% CI 0.69–0.93, $P = 0.002$, rispettivamente, una più elevata probabilità di sopravvivenza e maggiori tassi di risposta. Il trattamento con cisplatino non determina un incremento del rischio di morte correlato alla tossicità. Non sono stati inclusi nell'analisi studi contenenti carboplatino.

Poiché dagli anni Ottanta è stata riportata un'attività sinergica del cisplatino con l'etoposide nel microcitoma polmonare, in seno alla metanalisi è stata condotta una sub-analisi su 9 studi (1579 pazienti), per valutare l'eventuale effetto dello sbilanciamento determinato dalla aggiunta o meno dell'etoposide nei regimi con o senza cisplatino, confermando la riduzione del rischio di morte a sei mesi e a un anno nel gruppo di pazienti trattati con regimi contenenti cisplatino.

Una meta-analisi per dati individuali, basata su 4 studi di confronto tra chemioterapia contenente cisplatino o carboplatino (663 pazienti), suggerisce che queste combinazioni terapeutiche sono egualmente attive in termini di tassi di risposta, sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale, sebbene siano caratterizzate da profili di tossicità differenti, in quanto i regimi contenenti carboplatino sono risultati più mielotossici mentre quelli contenenti cisplatino sono stati gravati di maggiore tossicità non-ematologica [419]. Nell'analisi di sottogruppi non è stata riportata alcuna differenza in base al sesso, allo stadio, all'età e al performance status.

Un potenziale limite di questa meta-analisi è dato dall'utilizzo di diversi regimi terapeutici negli studi inclusi.

Una più recente valutazione dell'efficacia della polichemioterapia a base di platino (sia cisplatino che carboplatino) rispetto ai regimi privi di platino è stata effettuata nella meta-analisi Cochrane del 2015 [420], che ha analizzato i dati relativi alla sopravvivenza, alla risposta, alla tossicità e alla qualità di vita riportati in

32 studi per un totale di 6075 pazienti. Sono state condotte specifiche sub-analisi in base allo stadio di malattia. In 18 studi venivano riportati dati relativi alla malattia estesa. Sedici studi sono stati valutati di buona qualità con un basso rischio di bias.

Non sono state riportate differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza a 6, 12 e 24 mesi e nel tasso di risposta globale nell'intera popolazione trattata con o senza platino. Sono stati invece registrati tassi di risposte complete significativamente più elevati con la chemioterapia a base di platino, ma anche un incremento degli eventi avversi, in particolare nausea, vomito e trombocitopenia. Solo quattro trial riportavano la valutazione della qualità di vita, ma essendo state utilizzate diverse metodologie nei vari studi, questo end-point non è stato incluso nell'analisi.

Nella sub-analisi condotta nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa, a differenza degli altri sottogruppi, è stato riportato un vantaggio di sopravvivenza a 6 mesi statisticamente significativo a favore della polichemioterapia a base di platino (RR 1.09, 95% CI 1.02 to 1.17).

Varie combinazioni sono state valutate in studi randomizzati di fase III, evidenziando efficacia limitata rispetto agli schemi con etoposide e platino nei pazienti con SCLC e malattia estesa. I risultati più promettenti sono stati ottenuti con la combinazione irinotecan + farmaci derivati dal platino. Diverse meta-analisi sono state condotte e sono stati riportati risultati controversi sull'effettiva efficacia di questa combinazione rispetto all'approccio standard platino-etoposide.

Dai dati di una delle più recenti metanalisi condotte sull'argomento [421], che ha incluso sette studi randomizzati (2027 pazienti), si evidenzia una migliore sopravvivenza globale nei pazienti trattati con irinotecan-platino, rispetto a quelli trattati con etoposide-platino. Il RR e la PFS risultano simili per i due regimi.

Tra gli studi è tuttavia presente una eterogeneità significativa, probabilmente ascrivibile alle differenze farmacogenomiche, correlate alla frequenza di polimorfismi nelle diverse popolazioni ed etnie, che influenzano la funzione di geni coinvolti nel trasporto e nel metabolismo dell'irinotecan e ai vari regimi utilizzati, che presentano peculiare farmacocinetica. L'attività della combinazione irinotecan-platino è stata infatti prevalentemente riportata in studi asiatici. In particolare, le prime evidenze derivano da un piccolo

studio giapponese [422], che riportava un significativo incremento della sopravvivenza mediana (12.8 versus 9.4 mesi) e della sopravvivenza a due anni a favore della combinazione cisplatino-irinotecan, non confermato successivamente in due ampi studi condotti negli Stati Uniti [423,424]. Pertanto, la combinazione di cisplatino ed irinotecan, almeno negli Stati Uniti ed in Europa, non ha sostituito la “classica” combinazione di platino ed etoposide come trattamento standard del microcitoma avanzato.

Nella metanalisi viene indicato un diverso profilo di tossicità tra i due regimi: prevalente tossicità ematologica per le schedule platino-etoposide, gastroenterica per platino-irinotecan.

Una valutazione più ampia dell'efficacia e della tossicità tra diversi regimi a base di platino rispetto alla combinazione cisplatino-etoposide è stata effettuata nella metanalisi di Jiang [425], includendo 12 trial randomizzati con sette diversi regimi (irinotecan-cisplatino, carboplatino-etoposide, carboplatino-gemcitabina, etoposide-cisplatino-epirubicina-ciclofosfamide, etoposide-cisplatino-paclitaxel, topotecan-cisplatino, cisplatino-etoposide-ifosfamide). Dalla meta-analisi non emergono evidenze rilevanti dal confronto tra lo schema standard e gli altri regimi a base di platino, con l'eccezione della chemioterapia con irinotecan-cisplatino, che sembra determinare una riduzione del rischio di morte (HR = 0.87, 95% CI 0.78–0.97, P = 0.01).

Limiti: Nella maggior parte degli studi inclusi non sono riportati dati sufficienti per la valutazione completa del rischio di bias di selezione. Inoltre, per una valutazione più specifica una meta-analisi sui dati individuali dei pazienti rappresenterebbe lo strumento più idoneo, che tuttavia non è sempre eseguibile. Inoltre, tra gli studi vi è una eterogeneità significativa, probabilmente ascrivibile alle differenze farmacogenomiche, correlate alla frequenza di polimorfismi nelle diverse popolazioni ed etnie, che influenzano la funzione di geni coinvolti nel trasporto e nel metabolismo dell'irinotecan e ai vari regimi utilizzati, che presentano peculiare farmacocinetica.

In uno studio di fase III è stata valutata anche l'attività della combinazione carboplatino-pemetrexed in questo setting rispetto alla schedula carboplatino-etoposide, dopo i risultati incoraggianti dello studio di fase II. L'arruolamento è stato interrotto a 908 dei 1820 pazienti previsti, dopo un'analisi *ad interim* pianificata. Nell'analisi finale il regime pemetrexed-carboplatino si è dimostrato meno efficace in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione e tasso di risposte obiettive [426].

Bilancio beneficio/danno: a favore di un trattamento sistemico di prima linea con platino/etoposide

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa (e controindicazione all'immunoterapia) un trattamento sistemico di prima linea con platino/etoposide dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta	Positiva forte
COI: nessun conflitto dichiarato		

QUESITO 29 GRADE: Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa e in risposta dopo chemioterapia, l'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) è raccomandata?
RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa e in risposta dopo chemioterapia, l'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) può essere preso in considerazione come opzione terapeutica.

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

La radioterapia profilattica cerebrale nei pazienti affetti da microcitoma polmonare con malattia estesa è uno degli argomenti attualmente più dibattuti. In questo setting, i dati storici di riferimento sono quelli dello studio EORTC del 2007 [427] in cui la radioterapia profilattica cerebrale nei pazienti con risposta maggiore alla chemioterapia ha dimostrato non solo una significativa riduzione delle metastasi cerebrali sintomatiche con un HR pari a 0,27, ma anche un significativo beneficio in sopravvivenza (sopravvivenza ad un anno del 27,1% nel gruppo PCI versus 13,3% nel gruppo di controllo).

La recente pubblicazione di uno studio giapponese che non ha mostrato alcun vantaggio nei pazienti trattati con PCI rispetto al controllo in termini di sopravvivenza ha rimesso in discussione la modalità di trattamento di questi pazienti [428]. Sono diverse ed importanti le differenze tra i due studi e probabilmente la più significativa risiede nell'esecuzione dell'imaging TC o RM cerebrale. Infatti mentre nello studio EORTC non era richiesto un'imaging cerebrale al basale se non nei pazienti sintomatici, nello studio giapponese la RM encefalo era eseguita di routine al basale, dopo il termine della chemioterapia e durante il follow-up. Inoltre la sopravvivenza globale mediana per tutti i pazienti è più lunga nello studio giapponese che nello studio EORTC. Una delle osservazioni maggiori allo studio giapponese riguarda l'arruolamento, in media, di un paziente per ogni centro partecipante, il che mette in discussione se i risultati osservati possano o meno essere generalizzati a tutti i pazienti. La limitata disponibilità di risonanza magnetica cerebrale e i possibili dubbi sulla traduzione dei risultati giapponesi con tassi di sopravvivenza molto più elevati di quelli tipicamente raggiungibili in Europa, possono spiegare il perché al momento la sorveglianza con RM deve essere considerata con prudenza [429].

Diverse metanalisi sono state condotte e pubblicate per chiarire il controverso ruolo della PCI nella malattia estesa. Nella meta-analisi di Ge et al. del 2018 [430] sono stati analizzati 14 studi comprendenti 1221 pazienti nel gruppo PCI e 5074 in quello di controllo. I risultati mostrano un vantaggio in termini di sopravvivenza globale (HR 0.57, 95% CI: 0.47-0.69; $p < 0.001$) e di tempo alla comparsa di metastasi cerebrali (HR 0.47, 95% CI: 0.33-0.69; $p < 0.01$).

Questi dati confermano i risultati precedenti della meta-analisi Cochrane 2016 [431], che riportavano un vantaggio di sopravvivenza a 3 anni del 5.4% ed un aumento significativo della DFS (HR 0.75, 95% CI: 0.65-0.86; $p < 0.001$), senza impatto sulla sopravvivenza di dosi più elevate.

I dati disponibili sulla qualità di vita dimostrano che il tasso di rilevazione è del 93,7% al basale, sceso poi al 46,3% a 9 mesi. Dal basale al mese 9, non vi è alcuna differenza statisticamente o clinicamente significativa nello stato di salute globale tra i 2 gruppi di studio ($p = 0,10$). La fatigue e la letargia appaiono decisamente maggiori invece nei pazienti sottoposti a PCI con un RR pari a 4.92 (da 2.86 a 8.44).

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
14				14		

Implicazioni per le ricerche future:

Qualità globale dell'evidenza

La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: rischi di bias, inconsistency e indirectness.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

In pazienti ben selezionati con malattia estesa in risposta dopo chemioterapia la radioterapia di consolidamento a carico del torace può fornire un beneficio. Alcuni studi hanno dimostrato che la radioterapia toracica di consolidamento è ben tollerata, si associa a riduzione del tasso di recidive locali sintomatiche ed in alcuni casi può comportare un aumento della sopravvivenza [432, 433]. Lo studio ‘CREST’ ha randomizzato pazienti in risposta dopo un trattamento sistemico tra osservazione e radioterapia toracica a dosi moderate ed ha dimostrato un aumento sia della sopravvivenza a due anni che della sopravvivenza libera da progressione a sei mesi, anche se l’obiettivo primario era la sopravvivenza a un anno che non è migliorata in modo significativo [434].

Quesito 30: *Nei pazienti affetti da SCLC in progressione a una prima linea di chemioterapia, un trattamento con topotecan è raccomandato rispetto alla sola osservazione e/o ad altre chemioterapie ?*

I fattori predittivi di risposta al trattamento di seconda linea rappresentati dal tempo di comparsa della recidiva dal termine del trattamento di prima linea, dalla risposta al trattamento precedente e dal tipo di terapia utilizzata durante la fase di induzione. Quattro studi di fase III, randomizzati hanno valutato il ruolo della chemioterapia di seconda linea a base di topotecano in pazienti affetti da SCLC recidivati dopo una chemioterapia di prima linea.

Lo studio pubblicato da von Pawel et al. [435], condotto su 211 pazienti con SCLC in progressione dopo un’iniziale risposta alla chemioterapia di I linea, ha confrontato il trattamento con topotecano (I.V., somministrato alla dose di 1.5 mg/m²/die per 5 giorni, ogni 3 settimane) con la combinazione ciclofosfamide, adriamicina e vincristina (CAV). Venivano arruolati i pazienti progrediti alla prima linea da almeno 60 giorni. Sebbene il dato non sia risultato statisticamente significativo, lo studio ha determinato una percentuale di risposte obiettive pari al 24.3% (95% CI, 16.2 to 32.4) *versus* 18.3% (95% CI, 10.8 to 25.7) nel confronto topotecano *versus* CAV (p=0.285). Anche le differenze osservate in termini di tempo mediano alla progressione (13.3 *versus* 12.3 settimane, rispettivamente; p=0.552) e sopravvivenza globale (25 *versus*

24.7 settimane, rispettivamente; $p=0.795$), sono risultati non statisticamente significative. Per quanto concerne la tossicità correlata al trattamento, la neutropenia di grado 4 è stata significativamente più frequente con lo schema CAV, mentre l'anemia e la piastrinopenia di grado 3-4 sono state più frequenti nel braccio con topotecano (neutropenia 37.8% *versus* 51.4% ($p<0.001$); piastrinopenia 9.8% *versus* 1.4% ($p<0.001$); anemia 17.7% *versus* 7.2% ($p<0.001$)). Lo studio valutava anche l'impatto delle terapie sui sintomi correlati alla malattia polmonare, ed il topotecano è risultato superiore al regime CAV nel controllo di sintomi come la dispnea, l'anoressia, l'astenia e la disfonia.

Un altro studio randomizzato di fase III, condotto da O'Brien et al. [436], ha confrontato il topotecano (somministrazione orale 2.3 mg/m²/die per 5 giorni, ogni 3 settimane), con la sola terapia di supporto (BSC) in 141 pazienti affetti da SCLC in progressione dopo terapia di I linea, ritenuti non candidabili ad un trattamento endovenoso. Il trattamento con topotecano orale, ha dimostrato un significativo incremento della sopravvivenza globale (25.9 (95% CI, 18.3-31.6) *vs* 13.9 settimane (95% CI, 11.1-18.6), $p=0.0104$), rispetto a BSC, con un migliore controllo della sintomatologia, sia nella popolazione globale, che nel sottogruppo di pazienti a prognosi peggiore. Per quanto riguarda le tossicità di grado 4, nel braccio di trattamento con topotecano sono state riportate: 33% di neutropenia, 7% di piastrinopenia, 25% di anemia ed il 6% di morti tossiche. Per quanto riguarda le altre tossicità, il confronto BSC *vs* topotecano ha rilevato: infezioni di grado 2: 14% *versus* 12%; sepsi 4% *versus* 1%; vomito 3% *versus* 0, diarrea 6% *versus* 0, dispnea 3% *versus* 9%, dolore 3% *versus* 6%. Tra le limitazioni dello studio si segnala che non è stato valutato il motivo per il quale i pazienti non erano candidabili ad altra terapia. In uno studio successivo di fase III, Eckardt et al. [437], hanno confrontato le 2 diverse modalità di somministrazione del topotecano, I.V. *versus* orale, in 309 pazienti con SCLC, che avevano ottenuto una risposta completa o parziale ad una prima linea di chemioterapia, ed avevano successivamente sviluppato una progressione di malattia da almeno 90 giorni. La sopravvivenza globale è stata di 32 settimane nei pazienti che assumevano il topotecano per via orale e di 35 settimane nei pazienti nei quali veniva effettuata una somministrazione del farmaco per via I.V., con un tasso di risposte obiettive del 18.3% *versus* 21.9% rispettivamente (-3.6% (95% CI, -12.6% - 5.5%)). Inoltre, la somministrazione orale è stata associata a una maggiore incidenza di tossicità ematologica di grado 4 (neutropenia 47% *versus* 64%, piastrinopenia 29% *vs* 18%, anemia 23% *versus* 31%, rispettivamente; sepsi

3% per entrambe le modalità). Lo studio non risponde definitivamente al quesito sulla superiorità di una modalità di somministrazione rispetto all'altra, poiché l'intervallo inferiore di confidenza non raggiunge la significatività statistica e non risponde pertanto all'obiettivo prestabilito di non-inferiorità.

In uno studio di fase III randomizzato von Pawel et al. [438], hanno confrontato il trattamento con amrubicina *versus* topotecano in 605 pazienti affetti da SCLC sensibili o refrattari al trattamento di prima linea a base di platino con randomizzazione 2:1. Il trattamento con amrubicina non ha dimostrato alcuna differenza in sopravvivenza rispetto al topotecano (OS: 7.5 *versus* 7.8 mesi; HR: 0.880; 95% CI: 0.733 - 1.057; p=0.170; PFS= 4.1 *versus* 3.5 mesi; HR: 0.802; 95% CI, 0.667 - 0.965; p=0.018), mentre il tasso di risposte obiettive era a favore del braccio di trattamento con amrubicina (31% *versus* 16.9%; odds ratio, 2.223; p<0.001). Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, il confronto fra amrubicina e topotecano ha evidenziato le seguenti differenze in termini di tossicità di grado severo: neutropenia (41% *versus* 54%; p=0.004), piastrinopenia (21% *versus* 54%; p=0.001), anemia (16% *versus* 31%; p=0.001), infezioni (16% *versus* 10%; p=0.043), neutropenia febbrile (10% *versus* 3%; p=0.003), tasso di trasfusioni 32% *versus* 53% (p=0.001). Una migliore definizione del ruolo dell'amrubicina richiederebbe ulteriori studi prospettici.

Limiti: Performance e detection bias

Bilancio beneficio/danno: Probabilmente a favore di un trattamento con topotecan

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti affetti da SCLC in progressione dopo una prima linea di chemioterapia, un trattamento con topotecan può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	Positiva debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

10. Le cure simultanee nel paziente affetto da tumore del polmone

I sintomi fisici correlati al cancro, insieme ai disagi psicologici sociali e spirituali che subentrano nella evoluzione della malattia, condizionano in modo preponderante la qualità della vita del malato e del suo nucleo familiare. Negli ultimi anni, un numero consistente di studi condotti in pazienti oncologici in fase metastatica, ha dimostrato l'utilità di associare, in modo sistematico, alle terapie antitumorali anche le cure palliative, ottenendo non solo un beneficio su tutti i parametri di qualità della vita, ma in qualche caso, anche un prolungamento della sopravvivenza [439].

Tra i suddetti studi, uno di quelli che hanno suscitato maggior dibattito nella comunità oncologica è stato condotto in pazienti affetti da NSCLC avanzato, seguiti presso il Massachusetts General Hospital di Boston tra il 2006 e il 2009 [440]. Obiettivo dello studio era valutare l'aggiunta, all'assistenza oncologica standard, di un programma di cure palliative precoci, per pazienti con nuova diagnosi di NSCLC avanzato. I pazienti assegnati al braccio di controllo ricevevano la normale assistenza oncologica, mentre i pazienti assegnati al braccio sperimentale venivano sottoposti, in aggiunta, a una "presa in carico" da parte di un team di cure palliative, fino alla morte. Naturalmente, a richiesta del paziente, o dei familiari, o dell'oncologo curante, anche i pazienti assegnati al braccio di controllo potevano essere sottoposti a visita presso il team di cure palliative. Obiettivo primario dello studio era la valutazione della qualità di vita, misurata nello specifico mediante il questionario FACT-L. L'analisi dimostrava un punteggio di qualità di vita significativamente migliore per i pazienti assegnati al braccio sperimentale rispetto ai pazienti assegnati al braccio senza visite sistematiche di cure palliative: il punteggio medio della scala FACT-L, che ha un range da 0 a 136, era infatti pari a 98.0 e 91.5 ($P = 0.03$), nei due bracci, rispettivamente. I pazienti assegnati alle visite sistematiche di cure palliative presentavano anche punteggi migliori relativamente allo stato depressivo. Pur essendo obiettivo primario dello studio la modifica della qualità di vita, gli autori raccoglievano anche informazioni relative allo stato vitale dei pazienti, riportando una miglior sopravvivenza globale (11.6 mesi rispetto a 8.9 mesi, $P = 0.02$) nel gruppo di pazienti assegnati alle visite sistematiche di cure palliative. Questa miglior sopravvivenza non era dovuta, sottolineano gli autori, a cure intensive di fine vita, in quanto la percentuale di pazienti che ricevevano cure "aggressive" di fine vita era in realtà inferiore nel braccio sperimentale (33% rispetto a 54%). I risultati dello studio americano sono molto interessanti per quanto riguarda l'impatto

dell'aggiunta delle cure palliative “sistematiche e precoci” all'assistenza standard, soprattutto in termini di qualità di vita. I risultati osservati confermano l'ipotesi degli autori, ovvero che la “presa in carico” da parte di un *team* di cure palliative, per tutta la storia naturale della malattia avanzata (dalla diagnosi alla morte), e non solo al fallimento delle terapie antitumorali attive, può avere un impatto positivo sulla qualità di vita e sull'umore dei pazienti. Questo lavoro si inserisce quindi nella letteratura che negli ultimi anni mira a sottolineare l'importanza di un approccio integrato, simultaneo, tra trattamenti antitumorali e cure palliative, rispetto al vecchio modello di cure palliative identificate con l'assistenza al paziente terminale, non più eleggibile per i trattamenti attivi e prossimo alla fine della vita.

Le cure simultanee hanno dimostrato anche di garantire il corretto setting di cura a fine vita, di migliorare la soddisfazione del paziente e di ridurre i costi diminuendo l'uso improprio della chemioterapia negli ultimi mesi di vita [441]. Per tale motivo le cure simultanee sono considerate oggi il paradigma della migliore assistenza per il malato oncologico in fase avanzata e/o metastatica [442].

Da alcuni anni, l'AIOM ha istituito un Tavolo di Lavoro dedicato alle Cure Simultanee e alla Continuità di Cura in Oncologia. Come recita il documento prodotto a seguito della prima Conferenza Nazionale di Consenso sulle Cure Simultanee, tenutasi a Roma nel settembre 2013 [<http://www.aiom.it/area+pubblica/area+medica/prodotti+scientifici/tavoli+di+lavoro/cure+simultanee+e+continuita+di+cura+in+oncologia/1,3113,1,1>] “le cure simultanee possono essere realizzate solo attraverso una revisione degli attuali modelli organizzativi e socio-assistenziali, e richiedono una stretta sinergia tra i servizi territoriali e le attività ospedaliere dedicate ai malati oncologici”.

Sono di seguito riportate alcune delle raccomandazioni contenute nel suddetto documento:

- *Nel corso della presa in carico del paziente con tumore metastatico inguaribile, va data al paziente l'informazione sulla diagnosi e sulla non-guaribilità del tumore. Ciò richiede adeguate strategie di comunicazione, le quali devono essere acquisite dall'oncologo medico nel suo percorso formativo, al fine di saper affrontare con il paziente in modo realistico gli obiettivi di cura e la prognosi della malattia. All'oncologo medico è inoltre richiesto di saper gestire la comunicazione con i familiari che intendono impedire che venga data adeguata informazione al paziente.*

-
- *Al fine di poter decidere in modo consapevole, in malato affetto da tumore deve essere informato in modo realistico sulla prognosi e sui risultati attesi dalle terapie antitumorali che gli vengono proposte. Deve altresì essere informato sulle altre eventuali opzioni terapeutiche ed assistenziali disponibili, in accordo con la filosofia della “cura centrata sul paziente”.*
 - *Nel periodo durante il quale il paziente è in trattamento antitumorale, è auspicabile verificare se desidera esprimere dichiarazioni riguardo il fine vita. Ciò per evitare nella fase più avanzata trattamenti/procedure invasivi non desiderati, e per garantire di ricevere l’assenso per una adeguata assistenza.*
 - *Nei pazienti con tumore in progressione o non responsivo dopo le appropriate terapie, per i quali una ulteriore linea di chemioterapia non può ottenere un beneficio clinico, si ritiene non opportuno utilizzare la chemioterapia al solo scopo di dare “speranza” al paziente e/o ai familiari.*
 - *Qualora il paziente adeguatamente informato, richieda comunque un ulteriore trattamento antitumorale attivo, è raccomandato proporgli, quando disponibile, la partecipazione a studi clinici sperimentali.*
 - *E’ diritto del malato oncologico in fase avanzata di malattia, avere accesso, oltre che alle terapie antitumorali anche alle cure palliative per il controllo dei sintomi fisici, psichici, spirituali e delle problematiche sociali, precocemente nel decorso della sua malattia.*
 - *In base alle attuali evidenze scientifiche, si ritiene che il paziente in fase metastatica possa beneficiare delle cure simultanee realizzate attraverso un inserimento precoce in corso di trattamento attivo, delle cure palliative.*
 - *Le cure simultanee si realizzano attraverso l’integrazione multidisciplinare ove l’oncologo medico è affiancato dal “team di cure palliative”, in un’ottica di condivisione delle competenze e conoscenze per individuare, nelle varie fasi della malattia, il setting di cura più appropriato per il singolo paziente. L’equipe multidisciplinare deve condividere i criteri per la selezione dei pazienti che necessitano di un percorso di cure simultanee, gli strumenti per il rilievo dei sintomi e della prognosi, le modalità e i tempi di attuazione delle cure simultanee, le quali devono essere adeguate al contesto locale, per garantire una gestione efficace delle risorse disponibili.*

Bibliografia

1. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncol.* 2005;23:3175-85.
2. Crispo A, Brennan P, Jöckel KH, et al. The cumulative risk of lung cancer among current, ex- and never-smokers in European men. *Br J Cancer.* 2004;91:1280-6.
3. Jha and Peto. Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. *New Engl J Med.* 2014; 370(1):60-8.
4. Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer.* 2000;27:3-18.
5. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol.* 2007;36:1048-59.
6. Istituto Superiore di Sanità. Giornata mondiale senza tabacco: fumano ancora due italiani su dieci, al sud la percentuale piu' alta di fumatrici CS N°12/2019. Available from: <https://ufficiostampa.iss.it/?p=1840>.
7. Istituto Superiore di Sanità. Fumo, non diminuiscono i consumatori. Focus sui giovani: uno su dieci è consumatore abituale di tabacco e più della metà di questi fuma anche cannabis Cs No. 12/2018. Available from: <https://ufficiostampa.iss.it/?p=890>
8. Gharibvand L, Shavlik D, Ghamsary M, et al. The association between ambient ne particulate air pollution and lung cancer incidence: results from the AHSMOG-2 study. *Environ Health Perspect.* 2017;125(3):378-84.
9. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol.* 2013;14:813-22.
10. Yokota J, Shiraishi K, Kohno T. Genetic basis for susceptibility to lung cancer: Recent progress and future directions. *Adv Cancer Res.* 2010;109:51-72.
11. World Health Organization, WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: country profile: Italy Available from: http://who.int/tobacco/surveillance/policy/country_profile/ita.pdf?ua=1
12. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9: CD010216.27622384.
13. Hajek P, Phillips-Waller A, B, Dunja Przulj B, et al. A Randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med.* 2019;380(7):629-37.
14. Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, et al. Heat-not-burn tobacco cigarettes: smoke by any other name. *JAMA Intern Med.* 2017;177(7):1050-2.
15. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365:395-409.
16. De Torres JP, Wisnivesky JP, Bastarrika G, et al. Exploring the Impact of Lung Cancer Screening on Lung Cancer Mortality of Smokers With Obstructive Lung Disease: Analysis of the NLST-ACRIN Cohort. *Arch Bronconeumol* 2020; S0300-2896(20)30104-6
17. Pastorino U, Silva M, Sestini S, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol.* 2019;30(10):1672.
18. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax.* 2017;72(9):825-31.
19. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. Long-term follow-up results of the dante trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(10):1166-75.
20. Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH, et al. Psychosocial consequences in the Danish randomised controlled lung cancer screening trial (DLCST). *Lung Cancer.* 2015;87(1):65-72.
21. Becker N, Motsch E, Trotter A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer.* 2019 [Epub ahead of print].
22. De Koning HJ, Van der Aalst CM, De Jong PA, et al, Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *New Engl J Med* 2020; 382:503-513
23. Pastorino U, Sverzellati N, Sestini S, et al. Ten-year results of the Multicentric Italian Lung Detection trial demonstrate the safety and efficacy of biennial lung cancer screening. *Eur J Cancer.* 2019;118:142-8.
24. Kauczor H-U, Baird A-M, Blum TG, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Respir J* 2020; 55: 1900506. doi.org/10.1183/13993003.00506-2019
25. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8:381-5.
26. Rossi G, Pelosi G, Barbareschi M, et al. Subtyping non-small cell lung cancer: relevant issues and operative recommendations for the best pathology practice. *Int J Surg Pathol.* 2013;21:326-36.

27. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69:7-34.
28. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30:863-70.
29. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, et al. Best practices recommendations for diagnostic immunohistochemistry in lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2019;14:377-407.
30. Lozano MD, Echeveste JI, Abengozar M, et al. Cytology smears in the era of molecular biomarkers in non-small cell lung cancer: doing more with less. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:291-8.
31. Walia R, Jain D, Madan K, et al. p40 & thyroid transcription factor-1 immunohistochemistry: A useful panel to characterize non-small cell lung carcinoma-not otherwise specified (NSCLC-NOS) category. *Indian J Med Res.* 2017;146:42-8.
32. Pelosi G, Fabbri A, Tamborini E, et al. Challenging lung carcinoma with coexistent Δ Np63/p40 and thyroid transcription factor-1 labeling within the same individual tumor cells. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1500-2.
33. Inamura K. Update on immunohistochemistry for the diagnosis of lung cancer. *Cancers (Basel).* 2018;10.
34. Pelosi G, Sonzogni A, Harari S, et al. Classification of pulmonary neuroendocrine tumors: new insights. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6:513-29.
35. Gurda GT, Zhang L, Wang Y, et al. Utility of five commonly used immunohistochemical markers TTF-1, Napsin A, CK7, CK5/6 and P63 in primary and metastatic adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung: a retrospective study of 246 fine needle aspiration cases. *Clin Transl Med.* 2015;4:16.
36. Saqi A. The state of cell blocks and ancillary testing: past, present and future. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140:1318-22.
37. Thunnissen E, Kerr KM, Herth FJ, et al. The challenge of NSCLC diagnosis and predictive analysis on small samples. Practical approach of a working group. *Lung Cancer* 2012; 76:1-18.
38. Dong Z, Li H, Zhou J, et al. The value of cell block based on fine needle aspiration for lung cancer diagnosis. *J Thorac Dis.* 2017;9:2375-82.
39. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of lung tumors. Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the the 2004 classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1243-60.
40. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:668-84.
41. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol.* 2013;31:992-1001.
42. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6:244-85.
43. van der Heijden EH, Casal RF, Trisolini R, et al. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. *Respiration* 2014; 88:500-17.
44. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, et al. PD-L1 Immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the blueprint pd-11 ihc assay comparison project. *J Thorac Oncol.* 2017;12:208-22.
45. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, et al. PD-L1 immunohistochemistry comparability study in real-life clinical samples: results of blueprint Phase 2 project. *J Thorac Oncol.* 2018;13:1302-11.
46. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol.* 2018;13:323-58.
47. Rekhtman N, Pietanza MC, Hellmann MD, et al. Next-generation sequencing of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma reveals small cell carcinoma-like and non-small cell carcinoma-like subsets. *Clin Cancer Res.* 2016; 22:3618-29.
48. Cao L, Li ZW, Wang M, et al. Clinicopathological characteristics, treatment and survival of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: a SEER population-based study. *PeerJ.* 2019;7:e6539.
49. Rose-James A, Tt S. Molecular markers with predictive and prognostic relevance in lung cancer. *Lung Cancer Int.* 2012;729532.
50. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Updated Molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol.* 2018 Mar;13(3):323-358.
51. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:947-57.

52. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015;16:141-51.
53. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:239-46.
54. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:113-25.
55. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al., Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and egfr-activating mutations. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2244-50.
56. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371:2167-77.
57. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line Ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomized open label phase 3 study. *Lancet* 2017;389(10072):917-29.
58. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:829-38.
59. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371:1963-71.
60. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1823-33.
61. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350:2129-39.
62. 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(12):1654-67.
63. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. brigatinib versus crizotinib in alk-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2027-39.
64. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448:561-6.
65. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al., Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF^{V600E}-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Oct;18(10):1307-1316.
66. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of Selpercatinib in *RET* Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Aug 27;383(9):813-824.
67. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018;378:731-9.
68. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):271-282.
69. Paik PK, Filip E, Veillon R, et al., Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with *MET* Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):931-943
70. Wolf J, Seto T, Han JY et al., Capmatinib in *MET* Exon 14-Mutated or *MET*-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):944-957.
71. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al., KRAS_{G12C} Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med.* 2020 Sep 24;383(13):1207-1217.
72. El Osta B, Behera M, Kim S, et al. Characteristics and outcomes of patients with metastatic kras-mutant lung adenocarcinomas: the lung cancer mutation consortium experience. *J Thorac Oncol.* 2019;14:876-89.
73. Li BT, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-Trastuzumab Emtansine for patients with HER2-mutant lung cancers: results from a Phase II basket trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:2532-7.
74. Lai WV, Lebas L, Barnes TA, et al. Afatinib in patients with metastatic or recurrent HER2-mutant lung cancers: a retrospective international multicentre study. *Eur J Cancer.* 2019;109:28-35.
75. Zhang J, Zhang L, Su X, et al. Translating the therapeutic potential of AZD4547 in FGFR1-amplified non-small cell lung cancer through the use of patient-derived tumor xenograft models. *Clin Cancer Res.* 2012;18:6658-67.
76. Hashemi-Sadraei N, Hanna N. Targeting FGFR in squamous cell carcinoma of the lung. *Target Oncol.* 2017;12:741-55.
77. Maira SM, Pecchi S, Huang A, et al. Identification and characterization of NVP-BKM120, an orally available pan-class I PI3-kinase inhibitor. *Mol Cancer Ther.* 2012;11:317-28.

78. Vansteenkiste JF, Canon JL, De Braud F, et al. Safety and efficacy of Buparlisib (BKM120) in patients with PI3K pathway-activated non-small cell lung cancer: results from the Phase II BASALT-1 study. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1319-27.
79. Hammerman PS, Sos ML, Ramos AH, et al. Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2011;1:78-89.
80. Pisapia P, Pepe F, Smeraglio R, et al. Cell free DNA analysis by SiRe(®) next generation sequencing panel in non small cell lung cancer patients: focus on basal setting. *J Thorac Dis.* 2017;9(Suppl 13):S1383-90.
81. Malapelle U, Mayo de-Las-Casas C, Rocco D, et al. Development of a gene panel for next-generation sequencing of clinically relevant mutations in cell-free DNA from cancer patients. *Br J Cancer.* 2017;116:802-10.
82. Malapelle U, Pisapia P, Rocco D, et al. Next generation sequencing techniques in liquid biopsy: focus on non-small cell lung cancer patients. *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5:505-10.
83. Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer.* 2011;11:426-37.
84. Sacher AG, Komatsubara KM, Oxnard GR. Application of plasma genotyping technologies in non-small cell lung cancer: a practical review. *J Thorac Oncol.* 2017;12:1344-56.
85. Normanno N, Denis MG, Thress KS, et al. Guide to detecting epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in ctDNA of patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Oncotarget.* 2017;8:12501-16.
86. Sherwood J, Dearden S, Ratcliffe M, et al. Mutation status concordance between primary lesions and metastatic sites of advanced non-small-cell lung cancer and the impact of mutation testing methodologies: a literature review. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34:92.
87. Malapelle U, Sirera R, Jantus-Lewintre E, et al. Profile of the Roche cobas® EGFR mutation test v2 for non-small cell lung cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17:209-15.
88. Luo J, Shen L, Zheng D. Diagnostic value of circulating free DNA for the detection of EGFR mutation status in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2014;4(6269):1-7.
89. Qiu M, Wang J, Xu Y, et al. Circulating tumor DNA is effective for the detection of EGFR mutation in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(1):206-12.
90. Marchetti A, Pace MV, Di Lorito A, et al. Validation of a new algorithm for a quick and easy RT-PCR-based ALK test in a large series of lung adenocarcinomas: Comparison with FISH, immunohistochemistry and next generation sequencing assays. *Lung Cancer.* 2016;99:11-6.
91. Marchetti A, Di Lorito A, Pace MV, et al. ALK protein analysis by ihc staining after recent regulatory changes: a comparison of two widely used approaches, revision of the literature, and a new testing algorithm. *J Thorac Oncol.* 2016;11:487-95.
92. Rossi G, Ragazzi M, Tamagnini I, et al. Does immunohistochemistry represent a robust alternative technique in determining drugable predictive gene alterations in non-small cell lung cancer? *Curr Drug Targets.* 2017;18:13-26.
93. Conde E, Hernandez S, Prieto M, et al. Profile of Ventana ALK (D5F3) companion diagnostic assay for non-small-cell lung carcinomas. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016;16:707-13.
94. Conklin CM, Craddock KJ, Have C, et al. Immunohistochemistry is a reliable screening tool for identification of ALK rearrangement in non-small-cell lung carcinoma and is antibody dependent. *J Thorac Oncol.* 2013;8:45-51.
95. Marchetti A, Barberis M, Papotti M, et al. ALK rearrangement testing by FISH analysis in non-small-cell lung cancer patients: results of the first italian external quality assurance scheme. *J Thorac Oncol.* 2014;9:1470-6.
96. Marchetti A, Ardizzoni A, Papotti M, et al. Recommendations for the analysis of ALK gene rearrangements in non-small-cell lung cancer: a consensus of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Pathology and Cytopathology. *J Thorac Oncol.* 2013;8:352-8.
97. Lin C, Shi X, Yang S, et al. Comparison of ALK detection by FISH, IHC and NGS to predict benefit from crizotinib in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2019;131:62-8.
98. Dacic S, Villaruz LC, Abberbock S, et al. ALK FISH patterns and the detection of ALK fusions by next generation sequencing in lung adenocarcinoma. *Oncotarget.* 2016;7:82943-52.
99. McLeer-Florin A, Duruisseaux M, Pinsolle J, et al. ALK fusion variants detection by targeted RNA-next generation sequencing and clinical responses to crizotinib in ALK-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2018;116:15-24.
100. Letovanec I, Finn S, Zygoura P, et al. Evaluation of NGS and RT-PCR methods for ALK rearrangement in european NSCLC patients: results from the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project. *J Thorac Oncol.* 2018;13:413-25.
101. Vendrell JA, Taviaux S, Béganton B, et al. Detection of known and novel ALK fusion transcripts in lung cancer patients using next-generation sequencing approaches. *Sci Rep.* 2017;7:12510.
102. Marchetti A, Pace MV, Di Lorito A, et al. Validation of a new algorithm for a quick and easy RT-PCR-based ALK test in a large series of lung adenocarcinomas: Comparison with FISH, immunohistochemistry and next generation sequencing assays. *Lung Cancer.* 2016;99:11-6.

103. Park S, Ahn BC, Lim SW, et al. Characteristics and outcome of ROS1-positive non-small cell lung cancer patients in routine clinical practice. *J Thorac Oncol.* 2018;13:1373-82.
104. Wu S, Wang J, Zhou L, et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of ROS1-rearranged patients with lung adenocarcinoma without EGFR, KRAS mutations and ALK rearrangements. *Thorac Cancer.* 2015;6:413-20.
105. Sholl LM, Sun H, Butaney M, et al. ROS1 immunohistochemistry for detection of ROS1-rearranged lung adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:1441-9.
106. Conde E, Hernandez S, Martinez R, et al. Assessment of a new ROS1 immunohistochemistry clone (SP384) for the identification of ROS1 Rearrangements in Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients: the ROSING Study. *J Thorac Oncol.* 2019;14(12):2120-32.
107. Selinger CI, Li BT, Pavlakis N, et al. Screening for ROS1 gene rearrangements in non-small-cell lung cancers using immunohistochemistry with FISH confirmation is an effective method to identify this rare target. *Histopathology.* 2017;70:402-11.
108. Clavé S, Rodon N, Pijuan L, et al. Next-generation sequencing for ALK and ROS1 rearrangement detection in patients with non-small-cell lung cancer: implications of FISH-positive patterns. *Clin Lung Cancer.* 2019;20(4):e421-29.
109. Lin JJ, Ritterhouse LL, Ali SM, et al. ROS1 fusions rarely overlap with other oncogenic drivers in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12:872-77.
110. Davies KD, Le AT, Sheren J, et al. Comparison of molecular testing modalities for detection of ROS1 rearrangements in a cohort of positive patient samples. *J Thorac Oncol.* 2018;13:1474-82.
111. Vigliar E, Malapelle U, Iaccarino A, et al. PD-L1 expression on routine samples of non-small cell lung cancer: results and critical issues from a 1-year experience of a centralised laboratory. *J Clin Pathol.* 2019;72:412-17.
112. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16:807-21.
113. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;Suppl 28:1-21.
114. Silvestri GA, Gonzales AV, Jantz MA, et al. Methods for staging NSCLC. *Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.* Chest 2013;143:e211S-e250S.
115. Ruilong Z, Daohai X, Li G, et al. Diagnostic value of 18F-FDG-PET/CT for the evaluation of solitary pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2017;38:67-75.
116. Madsen PH, Holdgaard PC, Christensen JB, et al. Clinical utility of F-18 FDG PET-CT in the initial evaluation of lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:2084-97.
117. Mena E, Yanamadala A, Cheng G, et al. The current and evolving role of PET in personalized management of lung cancer. *PET Clin.* 2016;11:243-59.
118. Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, et al. Comparison and discrepancy of 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and Tc-99m MDP bone scan to detect bone metastases. *Anticancer Res.* 2000;20:2189-92.
119. Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, et al. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med.* 2004;45:2058-62.
120. Wu Y, Li P, Zhang H, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxy-glucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer.* 2013;132: e37-47.
121. Chang MC, Chen JH, Liang JA, et al. Meta-analysis: comparison of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastasis in patients with lung cancer. *Acad Radiol.* 2012; 19:349-57.
122. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, et al. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS).* *Eur Resp J.* 2015;46:40-60.
123. Casal RF, Sepesi B, Sagar AS, et al. Centrally located lung cancer and risk of occult nodal metastases: an objective evaluation of multiple definitions of tumor centrality with a dedicated imaging software. *Eur Respir J.* 2019;53(5).
124. Decaluwè H, Moons J, Fieuws S, et al. Is central lung tumor location really predictive for occult mediastinal nodal disease in (suspected) non-small-cell lung cancer staged cN0 on 18fluorodeoxiglucose positron emission tomography-computed tomography. *Eur J Cadiothorac Surg.* 2018;54:134-40.
125. Trisolini R, Natali F, Fois AG. Up-to-date role of interventional pulmonology in the diagnosis and staging of non-small-cell lung cancer. *Shanghai Chest 2017.* Available from: <http://shc.amegroups.com/article/view/3933/4711>
126. Rivera PM, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer. *Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.* Chest 2013;143:e142S-e165S.

127. Almeida FA, Salam S, Mehta AC, et al. Sampling utility of the convex probe endobronchial ultrasound visible intrapulmonary lesion. *J Bronchol Interv Pulmonol*. 2018; 25:290-99.
128. Kuijvenhoven JC, Livi V, Morandi L, et al. The expanding role of endobronchial ultrasound in patients with centrally located intrapulmonary lesions. *Lung Cancer* 2019;134:194-201.
129. Korevaar DA, Colella S, Spijker R, et al. Esophageal endosonography for the diagnosis of intrapulmonary tumors: a systematic review and meta-analysis. *Respiration* 2017;93:126-37.
130. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest* 2012;142: 385-93.
131. Choi SH, Chae EJ, Kim JE, et al. Percutaneous CT-guided aspiration and core biopsy of pulmonary nodules smaller than 1 cm: analysis of outcomes of 305 procedures from a tertiary referral center. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201(5):964-70.
132. Takeshita J, Masago K, Kato R, et al. CT-guided fine-needle aspiration and core needle biopsies of pulmonary lesions: a single-center experience with 750 biopsies in Japan. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204(1):29-34.
133. Dhooria S, Aggarwal AN, Gupta D, et al. Utility and safety of endoscopic ultrasound with bronchoscope-guided fine-needle aspiration in mediastinal lymph node sampling: systematic review and meta-analysis. *Respir Care*. 2015;60:1040-50.
134. Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, et al. Technical aspects of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:816-35.
135. van der Heijden EH, Casal RF, Trisolini R, et al. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. *Respiration*. 2014;88:500-17.
136. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA. Accessing the aortopulmonary window (#5) and the paraaortic (#6) lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(3):940-5.
137. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal node staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 2245-52.
138. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 1393-400
139. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:990-1003.
140. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the N descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1675-84.
141. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1515-22.
142. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:39-51.
143. Flum DR, Varghese TK Jr, et al. Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87(4):995-1004.
144. Brunelli A, Falcoz PE, D'Amico T, et al. European guidelines on structure and qualification of general thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45:779-86.
145. von Meyenfeldt EM, Gooiker GA, van Gijn W, et al. The relationship between volume or surgeon specialty and outcome in the surgical treatment of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2012;7:1170-8.
146. Camposilvan I, Akhtar-Danesh N, Schneider L, et al. The effect of surgeon volume on procedure selection in non-small cell lung cancer surgeries. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150:507-12.
147. Rea F, Ieva F, Pastorino U, et al. Number of lung resections performed and long-term mortality rates of patients after lung cancer surgery: evidence from an Italian investigation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;58(1):70-77. doi:10.1093/ejcts/ezaa031
148. Jiang L, Yin W, Peng G, et al. Prognosis and status of lymph node involvement in patients with adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma-a systematic literature review and pooled-data analysis. *J Thorac Dis*. 2015;7:2003-9.
149. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45:787-98.
150. Sugi K, Kaneda Y, Esato K. Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. *World J Surg*. 2000;24:27-30.

151. Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, et al. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:836-44.
152. Wei B, Eldaif SM, Cerfolio RJ. Robotic lung resection for non-small cell lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25:515-31.
153. Yan TD, Black D, Bannon PG, et al. Systematic review and metaanalysis of randomized and non-randomized Trials on safety and efficacy of videoassisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:2553-62.
154. Villamizar NR, Darrabie MD, Burfeind WR, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:419-25.
155. Howington JA, Blum MG, Chang AC, et al. Treatment of stage i and ii non-small cell lung cancer. *Chest.* 2013;143:e278S-e313S.
156. Ball D, May GD, Vinol S, et al, Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(4):494-503.
157. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5153-9.
158. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, et al, Stereotactic body radiation therapy for early- stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Practical Radiation Oncology* 2017;7:295-301.
159. Chang JY, Senan S, Paul MA, et al, Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):630-7.
160. Chen H, Laba JM, Boldt RG, et al, Stereotactic ablative radiation therapy versus surgery in early lung cancer: a meta-analysis of propensity score studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(1):186-194.
161. Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: external validation of the revision of the TNM stage groupings in the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12:1109-21.
162. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:3552-9.
163. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD011430.
164. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol.* 2008;26:5043-51.
165. Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):29-34.
166. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl4):1-21.
167. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, et al. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage i to iiia completely resected non-small-cell lung cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2960-74.
168. Salazar MC, Rosen JE, Wang Z, et al. Association of delayed adjuvant chemotherapy with survival after lung cancer surgery. *JAMA Oncol.* 2017;3:610-9.
169. Pisters KMW, Evans WK, Azzoli CG, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non-small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol.* 2007;25:5506-18.
170. Früh M, Rolland E, Pignon JP, et al. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3573-3681.
171. Pepe C, Hasan B, Winton TL, et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol.* 2007;25:1553-61.
172. Ou W, Sun H, Ye X, et al. Adjuvant carboplatin-based chemotherapy in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1033-41.
173. Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3138-45.
174. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:2589-97.

175. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:719-27.
176. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR, et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. *Ann Oncol.* 2013;24(4):986-92.
177. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR, et al. Three-year follow-up of a randomized phase ii trial on refinement of early-stage NSCLC Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and Pemetrexed versus Cisplatin and Vinorelbine (the TREAT Study). *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):85-93.
178. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, et al. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine /cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected stage II-IIIa non-squamous non-small-cell lung cancer (Ns-NSCLC): The JIPANG study. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8501
179. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage ib-iiiia non-small-cell lung cancer (RADIANT): a randomized, double-blind, phase iii trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(34):4007-14.
180. Goss GD, O'Callaghan C, Lorimer I, et al. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3320-6.
181. Yue D, Xu S, Wang Q, et al. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIa EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(11):863-73.
182. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):139-48.
183. Yi-Long Wu, Wenzhao Zhong, Qun Wang et al., CTONG1104: Adjuvant gefitinib versus chemotherapy for resected N1-N2 NSCLC with EGFR mutation—Final overall survival analysis of the randomized phase III trial 1 analysis of the randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 9005-9005.
184. Li N, Ou W, Ye X, et al. Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations: a randomized, phase II study. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(6):2091-6.
185. Feng S, Wang Y, Cai K, et al. Randomized adjuvant chemotherapy of EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with or without icotinib consolidation therapy. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140794.
186. Herbst RS, Tsuboi M, John T et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage IB-IIIa EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA5 *Journal of Clinical Oncology*
187. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet.* 1998;352:257-63.
188. Burdett S, Rydzewska L, Tierney J, et al. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD002142.
189. Janssen-Heijnen ML, van Erning FN, De Ruyscher DK, et al. Variation in causes of death in patients with non-small cell lung cancer according to stage and time since diagnosis. *Ann Oncol.* 2015;26:902-7.
190. Demicheli R, Fornili M, Ambrogi F, et al. Recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer: effect of surgery on the development of metastases. *J Thorac Oncol.* 2012;7:723-30.
191. Lou F, Huang J, Sima CS, et al. Patterns of recurrence and secondary primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(1):75-81.
192. Maeda R, Yoshida J, Hishida T, et al. Late recurrence of non-small cell lung cancer more than 5 years after complete resection: incidence and clinical implications in patient follow-up. *Chest* 2010;138:145-50.
193. Demicheli R, Fornili M, Ambrogi F, et al. Recurrence dynamics for non-small cell lung cancer: effects of surgery on the development of metastases. *J Thorac Oncol.* 2012;7(4):723-30.
194. Peled N, Flex D, Raviv Y, et al. The role of routine bronchoscopy for early detection of bronchial stump recurrence of lung cancer: 1 year post-surgery. *Lung Cancer.* 2009;65:319-23.
195. Westeel V, Barlesi F, Foucher P, et al. Results of the phase III IFCT-0302 trial assessing minimal versus CT-scan-based follow-up for completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2017;28:1773.
196. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):1-21.
197. Lee CB, Stinchcombe TE, Moore D, et al. Late complications of high-dose thoracic conformal radiation therapy in combined modality trials in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4:74-9.
198. Verstegen NE, Lagerwaard FJ, Hashemi SM, et al. Patterns of disease recurrence after SABR for early stage non-small-cell lung cancer: optimizing follow-up schedules for salvage therapy. *J Thorac Oncol.* 2015;10(8):1195-1200.

199. Colt HG, Murgu SD, Korst RG, et al. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(Suppl):e437-54.
200. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:442-50.
201. Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC, et al. Phase III study of surgery versus definitive concurrent chemoradiotherapy boost in patients with resectable stage IIIA(N2) and selected IIIB non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy (ESPA-TUE). *J Clin Oncol*. 2015;33:4194-4201.
202. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014;383:1561-71.
203. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial. *Lancet*. 2009;373:379-86.
204. Pless M, Stupp R, Ris H, et al. Final results of the SAKK 16/00 Trial: a randomized phase III trial comparing neoadjuvant chemoradiation to chemotherapy alone in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 25:1v417, 2014 (suppl 4).
205. Cerfolio RJ, Bryant AS, Spencer SA, et al. Pulmonary resection after high-dose and low-dose chest irradiation. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(4):1224-30.
206. Suntharalingam M, Paulus R, Edelman MJ, et al. Radiation therapy oncology group protocol 02-29: a phase II trial of neoadjuvant therapy with concurrent chemotherapy and full-dose radiation therapy followed by surgical resection and consolidative therapy for locally advanced non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 ;84(2):456-63.
207. Pöttgen C, Eberhardt W, Graupner B, et al. Accelerated hyperfractionated radiotherapy within trimodality therapy concepts for stage IIIA/B non-small cell lung cancer: Markedly higher rate of pathologic complete remissions than with conventional fractionation. *Eur J Cancer*. 2013;49(9):2107-15.
208. Sher DJ, Fidler MJ, Seder CW, et al. relationship between radiation therapy dose and outcome in patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy and surgery for stage IIIA non-small cell lung cancer: a population-based, comparative effectiveness analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(2):307-16.
209. Allen AM, Shochat T, Flex D, et al. High-dose radiotherapy as neoadjuvant treatment in non-small-cell lung cancer. *Oncology*. 2018;95(1):13-9.
210. Vyfhuis MAL, Burrows WM, Bhooshan N, et al. implications of pathologic complete response beyond mediastinal nodal clearance with high-dose neoadjuvant chemoradiation therapy in locally advanced, non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(2):445-52.
211. Hellmann MD, Chaft JE, William WN J, et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):e42-50.
212. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet*. 1998;352:257-63.
213. Nestle U, De Ruyscher D, Ricardi U, ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2018 Apr;127(1):1-5.
214. Billiet C, Decaluvé H, Peeters S, et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: A meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2014;110:3-8.
215. Li N, Zhu X, Li Y, et al. Meta-analysis of postoperative radiotherapy (PORT) in resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer (NSCLC): An update on 3,278 patients. *J Clin Oncol*. 2016;34(suppl):8546.
216. Liu T, Mu Y, Dang J, et al. The role of postoperative radiotherapy for completely resected pIIIA-N2 non-small cell lung cancer patients with different clinicopathological features: a systemic review and meta-analysis. *J Cancer*. 2019;10(17):3941-9.
217. C. Le Pechoux, N. Pourel, F. Barlesi et al., An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: Primary end-point analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT0041 *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325
218. Komaki R, Roth JA, Walsh GL, et al. Outcome predictors for 143 patients with superior sulcus tumors treated by multidisciplinary approach at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48:347-54.
219. Kappers I, Belderbos JS, Burgers JA, et al. Non-small cell lung carcinoma of the superior sulcus: favourable outcomes of combined modality treatment in carefully selected patients. *Lung Cancer*. 2008;59:385-90.
220. Rush VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol*. 2007;25:313-8.

221. Rowell NP, O'Rourke NP. Concurrent chemo-radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD002140.
222. O'Rourke N, Roqué I, Figuls M, et al. Concurrent chemo-radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(6):CD002140.
223. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2181-90.
224. Hotte K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(19):3852-9.
225. Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, et al. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol.* 2010;28(23):3739-45.
226. Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, et al. Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3299-306.
227. Steuer CE, Behera M, Ernani V et al., Comparison of Concurrent Use of Thoracic Radiation With Either Carboplatin-Paclitaxel or Cisplatin-Etoposide for Patients With Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *JAMA Oncol.* 2017 Aug 1;3(8):1120-1129.
228. Liang J, Bi N, Wu S, et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2017;28(4):777-83.
229. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. proclaim: randomized phase iii trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):953-62.
230. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:1919-29.
231. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018, 379(24):2342-50.
232. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: 4-year survival update from the phase III PACIFIC trial. *Ann Oncol* 2020;31(suppl_4): S1142-S1215).
233. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. Biomarkers France contributors. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet.* 2016;387(10026):1415-26.
234. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004;304:1497-1500.
235. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:1693-1703.
236. Shaw AT, Solomon BJ. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:683-4.
237. Wang R, Hu H, Pan Y, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(35):4352-9.
238. Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer harboring an NTRK gene fusion. *JCO Precis Oncol.* 2018;2018.
239. Planchard D, Besse B, Groen HJ, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:984-93.
240. Cappuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:2619-21.
241. Ou SH, Kwak EL, Siwak-Tapp C, et al. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. *J Thorac Oncol.* 2011;6:942-6.
242. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. MET exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age and stage-dependent MET genomic amplification and c-Met overexpression. *J Clin Oncol.* 2016;34:721-73.
243. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;36:947-57.
244. Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent ibrutinib versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol.* 2012;30:1122-8.
245. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised

- phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:121-8.
246. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362:2380-8.
247. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12:735-42.
248. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:239-46.
249. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31:3327-34.
250. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:213-22.
251. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015;16:141-51.
252. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Reviews Cancer.* 2007;7:169-81.
253. Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci.* 2016;107:1179-86.
254. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer.* 2017;116(5):568-74.
255. Urata Y, Katakami N, Morita S, et al. Randomized phase III study comparing gefitinib with erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol.* 2016;34:3248-57.
256. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577-89.
257. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol.* 2017;28:270-7.
258. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al., Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1454-66.
259. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2244-50.
260. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al., FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-25.
261. Planchard D, Boyer MJ, Lee JS, et al. Postprogression outcomes for osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI in patients with previously untreated EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2019;25(7):2058-63.
262. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al., Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020 Jan 2;382(1):41-50.
263. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol.* 2015;16:830-8.
264. Cho JH, Lim SH, An HJ et al., Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol.* 2020 Feb 10;38(5):488-495.
265. Yang JC, Schuler M, Popat S, et al., Afatinib for the Treatment of NSCLC Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Database of 693 Cases. *J Thorac Oncol.* 2020 May;15(5):803-815.
266. Wu JY, Yu CJ, Chang YC, et al. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on "uncommon" epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17:3812-21.
267. Yu HA, Arcila ME, Hellmann MD, et al. Poor response to erlotinib in patients with tumors containing baseline EGFR T790M mutations found by routine clinical molecular testing. *Ann Oncol.* 2014;25(2):423-8.
268. Kuiper JL, Hashemi SM, Thunnissen E, et al. Non-classic EGFR mutations in a cohort of Dutch EGFR-mutated NSCLC patients and outcomes following EGFR-TKI treatment. *Br J Cancer.* 2016;115(12):1504-12.
269. Klughammer B, Brugger W, Cappuzzo F, et al. Examining treatment outcomes with erlotinib in patients with

- advanced non-small cell lung cancer whose tumors harbor uncommon EGFR mutations. *J Thorac Oncol.* 2016 ;11(4):545-55.
270. Chang LC, Lim CK, Chang LY, et al. Non-small cell lung cancer harbouring non-resistant uncommon EGFR mutations: Mutation patterns, effectiveness of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors and prognostic factors. *Eur J Cancer.* 2019;119:77-86.
271. Fang W, Huang Y, Hong S, et al. EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2019;19(1):595.
272. van Veggel B, Madeira R Santos JFV, et al., Osimertinib treatment for patients with EGFR exon 20 mutation positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2020 Mar;141:9-13.
273. Remon J, Hendriks LEL, Cardona AF, et al., EGFR exon 20 insertions in advanced non-small cell lung cancer: A new history begins. *Cancer Treat Rev.* 2020 Sep 14;90:102105.
274. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;376:629-40.
275. Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, et al., Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2020 Aug 27:S0923-7534(20)42155-6.
276. Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, et al., CNS efficacy of osimertinib in patients with T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: data from a randomized Phase III trial (AURA3). *J Clin Oncol.* 2018;36(26):2702-9.
277. Passiglia F, Rizzo S, Di Maio M, et al., The diagnostic accuracy of circulating tumor DNA for the detection of EGFR-T790M mutation in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):17270.
278. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, et al. Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(28):3375-82.
279. Malapelle U, Mayo de-Las-Casas C, Rocco D, et al., Development of a gene panel for next-generation sequencing of clinically relevant mutations in cell-free DNA from cancer patients. *Br J Cancer.* 2017;116(6):802-10.
280. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med.* 2011;3:75.
281. Nishie K, Kawaguchi T, Tamiya A, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors beyond progressive disease: a retrospective analysis for Japanese patients with activating EGFR mutations. *J Thorac Oncol.* 2012;7(11):1722-7.
282. Asami K, Okuma T, Hirashima T, et al. Continued treatment with gefitinib beyond progressive disease benefits patients with activating EGFR mutations. *Lung Cancer.* 2013;79(3):276-82.
283. Auliac JB, Fournier C, Audigier Valette C, et al. Impact of continuing first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy beyond RECIST disease progression in patients with advanced EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Retrospective GFPC 04-13 Study. *Target Oncol.* 2016;11(2):167-74.
284. Park K, Yu CJ, Kim SW, et al. First-line erlotinib therapy until and beyond response evaluation criteria in solid tumors progression in asian patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer: The ASPIRATION Study. *JAMA Oncol.* 2016;2(3):305-12.
285. Lim SW, Park S, Kim Y, et al. Continuation of gefitinib beyond progression in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: A phase II single-arm trial. *Lung Cancer* 2018;124:293-7.
286. Conforti F, Catania C, Toffalorio F, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors beyond focal progression obtain a prolonged disease control in patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer.* 2013;81(3):440-4.
287. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7:1807-14.
288. Yu HA, Sima CS, Huang J, et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol.* 2013;8:346-51.
289. Qiu B, Liang Y, Li Q, et al. Local therapy for oligoprogressive disease in patients with advanced stage non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutation. *Clin Lung Cancer.* 2017;18(6):e369-73.
290. Xu Q, Liu H, Meng S, et al. First-line continual EGFR-TKI plus local ablative therapy demonstrated survival benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with oligoprogressive disease. *J Cancer.* 2019;10(2):522-9.
291. Jiang T, Chu Q, Wang H, et al. EGFR-TKIs plus local therapy demonstrated survival benefit than EGFR-TKIs alone in EGFR-mutant NSCLC patients with oligometastatic or oligoprogressive liver metastases. *Int J Cancer.* 2019 ;144(10):2605-12.
292. Ni Y, Liu B, Ye X, et al., Local thermal ablation with continuous EGFR tyrosine kinase inhibitors for EGFR-mutant non-small cell lung cancers that developed extra-Central Nervous System (CNS) oligoprogressive disease. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019;42(5):693-9.
293. Le X, Puri S, Negrao MV, et al. Landscape of EGFR-dependent and -independent resistance mechanisms to osimertinib and continuation therapy beyond progression in EGFR-mutant NSCLC. *Clin Cancer Res.* 2018;24(24):6195-6203.

294. Mu Y, Hao X, Yang K et al. Clinical modality of resistance and subsequent management of patients with advanced non-small cell lung cancer failing treatment with osimertinib. *Target Oncol.* 2019;14(3):335-42.
295. Cortellini A, Leonetti A, Catino A, et al. Osimertinib beyond disease progression in T790M EGFR-positive NSCLC patients: a multicenter study of clinicians' attitudes. *Clin Transl Oncol.* 2019.
296. Cavanna L, Citterio C, Orlandi E. Immune checkpoint inhibitors in EGFR-mutation positive TKI-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer network meta-analysis. *Oncotarget.* 2019;10(2):209-15.
297. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al., Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288-2301.
298. Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(5):387-401.
299. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al., Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4247-53.
300. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371:2167-77.
301. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al., Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2251-8.
302. Wu YL, Lu S, Lu Y, et al. Results of PROFILE 1029, a Phase III comparison of first-line crizotinib versus chemotherapy in east asian patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2018;13(10):1539-48.
303. Soria JC, Tan DS, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017;389:917-29.
304. Cho BC, Obermannova R, Bearz A, et al. Efficacy and safety of ceritinib (450 mg/d or 600 mg/d) with food versus 750-mg/d fasted in patients with ALK receptor tyrosine kinase (ALK)-positive NSCLC: primary efficacy results from the ASCEND-8 Study. *J Thorac Oncol.* 2019;14(7):1255-65.
305. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:29-39.
306. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:829-38.
307. Zhou C, Kim SW, Reungwetwattana T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(5):437-46.
308. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al., Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study *Ann Oncol.* 2020 Aug;31(8):1056-1064.
309. Gadgeel S, Peters S, Mok T, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol.* 2018;29(11):2214-22.
310. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 22;379(21):2027-39.
311. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J et al., Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naïve ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Aug 11;JCO2000505.
312. Solomon B, Bauer T.M, De Marinis F. et al., Lorlatinib vs crizotinib in the first-line treatment of patients (pts) with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the phase III CROWN study. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325
313. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:874-86.
314. Novello S, Mazières J, Oh JJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018;29(6):1409-16.
315. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1683-96.
316. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter Phase II trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(22):2490-8.

317. Camidge DR, Kim DW, Tiseo M, et al. Exploratory analysis of brigatinib activity in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer and brain metastases in two clinical trials. *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2693-2701.
318. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al., Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation alk inhibitors in alk-rearranged lung cancer. *Cancer Discov*. 2016;6(10):1118-33.
319. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1590-9.
320. 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(12):1654-67.
321. Ou SH, Jänne PA, Bartlett CH, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC *Ann Oncol*. 2014;25(2):415-22.
322. Watanabe S, Hayashi H, Okamoto K, et al. Progression-free and overall survival in patients with ALK rearrangement-positive non-small cell lung cancer treated sequentially with crizotinib and alectinib. *Clin Lung Cancer*. 2016;17(6):528-34.
323. Chiari R, Metro G, Iacono D, et al. Clinical impact of sequential treatment with ALK-TKIs in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: Results of a multicenter analysis. *Lung Cancer*. 2015;90(2):255-60.
324. Liu J, Cui S, Pan F, et al. Feasibility of continuing crizotinib therapy after RECIST-PD in advanced non-small cell lung cancer patients with ALK/ROS-1 mutations. *J Cancer*. 2018;9(10):1863-9.
325. Zhao Y, Zhang B, Wang S, et al. Management of central nervous system metastases in patients with advanced anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small-cell lung cancer during crizotinib treatment. *Clin Lung Cancer*. 2019;20(6):e631-7.
326. Bergheton K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *JCO* 2012; 30(8):863-70.
327. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371(21):1963-71.
328. Shaw AT, Riely GJ, Bang JL, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Annals of Oncology* 2019; 30(7):1121-6.
329. Mazieres J, Zalcman G, Crinò L, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 2015; 33(9):992-9.
330. Michels S, Massuti B, Schildhaus HS, 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; 14(7):1266-76.
331. Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1405-11.
332. Landi L, Chiari R, Tiseo M, et al. Crizotinib in MET deregulated or ROS1 rearranged pretreated non-small-cell lung cancer (METROS): a phase II, prospective, multicentre, two-arms trial. *Clin Cancer Res*. 2019;25(24).
333. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al., Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1590-9.
334. Morot-Sibilot D, Cozic N, Perol M, et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. *Ann Oncol* 2019; 30(12):1985-91
335. Ou S, Shaw A, Riely G, et al. OA02.03 Clinical Activity of lorlatinib in patients with ROS1+ advanced non-small cell lung cancer: Phase 2 study cohort EXP-6. *J Thorac Oncol*. 2018;13(suppl_10):S322-3.
336. Cho BC, Drilon A, Doebele R, et al. Safety and preliminary clinical activity of repotrectinib in patients with advanced ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (TRIDENT-1 study). *J Clin Oncol*. [Internet]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9011
337. Drilon A, Siena S, Ou S-HI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-Trk, ROS1, and ALK inhibitor Entrectinib: combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017;7:400-9.
338. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-82.
339. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:261-70.
340. Desai AV, Brodeur GM, Foster J, et al. STARTRK-NG: a phase 1/1b study of Entrectinib in children and adolescents with advanced solid tumors and primary CNS tumors, with or without Trk, ROS1, or ALK fusions. *Cancer Res*;77.
341. Leonetti A, Facchinetti F, Rossi G, et al. BRAF in non-small cell lung cancer (NSCLC): pickaxing another brick in the wall. *Cancer Treatment Rev* 2018.;66:82-94.

342. Planchard D, Kim TM, Mazieres J et al., Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 May;17(5):642-50.
343. Planchard D, Besse B, Groen HJM et al., Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):984-993.
344. Planchard D, Besse B, Groen HJM et al., Updated overall survival (OS) and genomic analysis from a single-arm phase II study of dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with *BRAF* V600E mutant (Mut) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 9593-9593.
345. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1823-33.
346. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325
347. Mok TSK, Wu YL, 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.* 2019 May 4;393(10183):1819-30.
348. Herbst R, Giaccone G, De Marinis F 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.
349. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-92.
350. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G et al., Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 May 10;38(14):1505-1517. doi: 10.1200/JCO.19.03136. Epub 2020 Mar 9.
351. Barlesi F, Nishio M, Cobo M, et al. IMpower132: Efficacy of atezolizumab (atezo) + carboplatin (carbo)/cisplatin (cis) + pemetrexed (pem) as 1L treatment in key subgroups with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 2018. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2018-congress/IMpower132-efficacy-of-atezolizumab-atezo-carboplatin-carbo-cisplatin-cis-pemetrexed-pem-as-1L-treatment-in-key-subgroups-with-stage-IV-non-squamous-non-small-cell-lung-cancer-NSCLC>
352. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288-301. 360. Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(5):387-401.
353. Socinski MA, Mok TSK, Nishio M, et al., IMpower150 final analysis: Efficacy of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) and chemotherapy in first-line (1L) metastatic nonsquamous (nsq) non-small cell lung cancer (NSCLC) across key subgroups [abstract]. In: Proceedings of the Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 2020; 2020 Apr 27-28 and Jun 22-24. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2020;80(16 Suppl):Abstract nr CT216.
354. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):924-97.
355. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2040-51.
356. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A et al., A Randomized, Placebo-Controlled Trial of **Pembrolizumab** Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* 2020 Oct;15(10):1657-16697
357. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin and nab-paclitaxel in advanced squamous NSCLC (IMpower131): results from a randomized phase III trial. *J Thorac Oncol* 2020; 15(8):1351-60
358. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ.* 1995;311(7010):899-909.368. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;292:470-84.
359. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:92-8.
360. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:4285-91.

361. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:3210-8.
362. Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: The TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21:1-9.
363. Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. *J Clin Oncol.* 2003;21:3909-17.
364. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:847-57.
365. Rossi A, Chiodini P, Sun JM, et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2014;15:1254-62.
366. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3543-51.
367. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:247-55.
368. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:2895-2902.
369. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:2184-2191.
370. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:2542-50.
371. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol.* 2009;27:1227-34.
372. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol.* 2010;21:1804-9.
373. Lima AB, Macedo LT, Sasse AD. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6: e22681.
374. Soria JC, Mauguen A, Reck M, et al. Systematic review and metaanalysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2013;24:20-30.
375. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective Randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18:2095-103.
376. Fossella FV, De Vore R, Kerr RN, 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. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2000;18:2354-62.
377. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22:1589-97.
378. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:123-32.
379. Garassino MC, Martelli O, Brogini M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:981-8.
380. Zhao N, Zhang XC, Yan HH, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: A metaanalysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer.* 2014;85:66-73.
381. Armoiry X, Tsertsvadze A, Connock M, et al. Comparative efficacy and safety of licensed treatments for previously treated non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13(7):e0199575.
382. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell

- lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-35.
383. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627-39.
384. Herbst RS, Baas P, Kim DW, 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.
385. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255-65.
386. Gettinger S, Borghaei H, Brahmer JR, et al. OA14.04 Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase 3 Trials CheckMate 017/057: Nivolumab vs Docetaxel in Previously Treated NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019. [Internet]. Available from: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(19\)31169-4/abstract](https://www.jto.org/article/S1556-0864(19)31169-4/abstract)
387. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Long-Term Outcomes and Retreatment Among Patients With Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1–Positive, Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer in the KEYNOTE-010 Study. *J Clin Oncol*. 2020 May 10;38(14):1580-1590.
388. Von Pawel J, Bordon R, Satouchi M, et al. Long-term survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with atezolizumab versus docetaxel: Results from the randomised phase III OAK study. *Eur J Cancer*. 2019;107:124-32.
389. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:143-55.
390. Novello S, Kaiser R, Mellemaard A, et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51:317-26.
391. Cappelletto E, Migliorino MR, Morabito A, et al. Final results of the SENECA (SEcond line NintEdanib in non-small cell lung CAncer) trial. *Lung Cancer*. 2019;134:210-7.
392. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:66–72.
393. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) Phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:362-72.
394. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378:1079-88.
395. Maemondo M, Inoue A, Sugawara S, et al. Randomized phase II trial comparing carboplatin plus weekly paclitaxel and docetaxel alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: north japan lung cancer group trial 0801. *Oncologist*. 2014;19:352-3.
396. Santos FN, de Castria TB, Cruz MR, et al. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD010463.
397. Gridelli C, Morabito A, Cavanna L, et al. Cisplatin-based first-line treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: joint analysis of MILES-3 and MILES-4 Phase III Trials. *J Clin Oncol*. 2018;36(25):2585-92.
398. Langer C, Li S, Schiller J, et al. Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine plus cisplatin in Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2 non-small-cell lung cancer patients: ECOG 1599. *J Clin Oncol*. 2007;25:418-23.
399. Bronte G, Rolfo C, Passiglia F, et al. What can platinum offer yet in the treatment of PS2 NSCLC patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;95(3):306-17
400. Marur S, Singh H, Mishra-Kalyani P, et al. FDA analyses of survival in older adults with metastatic non-small cell lung cancer in controlled trials of PD-1/PD-L1 blocking antibodies. *Semin Oncol*. 2018;45(4):220-5.
401. Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with pd-11–positive advanced non–small-cell lung cancer: pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies. *Lung Cancer*. 2019;135:188-95.
402. Passaro A, Spitaleri G, Gyawali B, et al. Immunotherapy in non-small-cell lung cancer patients with performance status 2: clinical decision making with scant evidence. *J Clin Oncol*. 2019; 37(22):1863-7.
403. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, et al. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5(2):215-9.
404. Schreiber D, Rineer J, Weedon J, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer*. 2010;116(5):1350-57.
405. Pignon JP, Arriagada R. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992;327(23):1618-24.

406. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol.* 1992;10(6):890-5.
407. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med.* 1999;340(4):265-71.
408. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1116-25.
409. De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2006;17(4):543-52.
410. Halvorsen TO, Sundstrom S, Flotten O, et al. Comorbidity and outcomes of concurrent chemo- and radiotherapy in limited disease small cell lung cancer. *Acta Oncol.* 2016;55(11):1349-54.
411. Yin X, Yan D, Qiu M, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019;19(1):95.
412. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):467-74.
413. Le Péchoux C, Laplanche A, Faivre-Finn C, et al. Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01). *Ann Oncol.* 2011 ;22(5):1154-63.
414. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 379 (2018) 2220–9.
415. Mansfield AS, Kazarnowicz A, Karaseva N et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2020 Feb;31(2):310-317).
416. Paz-Ares LG, Dvorkin M, Chen Y et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10212):1929-1939
417. Paz-Ares LG, Dvorkin M, Chen Y et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): Updated Results from the phase III CASPIAN study. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 9002).
418. Pujol JL, Carestia L, Daurès JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer.* 2000;83(1):8-15.
419. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2012;30:1692-8.
420. Amarasena IU, Chatterjee S, Walters JA, et al. Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD006849.
421. Shao N, Jin S, Zhu W. An updated meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7(2):470-2.
422. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):85-91.
423. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2038-43.
424. Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol.* 2009;27(15):2530-5.
425. Jiang L, Yang KH, Guan QL, et al. Cisplatin plus etoposide versus other platin-based regimens for patients with extensive small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials. *Intern Med J.* 2012;42(12):1297-309.
426. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naive patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4787-92.
427. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:664-72.

428. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):663-71.
429. Putora PM, Glatzer M, Belderbos J, et al. Prophylactic cranial irradiation in stage IV small cell lung cancer: Selection of patients amongst European IASLC and ESTRO experts. *Radiother Oncol.* 2019;133:163-6.
430. Ge W, Xu H, Yan Y, et al. The effects of prophylactic cranial irradiation versus control on survival of patients with extensive-stage small-cell lung cancer: a meta-analysis of 14 trials. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):155.
431. The Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD002805.
432. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol.* 1999;17:2092-9.
433. Yee D, Butts C, Reiman A, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2012;102:234-8.
434. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small- cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385:36-42.
435. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al., Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(2):658-67.
436. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(34):5441-7.
437. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2086-92.
438. von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(35):4012-9.
439. Partridge AH, Seah DS, King T, et al. Developing a service model that integrates palliative care throughout cancer care: the time is now. *J Clin Oncol.* 2014;32:3330-6.
440. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:733-42.
441. Ramchandran K, Von Roenn JH. Palliative Care Always. *Oncology.* 2013;27:1-15.
442. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol.* 2012;30:880-7.



Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework (EtD)



QUESITO 1

Autore/i: MC

Domanda: LDCT screening annuale rispetto a no screening essere utilizzato per pazienti fumatori o ex-fumatori che hanno fumato almeno 15 sigarette al giorno per più di 25 anni oppure almeno 10 sigarette al giorno per più di 30 anni, oppure che hanno smesso meno di 10 anni prima

Setting: outpatients

Bibliografia: DANTE, DLSCT, ITALUNG, LUSI, MILD, NELSON

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	LDCT screening annuale	no screening	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Mortalità specifica da tumore al polmone (follow up: intervallo 3 anni a 8.35 anni)												
6 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	370/15917 (2.3%)	443/15189 (2.9%)	RR 0.80 (0.70 a 0.92)	6 meno per 1.000 (da 9 meno a 2 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Mortalità per ogni causa (follow up: intervallo 3 anni a 8.35 anni)												
6 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	1652/15917 (10.4%)	1636/15189 (10.8%)	RR 0.98 (0.92 a 1.05)	2 meno per 1.000 (da 9 meno a 5 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Sovradiagnosi (follow up: intervallo 3 anni a 5 anni)												
5 ^b	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	non importante	nessuno	690/14653 (4.7%)	555/14003 (4.0%)	RR 1.22 (1.02 a 1.47)	9 più per 1.000 (da 1 più a 19 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Tasso di reseccabilità (follow up: intervallo 5 anni a 8.35 anni; valutato con: chirurgia per tumore al polmone o per lesioni benigne o per altre condizioni)												
4 ^d	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	non importante	nessuno	166/7305 (2.3%)	39/6554 (0.6%)	RR 7.43 (1.34 a 41.04)	38 più per 1.000 (da 2 più a 238 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Diagnosi stadi precoci (follow up: intervallo 5 anni a 8.35 anni; valutato con: Stadi I)												
5 ^e	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	non importante	nessuno	126/13888 (0.9%)	12/13166 (0.1%)	RR 17.46 (2.28 a 133.73)	15 più per 1.000 (da 1 più a 121 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Diagnosi incidentali non oncologiche - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. DANTE, DLSCT, ITALUNG, LUSI, MILD, NELSON
- b. DLSCT, ITALUNG, LUSI, MILD, NELSON
- c. E' stat abbassata di un livello la certezza nelle prove per possibile rischio di performance e detection bias
- d. DANTE, DLSCT, ITALUNG, MILD
- e. DANTE, DLSCT, ITALUNG, MILD, NELSON

QUESITO 9**Author(s):** MC**Date:** September 2019**Question:** Durvalumab compared to placebo/Observation in patients with PD-L1<1 expression, stage III non resectable, responders or with a stable disease, non small cell lung cancer after concomitant chemoradiotherapy**Setting:** inpatients**Bibliography:** Antonia S.J. "Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III Non-Small-Cell Lung Cancer" The New England Journal of Medicine, September 8, 2017

Antonia S.J. et al. N Engl J Med 2018; 379:2342-50;

EMA Assessment report 26 July 2018 EMA/CHMP/548232/2018

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	(Q1)Durvalumab	placebo/Observation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Overall Survival

1	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	70/212 (33.0%)	45/91 (49.5%)	HR 0.53 (0.36 to 0.77)	19 fewer per 100 (from 28 fewer to 9 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	---------------	----------------------------------	---	--------------	----------

Progression free survival (follow up: median 14.5 months; assessed with: RECIST 1.1)

1	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	84/212 (39.6%)	59/91 (64.8%)	HR 0.46 (0.33 to 0.64)	27 fewer per 100 (from 36 fewer to 16 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	---------------	----------------------------------	--	--------------	----------

Distant metastasis (assessed with: time to death or distant metastasis (all assessed by means of blinded independent central review))

1	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	72/476 (15.1%)	140/237 (59.1%)	HR 0.52 (0.39 to 0.69)	22 fewer per 100 (from 30 fewer to 13 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	----------------	-----------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Local control - not reported

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

Objective response

1	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	133/443 (30.0%)	38/213 (17.8%)	RR 1.68 (1.22 to 2.32)	12 more per 100 (from 4 more to 24 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	-----------------	----------------	----------------------------------	--	------------------	-----------

Duration of response (follow up: median 13.8 months)

1	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	27/126 (21.4%) ^c	12/34 (35.3%) ^c	HR 0.43 (0.22 to 0.84)	18 fewer per 100 (from 26 fewer to 5 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	-----------------------------	----------------------------	----------------------------------	---	------------------	-----------

Quality of life - not reported^d

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------

Grade 3-4 pneumonia (follow up: median 14.5 months; assessed with: NCI-CTCAE 4.03)

1	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^f	none	21/475 (4.4%)	9/234 (3.8%)	RR 1.15 (0.53 to 2.47)	1 more per 100 (from 2 fewer to 6 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	----------------------	----------------------	------	---------------	--------------	----------------------------------	---	-------------	----------

Grade 3-4 pneumonitis or radiation pneumonitis (follow up: median 14.5 months; assessed with: NCI-CTCAE 4.03)^g

1	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^f	none	16/475 (3.4%)	6/234 (2.6%)	RR 1.31 (0.52 to 3.31)	1 more per 100 (from 1 fewer to 6 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	----------------------	----------------------	------	---------------	--------------	----------------------------------	---	-------------	----------

Grade 3-4 anemia (follow up: median 14.5 months; assessed with: NCI-CTCAE 4.03)

1	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^f	none	14/475 (2.9%)	8/234 (3.4%)	RR 0.86 (0.37 to 2.03)	0 fewer per 100 (from 2 fewer to 4 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	----------------------	----------------------	------	---------------	--------------	----------------------------------	--	-------------	----------

Grade 3-4 adverse events (follow up: median 14.5 months; assessed with: NCI-CTCAE 4.03)

1	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^f	none	145/475 (30.5%)	61/234 (26.1%)	RR 1.17 (0.90 to 1.51)	4 more per 100 (from 3 fewer to 13 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	----------------------	----------------------	------	-----------------	----------------	----------------------------------	--	-------------	----------

Treatment related death

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^f	none	7/475 (1.5%)	3/234 (1.3%)	RR 1.15 (0.30 to 4.41)	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 4 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	----------------------	------	--------------	--------------	----------------------------------	--	-------------	----------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Explanations

a. We cannot exclude the risk of selection bias due to the lack of information. Progression free survival/Objective response and duration of response were assessed by means of blinded independent central review; patients-reported outcome had an high risk of performance bias

b. Outcome data reported in the overall population

c. Number of patients with a tumor response. The tumor response was assessed by an independent centralized review

d. More than the 80% of patients in both arms completed the questionnaire. Data extracted from a ESMO 2017 communication (.ppt)

e. A deterioration or an improvement is defined, according to the QLQ-LC13 questionnaire, a score variation $\geq \pm 10$ from baseline

f. The 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit or appreciable harm. For all these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence by two levels for this outcome

g. “pneumonitis” term included “acute interstitial pneumonitis, interstitial lung disease, pneumonitis and pulmonary fibrosis”.

QUESITO 9: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio III non resecabile, in risposta o stabilità di malattia dopo trattamento chemio-radioterapico a dosi radicali e con espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali superiore o uguale a 1%, una terapia di consolidamento con durvalumab è raccomandata rispetto all’osservazione?

POPOLAZIONE:	Pazienti affetti da NSCLC in stadio III non resecabile, in risposta o stabilità di malattia dopo trattamento chemio-radioterapico a dosi radicali e con espressione del PD-L1 sulle cellule tumorali superiore o uguale a 1%
INTERVENTO:	Durvalumab
CONFRONTO:	Osservazione
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza globale; sopravvivenza libera da malattia; metastasi a distanza; controllo locale di malattia; tasso di risposte obiettive; durata delle risposte; qualità di vita; eventi avversi di grado 3-4; polmoniti di grado 3-4; morti correlate al trattamento
SETTING:	ambulatoriali
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	Lo studio randomizzato di fase 3 PACIFIC ha confrontato una terapia di consolidamento con durvalumab della durata di 12 mesi rispetto a sola osservazione, nei pazienti affetti da NSCLC in stadio III non resecabile, in risposta o stabilità di malattia dopo trattamento chemio-radioterapico a dosi radicali.
CONFLITTI DI INTERESSE	

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si		

<input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so																																						
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?																																						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with placebo/Observation</th> <th>Risk with (Q1)Durvalumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall Survival</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.53 (0.36 to 0.77)</td> <td rowspan="2">303 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>49 per 100</td> <td>30 per 100 (22 to 41)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Progression free survival assessed with: RECIST 1.1 follow up: median 14.5 months</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.46 (0.33 to 0.64)</td> <td rowspan="2">303 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>65 per 100</td> <td>38 per 100 (29 to 49)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Distant metastasis assessed with: time to death or distant metastasis (all assessed by means of blinded independent</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.52 (0.39 to 0.69)</td> <td rowspan="2">713 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>59 per 100</td> <td>37 per 100 (29 to 46)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with placebo/Observation	Risk with (Q1)Durvalumab	Overall Survival	Study population		HR 0.53 (0.36 to 0.77)	303 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^a		49 per 100	30 per 100 (22 to 41)	Progression free survival assessed with: RECIST 1.1 follow up: median 14.5 months	Study population		HR 0.46 (0.33 to 0.64)	303 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^a		65 per 100	38 per 100 (29 to 49)	Distant metastasis assessed with: time to death or distant metastasis (all assessed by means of blinded independent	Study population		HR 0.52 (0.39 to 0.69)	713 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}		59 per 100	37 per 100 (29 to 46)	
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																												
	Risk with placebo/Observation	Risk with (Q1)Durvalumab																																				
Overall Survival	Study population		HR 0.53 (0.36 to 0.77)	303 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^a																																	
	49 per 100	30 per 100 (22 to 41)																																				
Progression free survival assessed with: RECIST 1.1 follow up: median 14.5 months	Study population		HR 0.46 (0.33 to 0.64)	303 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^a																																	
	65 per 100	38 per 100 (29 to 49)																																				
Distant metastasis assessed with: time to death or distant metastasis (all assessed by means of blinded independent	Study population		HR 0.52 (0.39 to 0.69)	713 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}																																	
	59 per 100	37 per 100 (29 to 46)																																				

central review)							
Local control - not reported	-	-	-	-	-		
Objective response	Study population		RR 1.68 (1.22 to 2.32)	656 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}		
	18 per 100	30 per 100 (22 to 41)					
Duration of response follow up: median 13.8 months	Study population		HR 0.43 (0.22 to 0.84)	160 (1 RCT) ^c	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}		
	35 per 100 ^c	17 per 100 (9 to 31) ^c					
Quality of life - not reported ^d	-	- ^e	- ^e	-	- ^{a,b}		
Grade 3-4 pneumonia assessed with: NCI-CTCAE 4.03 follow up: median 14.5 months	Study population		RR 1.15 (0.53 to 2.47)	709 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,f}		
	4 per 100	4 per 100 (2 to 10)					
Grade 3-4 pneumonitis or radiation pneumonitis assessed with: NCI-CTCAE 4.03 follow up: median 14.5 months ^g	Study population		RR 1.31 (0.52 to 3.31)	709 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,f}		
	3 per 100	3 per 100 (1 to 8)					

	Grade 3-4 anemia assessed with: NCI-CTCAE 4.03 follow up: median 14.5 months	Study population		RR 0.86 (0.37 to 2.03)	709 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,f}	
		3 per 100	3 per 100 (1 to 7)				
	Grade 3-4 adverse events assessed with: NCI-CTCAE 4.03 follow up: median 14.5 months	Study population		RR 1.17 (0.90 to 1.51)	709 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,f}	
	26 per 100	31 per 100 (23 to 39)					
Treatment related death	Study population		RR 1.15 (0.30 to 4.41)	709 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{b,f}		
	1 per 100	1 per 100 (0 to 6)					
<p>a. We cannot exclude the risk of selection bias due to the lack of information. Progression free survival/Objective response and duration of response were assessed by means of blinded independent central review; patients-reported outcome had an high risk of performance bias</p> <p>b. Outcome data reported in the overall population</p> <p>c. Number of patients with a tumor response. The tumor response was assessed by an independent centralized review</p> <p>d. More than the 80% of patients in both arms completed the questionnaire. Data extracted from a ESMO 2017 communication (.ppt)</p> <p>e. A deterioration or an improvement is defined, according to the QLQ-LC13 questionnaire, a score variation $\geq \pm 10$ from baseline</p> <p>f. The 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit or appreciable harm. For all these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence by two levels for this outcome</p> <p>g. "pneumonitis" term included "acute interstitial pneumonitis, interstitial lung disease, pneumonitis and pulmonary fibrosis".</p>							

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with placebo/Observation	Risk with (Q1)Durvalumab				
	Overall Survival	Study population		HR 0.53 (0.36 to 0.77)	303 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^a	
	Progression free survival assessed with: RECIST 1.1 follow up: median 14.5 months	Study population		HR 0.46 (0.33 to 0.64)	303 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^a	
	Distant metastasis assessed with: time to death or distant metastasis (all assessed by means of blinded independent central review)	Study population		HR 0.52 (0.39 to 0.69)	713 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
Local control - not	-	-	-	-	-		

	reported						
Objective response	Study population		RR 1.68 (1.22 to 2.32)	656 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}		
	18 per 100	30 per 100 (22 to 41)					
Duration of response follow up: median 13.8 months	Study population		HR 0.43 (0.22 to 0.84)	160 (1 RCT) ^c	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}		
	35 per 100 ^c	17 per 100 (9 to 31) ^c					
Quality of life - not reported ^d	-	- ^e	- ^e	-	- ^{a,b}		
Grade 3-4 pneumonia assessed with: NCI-CTCAE 4.03 follow up: median 14.5 months	Study population		RR 1.15 (0.53 to 2.47)	709 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,f}		
	4 per 100	4 per 100 (2 to 10)					
Grade 3-4 pneumonitis or radiation pneumonitis assessed with: NCI-CTCAE 4.03 follow up: median 14.5 months ^g	Study population		RR 1.31 (0.52 to 3.31)	709 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,f}		
	3 per 100	3 per 100 (1 to 8)					
Grade 3-4 anemia assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.86 (0.37 to 2.03)	709 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,f}		
	3 per 100	3 per 100 (1 to 7)					

	4.03 follow up: median 14.5 months						
	Grade 3-4 adverse events assessed with: NCI- CTCAE 4.03 follow up: median 14.5 months	Study population		RR 1.17 (0.90 to 1.51)	709 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,f}	
		26 per 100	31 per 100 (23 to 39)				
Treatment related death	Study population		RR 1.15 (0.30 to 4.41)	709 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{b,f}		
	1 per 100	1 per 100 (0 to 6)					
<p>a. We cannot exclude the risk of selection bias due to the lack of information. Progression free survival/Objective response and duration of response were assessed by means of blinded independent central review; patients-reported outcome had an high risk of performance bias</p> <p>b. Outcome data reported in the overall population</p> <p>c. Number of patients with a tumor response. The tumor response was assessed by an independent centralized review</p> <p>d. More than the 80% of patients in both arms completed the questionnaire. Data extracted from a ESMO 2017 communication (.ppt)</p> <p>e. A deterioration or an improvement is defined, according to the QLQ-LC13 questionnaire, a score variation $\geq \pm 10$ from baseline</p> <p>f. The 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit or appreciable harm. For all these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence by two levels for this outcome</p> <p>g. "pneumonitis" term included "acute interstitial pneumonitis, interstitial lung disease, pneumonitis and pulmonary fibrosis".</p>							

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	<p>La qualità globale delle prove è stata giudicata bassa per imprecisione delle stime e non diretta applicabilità dei risultati sul quesito di interesse</p>	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante	<p>Nessuna prova trovata</p>	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		<p>Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento. Infatti la terapia di consolidamento con durvalumab ha dimostrato di incrementare in modo significativo la sopravvivenza con un profilo di tollerabilità favorevole nel sottogruppo di pazienti con espressione del PD-L1 sulle cellule tumorali superiore o uguale al 1%.</p>

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Nessuna prova trovata	

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Nessuna prova trovata	
Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Nessuna prova trovata	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	NO	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

GIUDIZI							
EFFETTI DESIDER ABILI	Irrile vanti	Piccoli	Moderat i	Grandi		V a r i a	No n so
EFFETTI INDESID ERABILI	Gran di	Moderati	Piccoli	Irrilevan ti		V a r i a	No n so
QUALITA ' DELLE PROVE	Molt o bassa	Bassa	Moderat a	Alta			Ne ssu no stu dio incl us o
VALORI	Impo rtant e incer tezza o varia bilità	Probabil mente importan te incer tezza o varia bilità	Probabil mente nessuna importan te incer tezza o varia bilità	Nessuna importan te incer tezza o varia bilità			
BILANCI O DEGLI EFFETTI	A favor e del confr onto	Probabil mente a favore del confr onto	Non è favorevo le né al confr onto né all'interv ento	Probabil mente a favore dell'int ervento	A favore dell'int ervento	V a r i a	Non so

EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/>
--	---	--	---

CONCLUSIONI**Raccomandazione**

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio III non resecabile, in risposta o stabilità di malattia dopo trattamento chemio-radioterapico a dosi radicali e con espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali superiore o uguale a 1%, una terapia di consolidamento con durvalumab dovrebbe essere considerata come opzione terapeutica di prima scelta

QUESITO 10

Author(s): IDS, MC

Date: June 2018

Question: EGFR-TKI such as erlotinib, gefitinib or afatinib compared to chemotherapy in patients with advanced NSCLC and classic EGFR mutation (Ex19del, L858R)

Setting: inpatients

Bibliography: Haspinger E.R. et al. Clinical Review in Oncology/Hematology 94 (2015) 213-227;
Wu Y-L. et al. Annals of Oncology 26: 1883-1889, 2015

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	EGFR-TKI such as erlotinib, gefitinib or afatinib	chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
PFS												
10	randomised trials	not serious ^{a,b}	serious ^c	serious ^d	not serious	none	473/1127 (42.0%)	735/864 (85.1%)	HR 0.39 (0.35 to 0.44)	33 fewer per 100 (from 28 fewer to 36 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
OS												
9	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^d	not serious	none	426/885 (48.1%)	431/742 (58.1%)	HR 1.02 (0.89 to 1.17)	1 more per 100 (from 4 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
ORR												
10	randomised trials	not serious ^{a,b}	not serious	serious ^d	not serious	none	721/1087 (66.3%)	225/827 (27.2%)	RR 2.49 (2.21 to 2.81)	41 more per 100 (from 33 more to 49 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Quality of life - LUX-Lung 6												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	EGFR-TKI such as erlotinib, gefitinib or afatinib	chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	serious ^e	not serious	serious ^d	not serious	none	242	122	-	MD 8.76 scores lower (6.36 lower to 11.19 lower)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Skin toxicity												
10	randomised trials	not serious ^{a,b}	very serious ^f	serious ^d	not serious	none	1527/2080 (73.4%)	365/1794 (20.3%)	RR 3.67 (3.32 to 4.05)	54 more per 100 (from 47 more to 62 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Diarrhea												
10	randomised trials	not serious ^{a,b}	very serious ^g	serious ^d	not serious	none	929/2080 (44.7%)	244/1794 (13.6%)	RR 3.03 (2.67 to 3.44)	28 more per 100 (from 23 more to 33 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Hypertransaminasemia												
9	randomised trials	not serious ^a	serious ^h	serious ^d	not serious	none	389/1851 (21.0%)	202/1683 (12.0%)	RR 1.74 (1.51 to 2.02)	9 more per 100 (from 6 more to 12 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Explanations

- a. Full details (such as the mechanism of allocation concealment) were not always provided in the reports. Loss to follow-up was minimal (i.e. < 6%). No information in order to exclude the risk of attrition bias in the EURTAC and TORCH studies. WJTOG3405 was stopped early after presentation of the results of two other trials.
- b. All studies were open-label but included an independent review of disease, except for IPASS and OPTIMAL studies.
- c. I²=75%
- d. With the exception of TORCH and EURTAC trials, all other studies included only asian patients
- e. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trial
- f. I²=93%
- g. I²=90%
- h. I²=77%

QUESITO 10: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni attivanti classiche del gene *EGFR* (Ex19dels, L858R), il trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di *EGFR* gefitinib, erlotinib o afatinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

POPOLAZIONE:	pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni attivanti classiche del gene <i>EGFR</i> (Ex19dels, L858R)
INTERVENTO:	Inibitore tirosino-chinasico di <i>EGFR</i> gefitinib, erlotinib o afatinib
CONFRONTO:	Chemioterapia a base di platino
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza libera da progressione; sopravvivenza globale; tasso di risposte obiettive; Qualità di vita; Tossicità cutanea; Diarrea; Ipertransaminasemia
SETTING:	ambulatoriali
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	Circa 8 studi randomizzati hanno confrontato gli Inibitori tirosino-chinasici di <i>EGFR</i> gefitinib, erlotinib o afatinib versus chemioterapia a base di platino nella prima linea di trattamento dei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni attivanti classiche del gene <i>EGFR</i> (Dels19, L858R).
CONFLITTI DI INTERESSE	

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	
		Risk with chemotherapy	Risk with EGFR-TKI such as erlotinib, gefitinib or afatinib					
	PFS	Study population			HR 0.39 (0.35 to 0.44)	1991 (10 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c,d}	
		85 per 100	52 per 100 (49 to 57)					
	OS	Study population			HR 1.02 (0.89 to 1.17)	1627 (9 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}	
		58 per 100	59 per 100 (54 to 64)					
	ORR	Study population			RR 2.49 (2.21 to 2.81)	1914 (10 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,d}	
		27 per 100	68 per 100 (60 to 76)					
Quality of life - LUX-Lung 6	The mean quality of life - LUX-Lung 6 was 0 scores	MD 8.76 scores lower (6.36 lower to 11.19 lower)		-	364 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{d,e}		
Skin toxicity	Study population			RR 3.67 (3.32 to 4.05)	3874 (10 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,d,f}		
	20 per 100	75 per 100 (68 to 82)						
Diarrhea	Study population			RR 3.03 (2.67 to 3.44)	3874 (10 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,d,g}		
	14 per 100	41 per 100 (36 to 47)						
Hypertransaminasemia	Study population			RR 1.74	3534	⊕⊕○○		

	12 per 100	21 per 100 (18 to 24)	(1.51 to 2.02)	(9 RCTs)	LOW ^{a,d,h}	
<p>Full details (such as the mechanism of allocation concealment) were not always provided in the reports. Loss to follow-up was minimal (i.e. < 6%). No information in order to exclude the risk of attrition bias in the EURTAC and TORCH studies. WJTOG3405 was stopped early after presentation of the results of two other trials.</p> <p>All studies were open-label but included an independent review of disease, except for IPASS and OPTIMAL studies. I2=75%</p> <p>With the exception of TORCH and EURTAC trials, all other studies included only asian patients</p> <p>High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trial I2=93% I2=90% I2=77%</p>						

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with chemotherapy	Risk with EGFR-TKI such as erlotinib, gefitinib or afatinib				
	PFS	Study population		HR 0.39 (0.35 to 0.44)	1991 (10 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c,d}	
		85 per 100	52 per 100 (49 to 57)				
	OS	Study population		HR 1.02 (0.89 to 1.17)	1627 (9 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}	
		58 per 100	59 per 100 (54 to 64)				
	ORR	Study population		RR 2.49 (2.21 to 2.81)	1914 (10 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,d}	
		27 per 100	68 per 100 (60 to 76)				

Quality of life - LUX-Lung 6	The mean quality of life - LUX-Lung 6 was 0 scores	MD 8.76 scores lower (6.36 lower to 11.19 lower)	-	364 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{d,e}	
Skin toxicity	Study population		RR 3.67 (3.32 to 4.05)	3874 (10 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,d,f}	
	20 per 100	75 per 100 (68 to 82)				
Diarrhea	Study population		RR 3.03 (2.67 to 3.44)	3874 (10 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,d,g}	
	14 per 100	41 per 100 (36 to 47)				
Hypertransaminasemia	Study population		RR 1.74 (1.51 to 2.02)	3534 (9 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,d,h}	
	12 per 100	21 per 100 (18 to 24)				
<p>Full details (such as the mechanism of allocation concealment) were not always provided in the reports. Loss to follow-up was minimal (i.e. < 6%). No information in order to exclude the risk of attrition bias in the EURTAC and TORCH studies. WJTOG3405 was stopped early after presentation of the results of two other trials.</p> <p>All studies were open-label but included an independent review of disease, except for IPASS and OPTIMAL studies.</p> <p>I2=75%</p> <p>With the exception of TORCH and EURTAC trials, all other studies included only asian patients</p> <p>High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trial</p> <p>I2=93%</p> <p>I2=90%</p> <p>I2=77%</p>						

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input checked="" type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	La certezza delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per inconsistenza tra I risultati degli studi inclusi, indirectness e rischio di performance e detection bias	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante <input checked="" type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna prova trovata	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		<p>Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento. Infatti Gli Inibitori tirosin-chinasici di EGFR gefitinib, erlotinib o afatinib hanno dimostrato un'efficacia superiore alla chemioterapia in termini di RR e PFS e un profilo di tollerabilità favorevole. In nessuno studio è stato osservato un incremento significativo dell' OS probabilmente a causa dell'effetto cross-over.</p>

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Nessuna prova trovata	

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Nessuna prova trovata	
Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Nessuna prova trovata	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

GIUDIZI								
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Variabile	Non so	
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Variabile	Non so	
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso	
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità				
BILANCI O DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Variabile	Non so	
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun	Probabilmente aumenta	Aumenta l'equità	Varia	Non so	

			impatto sull'equità	l'equità			
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento X
--	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni attivanti classiche del gene *EGFR* (Ex19dels, L858R), il trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di EGFR gefitinib, erlotinib o afatinib dovrebbe essere considerata come opzione terapeutica di prima scelta rispetto alla chemioterapia a base di platino.

QUESITO 11**Author(s):** MC**Date:** September 2019**Question:** Osimertinib compared to standard EGFR-TKI in untreated EGFR-Mutated advanced non-small-cell lung cancer**Setting:** inpatients**Bibliography:** Ramalingam oral presentation ESMO 2019;

Soria J.C. "Osimertinib in untreated EGFR-Mutated advanced non-small-cell lung cancer", N Engl J Med 2018; 378:113-25;

Planchard 2019, Clin Cancer Res. 2019 Apr 1;25(7):2058-2063;

Reungwetwattana 2018, J Clin Oncol 36:3290-3297

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Osimertinib	standard EGFR-TKI	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Progression free survival (follow up: median 15.0 months)^a

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	not serious	none	136/279 (48.7%)	206/277 (74.4%)	HR 0.46 (0.37 to 0.57)	28 fewer per 100 (from 35 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	-------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Overall survival

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	not serious	none	128/279 (45.9%)	155/277 (56.0%)	HR 0.799 (0.641 to 0.997)	8 fewer per 100 (from 15 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	-------------	------	-----------------	-----------------	-------------------------------------	--	------------------	----------

Objective response rate

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^c	none	223/279 (79.9%)	211/277 (76.2%)	OR 1.27 (0.85 to 1.90)	4 more per 100 (from 3 fewer to 10 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--	-------------	-----------

CNS PFS (Central Nervous System metastases)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^c	none	18/61 (29.5%)	30/67 (44.8%)	HR 0.48 (0.26 to 0.86)	20 fewer per 100 (from 30 fewer to 5 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	----------------------	------	------------------	------------------	----------------------------------	---	-------------	----------

CNS objective response rate (assessed with: full analysis set)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^c	none	40/61 (65.6%)	29/67 (43.3%)	RR 1.51 (1.09 to 2.11)	22 more per 100 (from 4 more to 48 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	----------------------	------	------------------	------------------	----------------------------------	--	-------------	----------

Quality of live - Cough (assessed with: QLQ-C30; Scale from: 0 to 100)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	not serious	none	248	252	-	MD 0.7 score higher (1.9 lower to 3.2 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	---	---	------------------	----------

Quality of live - Dyspnoea (assessed with: QLQ-C30; Scale from: 0 to 100)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	not serious	none	248	252	-	MD 0.1 higher (2.2 lower to 2.4 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	---	---	------------------	----------

Quality of live - Chest Pain (assessed with: QLQ-C30; Scale from: 0 to 100)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	not serious	none	248	252	-	MD 0.2 lower (2.5 lower to 2.1 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	---	--	------------------	----------

Quality of life - Appetite Loss (assessed with: QLQ-C30; Scale from: 0 to 100)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	not serious	none	252	247	-	MD 0.5 lower (3.7 lower to 2.7 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	---	--	------------------	----------

Quality of life - Fatigue (assessed with: QLQ-C30; Scale from: 0 to 100)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	not serious	none	252	247	-	MD 0.8 lower (3.6 higher to 2.1 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	---	---	------------------	----------

Treatment discontinuation

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	not serious ^d	none	138/279 (49.5%)	213/277 (76.9%)	RR 0.64 (0.73 to 0.56)	28 fewer per 100 (from 34 fewer to 21 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	--------------------------	------	--------------------	--------------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Grade 3 rash or acne (assessed with: NCI-CTCAE)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^{c,d}	none	3/279 (1.1%)	19/277 (6.9%)	RR 0.16 (0.05 to 0.52)	6 fewer per 100 (from 7 fewer to 3 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	------------------------	------	-----------------	------------------	----------------------------------	---	-------------	----------

Grade 3 alanine aminotrasferase (assessed with: NCI-CTCAE)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^{c,d}	none	1/279 (0.4%)	25/277 (9.0%)	RR 0.04 (0.01 to 0.29)	9 fewer per 100 (from 9 fewer to 6 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	------------------------	------	-----------------	------------------	----------------------------------	---	-------------	----------

Grade 3 aspartate aminotrasferase elevation (assessed with: NCI-CTCAE)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^{c,d}	none	2/279 (0.7%)	12/277 (4.3%)	RR 0.17 (0.04 to 0.73)	4 fewer per 100 (from 4 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	------------------------	------	-----------------	------------------	----------------------------------	---	-------------	----------

Grade 3-5 adverse events

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^c	none	89/279 (31.9%)	114/277 (41.2%)	RR 0.78 (0.62 to 0.97)	9 fewer per 100 (from 16 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	----------------------	------	-------------------	--------------------	----------------------------------	--	-------------	----------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Explanations

- a. The authors stated a follow-up duration of 15 month (range from 0 to 21 month) for Osimertinib arm and 9.7 month (range from 0 to 26.1 month) for standard arm
 b. prevalence of Asiatic population (62%)
 c. low number of events (OIS <300)
 d. inferencial caluclation of RR

QUESITO 11: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni attivanti classiche del gene EGFR (Ex19dels e L858R), il trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di EGFR osimertinib è raccomandato (rispetto agli inibitori tirosino-chinasici gefitinib e/o erlotinib)?

POPOLAZIONE:	Pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni attivanti classiche del gene EGFR (Ex19dels e L858R)
INTERVENTO:	inibitore tirosino-chinasico di EGFR osimertinib
CONFRONTO:	inibitori tirosino-chinasici di EGFR gefitinib e/o erlotinib
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza libera da progressione; sopravvivenza globale; tasso di risposte obiettive; Sopravvivenza libera da progressione al sistema nervoso centrale; tasso di risposte obiettive nel sistema nervoso centrale; Qualità di vita; Tasso di interruzione del trattamento; Tossicità cutanea di grado superiore o uguale a 3;

SETTING:	Ipertransaminasemia di grado superiore o uguale a 3; eventi avversi di grado superiore o uguale a 3.
PROSPETTIVA:	ambulatoriali
BACKGROUND:	Lo studio randomizzato di fase 3 FLAURA ha confrontato osimertinib versus inibitori tirosini-chinasici di EGFR di prima generazione gefitinib/erlotinib nella prima linea di trattamento dei pazienti con NSCLC avanzato e mutazioni attivanti classiche del gene EGFR (Dels19, L858R).
CONFLITTI DI INTERESSE	

VALUTAZIONE

Problema						
Il problema è una priorità?						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so						
Effetti desiderabili						
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
		Risk with standard EGFR-TKI	Risk with Osimertinib			
	Progression free	Study population		HR 0.46	556	⊕⊕⊕⊖

○ Non so	survival follow up: median 15.0 months	74 per 100	47 per 100 (40 to 54)	(0.37 to 0.57)	(1 RCT)	MODERATE ^a	
	Overall survival	Study population		HR 0.799 (0.641 to 0.997)	556 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
		56 per 100	48 per 100 (41 to 56)				
	Objective response rate	Study population		OR 1.27 (0.85 to 1.90)	556 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
		76 per 100	80 per 100 (73 to 86)				
	CNS PFS (Central Nervous System metastases) (CNS PFS)	Study population		HR 0.48 (0.26 to 0.86)	128 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
		45 per 100	25 per 100 (14 to 40)				
	CNS objective response rate assessed with: full analysis set	Study population		RR 1.51 (1.09 to 2.11)	128 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
43 per 100		65 per 100 (47 to 91)					
Quality of live - Cough (QOL - Cough) assessed with: QLQ-C30 Scale from: 0 to 100	The mean quality of live - Cough was 0 score	MD 0.7 score higher (1.9 lower to 3.2 higher)	-	500 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a		
Quality of live - Dyspnoea (QOL - Dyspnoea) assessed with: QLQ-C30 Scale from: 0 to 100	The mean quality of live - Dyspnoea was 0	MD 0.1 higher (2.2 lower to 2.4 higher)	-	500 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a		
Quality of live - Chest Pain (QOL - Chest Pain) assessed with:	The mean quality of live - Chest Pain was 0	MD 0.2 lower (2.5 lower to 2.1 higher)	-	500 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a		

QLQ-C30 Scale from: 0 to 100						
Quality of life - Appetite Loss (QOL - appetite) assessed with: QLQ-C30 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Appetite Loss was 0	MD 0.5 lower (3.7 lower to 2.7 higher)	-	499 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
Quality of life - Fatigue (QOL - fatigue) assessed with: QLQ-C30 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Fatigue was 0	MD 0.8 lower (3.6 higher to 2.1 higher)	-	499 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
Treatment discontinuation (treatment discontinuous)	Study population		RR 0.64 (0.73 to 0.56)	556 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,c}	
	77 per 100	49 per 100 (43 to 56)				
Grade 3 rash or acne assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.16 (0.05 to 0.52)	556 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c}	
	7 per 100	1 per 100 (0 to 4)				
Grade 3 alanine aminotrasferase assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.04 (0.01 to 0.29)	556 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c}	
	9 per 100	0 per 100 (0 to 3)				
Grade 3 aspartate aminotrasferase elevation assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.17 (0.04 to 0.73)	556 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c}	
	4 per 100	1 per 100 (0 to 3)				
Grade 3-5 adverse events	Study population		RR 0.78 (0.62 to 0.97)	556 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
	41 per 100	32 per 100				

	(26 to 40)						
	<p>a. prevalence of Asiatic population (62%) b. low number of events (OIS <300) c. inferencial caluclation of RR</p>						
Effetti indesiderabili							
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with standard EGFR-TKI	Risk with Osimertinib				
	Progression free survival follow up: median 15.0 months	Study population		HR 0.46 (0.37 to 0.57)	556 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
		74 per 100	47 per 100 (40 to 54)				
	Overall survival	Study population		HR 0.799 (0.641 to 0.997)	556 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
		56 per 100	48 per 100 (41 to 56)				
Objective response rate	Study population		OR 1.27 (0.85 to 1.90)	556 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}		
	76 per 100	80 per 100 (73 to 86)					
CNS PFS (Central Nervous System metastases) (CNS PFS)	Study population		HR 0.48 (0.26 to 0.86)	128 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}		
	45 per 100	25 per 100 (14 to 40)					
CNS objective	Study population		RR 1.51	128	⊕⊕○○		

	response rate assessed with: full analysis set	43 per 100	65 per 100 (47 to 91)	(1.09 to 2.11)	(1 RCT)	LOW ^{a,b}	
	Quality of live - Cough (QOL - Cough) assessed with: QLQ-C30 Scale from: 0 to 100	The mean quality of live - Cough was 0 score	MD 0.7 score higher (1.9 lower to 3.2 higher)	-	500 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
	Quality of live - Dyspnoea (QOL - Dyspenoea) assessed with: QLQ-C30 Scale from: 0 to 100	The mean quality of live - Dyspnoea was 0	MD 0.1 higher (2.2 lower to 2.4 higher)	-	500 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
	Quality of live - Chest Pain (QOL - Chest Pain) assessed with: QLQ-C30 Scale from: 0 to 100	The mean quality of live - Chest Pain was 0	MD 0.2 lower (2.5 lower to 2.1 higher)	-	500 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
	Quality of life - Appetite Loss (QOL - appetite) assessed with: QLQ-C30 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Appetite Loss was 0	MD 0.5 lower (3.7 lower to 2.7 higher)	-	499 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
	Quality of life - Fatigue (QOL - fatigue) assessed with: QLQ-C30 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Fatigue was 0	MD 0.8 lower (3.6 higher to 2.1 higher)	-	499 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	

	Treatment discontinuation (treatment discontinuous)	Study population		RR 0.64 (0.73 to 0.56)	556 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,c}	
		77 per 100	49 per 100 (43 to 56)				
	Grade 3 rash or acne assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.16 (0.05 to 0.52)	556 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c}	
		7 per 100	1 per 100 (0 to 4)				
	Grade 3 alanine aminotrasferase assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.04 (0.01 to 0.29)	556 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c}	
		9 per 100	0 per 100 (0 to 3)				
Grade 3 aspartate aminotrasferase elevation assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.17 (0.04 to 0.73)	556 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c}		
	4 per 100	1 per 100 (0 to 3)					
Grade 3-5 adverse events	Study population		RR 0.78 (0.62 to 0.97)	556 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}		
	41 per 100	32 per 100 (26 to 40)					
d. prevalence of Asiatic population (62%) e. low number of events (OIS <300) f. inferencial caluclation of RR							

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	La certezza delle prove è stata giudicata BASSA per indirectness e imprecisione delle stime	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante <input checked="" type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante		

Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento. Infatti, Osimertinib ha dimostrato di incrementare in modo significativo sopravvivenza libera da progressione e globale e di ritardare la progressione encefalica di malattia rispetto agli inibitori tirosin-chinasici di EGFR di prima generazione, con un profilo di tollerabilità favorevole.
Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		
Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No		

<input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	NO	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		V a r i a	No n so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderali	Grandi		V a r i a	No n so

GIUDIZI								
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so	
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso	
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità				
BILANCI DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so	
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so	
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so	

FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
-------------	----	------------------	---------------------	----	--	-------	-----------

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento X
---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni attivanti classiche del gene *EGFR* (Ex19dels, L858R), il trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di EGFR osimertinib dovrebbe essere considerata come opzione terapeutica di prima scelta.

QUESITO 13

Author(s): IDS

Date: June 2016

Question: osimertinib compared to chemotherapy in patients with advanced NSCLC, EGFR mutated (Ex19del, L858R) and confirmed T790M mutation after first-line EGFR-TKI treatment

Setting: inpatients

Bibliography: Mok T.S. et al. N Engl J Med 2017; 376:629-640

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	osimertinib	chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Progression free survival (follow up: median 8.3 months; assessed with: RECIST ver. 1.1)												
1	randomised trials	not serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	not serious	none	37/279 (13.3%) ^d	131/140 (93.6%) ^d	HR 0.28 (0.20 to 0.38) ^e	40 fewer per 100 (from 29 fewer to 51 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Overall survival (follow up: median 8.3 months)												
1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	serious ^f	none	35/279 (12.5%)	26/140 (18.6%)	RR 0.68 (0.42 to 1.08)	6 fewer per 100 (from 11 fewer to 1 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Activity on brain metastasis												
1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	not serious	none	50/51 (98.0%) ^d	46/93 (49.5%) ^d	HR 0.32 (0.21 to 0.49)	30 fewer per 100 (from 21 fewer to 36 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Objective response rate												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	osimertinib	chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	not serious	none	197/279 (70.6%)	44/140 (31.4%)	RR 2.25 (1.74 to 2.90)	39 more per 100 (from 23 more to 60 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Quality of life - Cough symptom (assessed with: QLQ-LC13; Scale from: 0 to 100)												
1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	not serious	none	228	113	-	MD 5.53 scores lower (8.89 lower to 2.17 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Quality of life - Appetite loss symptom (assessed with: QLQ-LC13; Scale from: 0 to 100)												
1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	not serious	none	239	97	-	MD 8.24 scores lower (12.88 lower to 3.6 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Quality of life - Chest pain symptom (assessed with: QLQ-LC13; Scale from: 0 to 100)												
1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	not serious	none	228	113	-	MD 5.36 scores lower (8.2 lower to 2.53 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Quality of life - Dyspnea symptom (assessed with: QLQ-LC13; Scale from: 0 to 100)												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	osimertinib	chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	not serious	none	228	113	-	MD 7.09 scores lower (9.86 lower to 4.33 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Quality of life - Fatigue symptom (assessed with: QLQ-LC13; Scale from: 0 to 100)												
1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	not serious	none	239	97	-	MD 10.39 scores lower (14.55 lower to 6.23 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Diarrhea Grade >=3 (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	serious ^g	none	3/279 (1.1%)	2/136 (1.5%)	RR 0.73 (0.12 to 4.32)	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 5 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Nausea grade >=3 (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	serious ^c	serious ^g	none	2/279 (0.7%)	5/136 (3.7%)	RR 0.19 (0.04 to 0.99)	3 fewer per 100 (from 0 fewer to 4 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	osimertinib	chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Thrombocytopenia grade >=3 (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^c	serious ^d	none	1/279 (0.4%)	10/136 (7.4%)	RR 0.05 (0.01 to 0.38)	7 fewer per 100 (from 5 fewer to 7 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Neutropenia grade >=3 (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^c	serious ^g	none	4/279 (1.4%)	16/136 (11.8%)	RR 0.12 (0.04 to 0.36)	10 fewer per 100 (from 8 fewer to 11 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Anemia grade >=3 (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^c	serious ^g	none	2/279 (0.7%)	16/136 (11.8%)	RR 0.06 (0.01 to 0.26)	11 fewer per 100 (from 9 fewer to 12 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Explanations

- a. No information to exclude the selection bias and allocation concealment. The demographic and clinical characteristics at baseline were balanced in the two groups. No information about the number of patients lost to follow-up. This was an open-label study but a sensitivity analysis of progression-free survival by blinded independent central review was conducted. High risk of performance and detection bias for the other outcomes. According to an amendment, patients assigned to receive platinum-pemetrexed could cross-over to osimertinib group after objective disease progression. 82 patients crossed over to osimertinib and 63 of these were ongoing osimertinib at data cut-off
- b. The trial was sponsored by AstraZeneca that was responsible for the collection and analysis of the data and had a role in data interpretation
- c. 65% and 66% of patients in osimertinib and platinum-pemetrexed, respectively, were Asian
- d. The number of events was calculated with the Parmar method
- e. Progression-free survival by blinded independent central review in the intent-to-treat population
- f. Authors stated that "data for the overall survival analysis were not complete at the time of this report". We decide to downgrade for the low number of events
- g. Low number of events

QUESITO 13: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazioni classiche di *EGFR* (Ex19dels, L858R), e con mutazione T790M dimostrata (mediante biopsia solida o liquida) al momento della progressione a gefitinib, erlotinib o afatinib, un trattamento con osimertinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?



POPOLAZIONE:	pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni attivanti classiche del gene <i>EGFR</i> (Ex19dels e L858R) e mutazione T790M confermata al momento della progressione agli inibitori tirosino-chinasici di <i>EGFR</i> di prima o seconda generazione.
INTERVENTO:	inibitore tirosino-chinasico di <i>EGFR</i> osimertinib
CONFRONTO:	chemioterapia a base di platino
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza libera da progressione; sopravvivenza globale; tasso di risposte obiettive; tasso di risposte obiettive nel sistema nervoso centrale; Qualità di vita; Diarrea di grado superiore o uguale a 3; Nausea di grado superiore o uguale a 3; tossicità ematologica di grado superiore o uguale a 3.
SETTING:	ambulatoriali
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	Lo studio randomizzato di fase 3 AURA ha confrontato una terapia con inibitore tirosi-chinasico di terza generazione osimertinib versus chemioterapia a base di platino nei pazienti con NSCLC avanzato e mutazioni attivanti il gene <i>EGFR</i> , in progressione a precedenti inibitori tirosini-chinasici di <i>EGFR</i> di prima o seconda generazione, in presenza della mutazione T790M quale meccanismo di resistenza acquisita.
CONFLITTI DI INTERESSE	

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si	Osimertinib ha dimostrato efficacia superiore rispetto alla chemioterapia a base di platino nei pazienti con NSCLC avanzato e mutazioni attivanti il gene <i>EGFR</i> , in progressione a precedente terapia con inibitori tirosini-chinasici di <i>EGFR</i> di prima o seconda generazione, in presenza della mutazione T790M quale meccanismo di resistenza acquisita. (Mok et al. N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):629-640).	

<input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so																																																						
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?																																																						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																																				
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">No of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with chemotherapy</th> <th>Risk with osimertinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Progression free survival (PFS) assessed with: RECIST ver. 1.1 follow up: median 8.3 months</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.28 (0.20 to 0.38)^a</td> <td rowspan="2">419 (1 RCT)^b</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{c,d,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>94 per 100^b</td> <td>54 per 100 (42 to 65)^b</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Overall survival (OS) follow up: median 8.3 months</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.68 (0.42 to 1.08)</td> <td rowspan="2">419 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW^{c,d,e,f}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>19 per 100</td> <td>13 per 100 (8 to 20)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Activity on brain metastasis</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.32 (0.21 to 0.49)</td> <td rowspan="2">144 (1 RCT)^b</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ LOW^{c,d,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>49 per 100^b</td> <td>20 per 100 (13 to 28)^b</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Objective response rate</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 2.25 (1.74 to 2.90)</td> <td rowspan="2">419 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ LOW^{c,d,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>31 per 100</td> <td>71 per 100 (55 to 91)</td> </tr> <tr> <td>Quality of life - Cough symptom assessed with: QLQ-LC13 Scale from: 0 to 100</td> <td>The mean quality of life - Cough symptom was 0 scores</td> <td>MD 5.53 scores lower (8.89 lower to 2.17 lower)</td> <td>-</td> <td>341 (1 RCT)</td> <td>⊕⊕○○ LOW^{c,d,e}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with chemotherapy	Risk with osimertinib	Progression free survival (PFS) assessed with: RECIST ver. 1.1 follow up: median 8.3 months	Study population		HR 0.28 (0.20 to 0.38) ^a	419 (1 RCT) ^b	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}		94 per 100 ^b	54 per 100 (42 to 65) ^b	Overall survival (OS) follow up: median 8.3 months	Study population		RR 0.68 (0.42 to 1.08)	419 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f}		19 per 100	13 per 100 (8 to 20)	Activity on brain metastasis	Study population		HR 0.32 (0.21 to 0.49)	144 (1 RCT) ^b	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}		49 per 100 ^b	20 per 100 (13 to 28) ^b	Objective response rate	Study population		RR 2.25 (1.74 to 2.90)	419 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}		31 per 100	71 per 100 (55 to 91)	Quality of life - Cough symptom assessed with: QLQ-LC13 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Cough symptom was 0 scores	MD 5.53 scores lower (8.89 lower to 2.17 lower)	-	341 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																												
	Risk with chemotherapy	Risk with osimertinib																																																				
Progression free survival (PFS) assessed with: RECIST ver. 1.1 follow up: median 8.3 months	Study population		HR 0.28 (0.20 to 0.38) ^a	419 (1 RCT) ^b	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}																																																	
	94 per 100 ^b	54 per 100 (42 to 65) ^b																																																				
Overall survival (OS) follow up: median 8.3 months	Study population		RR 0.68 (0.42 to 1.08)	419 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f}																																																	
	19 per 100	13 per 100 (8 to 20)																																																				
Activity on brain metastasis	Study population		HR 0.32 (0.21 to 0.49)	144 (1 RCT) ^b	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}																																																	
	49 per 100 ^b	20 per 100 (13 to 28) ^b																																																				
Objective response rate	Study population		RR 2.25 (1.74 to 2.90)	419 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}																																																	
	31 per 100	71 per 100 (55 to 91)																																																				
Quality of life - Cough symptom assessed with: QLQ-LC13 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Cough symptom was 0 scores	MD 5.53 scores lower (8.89 lower to 2.17 lower)	-	341 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}																																																	

Quality of life - Appetite loss symptom assessed with: QLQ-LC13 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Appetite loss symptom was 0 scores	MD 8.24 scores lower (12.88 lower to 3.6 lower)	-	336 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	
Quality of life - Chest pain symptom assessed with: QLQ-LC13 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Chest pain symptom was 0 scores	MD 5.36 scores lower (8.2 lower to 2.53 lower)	-	341 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	
Quality of life - Dyspnea symptom assessed with: QLQ-LC13 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Dyspnea symptom was 0 scores	MD 7.09 scores lower (9.86 lower to 4.33 lower)	-	341 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	
Quality of life - Fatigue symptom assessed with: QLQ-LC13 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Fatigue symptom was 0 scores	MD 10.39 scores lower (14.55 lower to 6.23 lower)	-	336 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	
Diarrhea Grade ≥ 3 assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.73 (0.12 to 4.32)	415 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,g}	
	1 per 100	1 per 100 (0 to 6)				
Nausea grade ≥ 3 assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.19 (0.04 to 0.99)	415 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,e,g}	
	4 per 100	1 per 100 (0 to 4)				
Thrombocytopenia	Study population		RR 0.05	415	⊕⊕○○	



grade ≥ 3 assessed with: NCI-CTCAE	7 per 100	0 per 100 (0 to 3)	(0.01 to 0.38)	(1 RCT)	LOW ^{c,e,b}	
Neutropenia grade ≥ 3 assessed with: NCI-CTCAE	Study population 12 per 100	1 per 100 (0 to 4)	RR 0.12 (0.04 to 0.36)	415 (1 RCT)	 LOW ^{c,e,g}	
Anemia grade ≥ 3 assessed with: NCI-CTCAE	Study population 12 per 100	1 per 100 (0 to 3)	RR 0.06 (0.01 to 0.26)	415 (1 RCT)	 LOW ^{c,e,g}	
<p>Progression-free survival by blinded independent central review in the intent-to-treat population The number of events was calculated with the Parmar method No information regarding the selection bias and allocation concealment. The demographic and clinical characteristics at baseline were balanced in the two groups. No information about the number of patients lost to follow-up. This was an open-label study but a sensitivity analysis of progression-free survival by blinded independent central review was conducted. According to an amendment, patients assigned to receive platinum-pemetrexed could cross-over to osimertinib group after objective disease progression. 82 patients crossed over to osimertinib and 63 of these were ongoing osimertinib at data cut-off The trial was sponsored by AstraZeneca that was responsible for the collection and analysis of the data and had a role in data interpretation 65% and 66% of patients in osimertinib and platinum-pemetrexed, respectively, were Asian Authors stated that "data for the overall survival analysis were not complete at the time of this report". We decide to downgrade for the low number of events</p> <p>Low number of events</p>						

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Progression free survival (PFS) assessed with: RECIST ver. 1.1 follow up: median 8.3 months	Study population 94 per 100 ^b	Risk with chemotherapy Risk with osimertinib 54 per 100 (42 to 65) ^b	HR 0.28 (0.20 to 0.38) ^a	419 (1 RCT) ^b	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}	
	Overall survival (OS) follow up: median 8.3 months	Study population 19 per 100	13 per 100 (8 to 20)	RR 0.68 (0.42 to 1.08)	419 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f}	
	Activity on brain metastasis	Study population 49 per 100 ^b	20 per 100 (13 to 28) ^b	HR 0.32 (0.21 to 0.49)	144 (1 RCT) ^b	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	
	Objective response rate	Study population 31 per 100	71 per 100 (55 to 91)	RR 2.25 (1.74 to 2.90)	419 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	
	Quality of life - Cough symptom assessed with: QLQ-LC13 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Cough symptom was 0 scores	MD 5.53 scores lower (8.89 lower to 2.17 lower)	-	341 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	
	Quality of life -	The mean quality	MD 8.24	-	336	⊕⊕○○	

	Appetite loss symptom assessed with: QLQ-LC13 Scale from: 0 to 100	of life - Appetite loss symptom was 0 scores	scores lower (12.88 lower to 3.6 lower)		(1 RCT)	LOW ^{c,d,e}	
	Quality of life - Chest pain symptom assessed with: QLQ-LC13 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Chest pain symptom was 0 scores	MD 5.36 scores lower (8.2 lower to 2.53 lower)	-	341 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	
	Quality of life - Dyspnea symptom assessed with: QLQ-LC13 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Dyspnea symptom was 0 scores	MD 7.09 scores lower (9.86 lower to 4.33 lower)	-	341 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	
	Quality of life - Fatigue symptom assessed with: QLQ-LC13 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Fatigue symptom was 0 scores	MD 10.39 scores lower (14.55 lower to 6.23 lower)	-	336 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	
	Diarrhea Grade ≥3 assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.73 (0.12 to 4.32)	415 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,g}	
		1 per 100	1 per 100 (0 to 6)				
	Nausea grade ≥3 assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.19 (0.04 to 0.99)	415 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,e,g}	
		4 per 100	1 per 100 (0 to 4)				
	Thrombocytopenia grade ≥3 assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.05 (0.01 to 0.38)	415 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,e,b}	
		7 per 100	0 per 100 (0 to 3)				

	Neutropenia grade ≥ 3 assessed with: NCI-CTCAE	Study population 12 per 100	1 per 100 (0 to 4)	RR 0.12 (0.04 to 0.36)	415 (1 RCT)	 LOW ^{c,e,g}	
	Anemia grade ≥ 3 assessed with: NCI-CTCAE	Study population 12 per 100	1 per 100 (0 to 3)	RR 0.06 (0.01 to 0.26)	415 (1 RCT)	 LOW ^{c,e,g}	
<p>Progression-free survival by blinded independent central review in the intent-to-treat population The number of events was calculated with the Parmar method No information regarding the selection bias and allocation concealment. The demographic and clinical characteristics at baseline were balanced in the two groups. No information about the number of patients lost to follow-up. This was an open-label study but a sensitivity analysis of progression-free survival by blinded independent central review was conducted. According to an amendment, patients assigned to receive platinum-pemetrexed could cross-over to osimertinib group after objective disease progression. 82 patients crossed over to osimertinib and 63 of these were ongoing osimertinib at data cut-off The trial was sponsored by AstraZeneca that was responsible for the collection and analysis of the data and had a role in data interpretation 65% and 66% of patients in osimertinib and platinum-pemetrexed, respectively, were Asian Authors stated that "data for the overall survival analysis were not complete at the time of this report". We decide to downgrade for the low number of events</p> <p>Low number of events</p>							

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input checked="" type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	<p>La certezza delle prove è stata giudicata bassa per indirectness, imprecisione delle stim e e rischio di performance e detection bias</p>	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante <input checked="" type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante		

Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento. Infatti, Osimertinib ha dimostrato di incrementare in modo significativo sopravvivenza libera da progressione e di ritardare la progressione encefalica di malattia rispetto alla chemioterapia, con un profilo di tollerabilità favorevole.
Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		
Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No		

<input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	NO	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so

GIUDIZI								
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so	
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso	
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità				
BILANCI DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so	
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so	
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so	

FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
-------------	----	------------------	---------------------	----	--	-------	-----------

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento X
---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazioni classiche di *EGFR* (Ex19dels, L858R), e con mutazione T790M dimostrata (mediante biopsia solida o liquida) al momento della progressione a gefitinib, erlotinib o afatinib, un trattamento con osimertinib dovrebbe essere considerata come opzione terapeutica di prima scelta.

QUESITO 14

Author(s): MC

Date: 03/10/2019


Question: Crizotinib or Certinib compared to chemotherapy in patients with ALK - rearranged NSCLC

Setting: inpatients

Bibliography: Soria J.C. et al, Lancet 2017 Solomon B.J. The New England Journal of Medicine 2014 ; Solomon JCO 2018

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	(Q7)Crizotinib or Certinib	chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
PFS												
2	randomised trials	not serious ^{a,b,c}	not serious	not serious ^d	not serious	none	171/361 (47.4%)	262/358 (73.2%)	HR 0.50 (0.41 to 0.60)	25 fewer per 100 (from 31 fewer to 19 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
OS												
2	randomised trials	serious ^{a,b,e}	not serious	not serious ^d	not serious	none	72/361 (19.9%)	125/358 (34.9%)	HR 0.77 (0.58 to 1.02)	7 fewer per 100 (from 13 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
ORR												
2	randomised trials	not serious ^{a,b,c}	not serious	not serious ^d	not serious	none	217/335 (64.8%)	132/354 (37.3%)	RR 1.72 (1.47 to 2.00)	27 more per 100 (from 18 more to 37 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Quality of life												
2	randomised trials	serious ^{a,b,f}	not serious	not serious ^d	not serious	none	-/361	-/358	HR 0.55 (0.44 to 0.68)	-- per 100 (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Liver toxicity: elevated aminotrasferases												
2	randomised trials	not serious ^{a,b}	not serious	not serious ^d	serious ^g	none	82/360 (22.8%)	9/344 (2.6%)	RR 8.64 (4.41 to 16.94)	20 more per 100 (from 9 more to 42 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Gastrointestinal toxicity: diarrhea												
2	randomised trials	serious ^{a,b,f}	not serious	not serious ^d	serious ^g	none	14/360 (3.9%)	3/344 (0.9%)	RR 4.41 (1.28 to 15.20)	3 more per 100 (from 0 fewer to 12 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

Treatment discontinuous for adverse events Ceritinib

1	randomised trials	serious ^f	not serious	not serious ^d	serious ^g	none	15/94 (16.0%)	16/145 (11.0%)	RR 1.44 (2.78 to 0.75)	5 more per 100 (from 3 fewer to 20 more)	 LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	-------------	--------------------------	----------------------	------	---------------	----------------	---------------------------	---	--	-----------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Solomon et al: no information in order to exclude the risk of selection bias and allocation concealment.
b. Soria et al study: no information about the number of patients lost to follow up.
c. For both open label studies progression disease and objective response rate were assessed by an independent radiologic review
d. Almost 50 % of the study population was Asian
e. Some patients in chemotherapy arm crossed over to ALK inhibitor after progression. 80 patients of 145 in ASCEND-4 study, and 109 of 171 in Solomon et al. study
f. high risk of performance and detection bias
g. low number of events

QUESITO 14: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, un trattamento di prima linea con crizotinib o ceritinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

POPOLAZIONE:	Pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK
INTERVENTO:	inibitore tirosino-chinasico di ALK Crizotinib o Ceritinib
CONFRONTO:	chemioterapia a base di platino
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza libera da progressione; sopravvivenza globale; tasso di risposte obiettive; Qualità di vita; Tossicità gastrointestinale; Tossicità epatica; Tasso di interruzione del trattamento per eventi avversi
SETTING:	ambulatoriali
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	Studi randomizzati di fase 3 hanno confrontato un trattamento con inibitori tirosino-chinasici (Crizotinib o ceritinib) versus chemioterapia a base di platino nella prima linea di trattamento dei pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti del gene ALK.

CONFLITTI DI INTERESSE

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

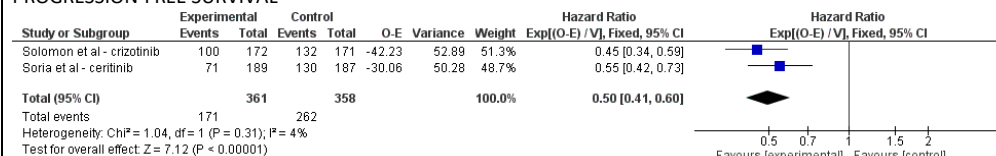
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																											
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with chemotherapy</th> <th>Risk with (Q7)Crizotinib or Certinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PFS</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.50 (0.41 to 0.60)</td> <td rowspan="2">719 (2 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH^{a,b,c,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>73 per 100</td> <td>48 per 100 (42 to 55)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">OS</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.77 (0.58 to 1.02)</td> <td rowspan="2">719 (2 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{a,b,d,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>35 per 100</td> <td>28 per 100 (22 to 35)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with chemotherapy	Risk with (Q7)Crizotinib or Certinib	PFS	Study population		HR 0.50 (0.41 to 0.60)	719 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b,c,d}		73 per 100	48 per 100 (42 to 55)	OS	Study population		HR 0.77 (0.58 to 1.02)	719 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,d,e}		35 per 100	28 per 100 (22 to 35)	
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																			
	Risk with chemotherapy	Risk with (Q7)Crizotinib or Certinib																											
PFS	Study population		HR 0.50 (0.41 to 0.60)	719 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b,c,d}																								
	73 per 100	48 per 100 (42 to 55)																											
OS	Study population		HR 0.77 (0.58 to 1.02)	719 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,d,e}																								
	35 per 100	28 per 100 (22 to 35)																											

	ORR	Study population		RR 1.72 (1.47 to 2.00)	689 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b,c,d}	
		37 per 100	64 per 100 (55 to 75)				
	Quality of life	Study population		HR 0.55 (0.44 to 0.68)	719 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,d,f}	
		0 per 100	NaN per 100 (NaN to NaN)				
	Liver toxicity: elevated aminotrasferases	Study population		RR 8.64 (4.41 to 16.94)	704 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,d,g}	
		3 per 100	23 per 100 (12 to 44)				
Gastrointestinal toxicity: diarrhea	Study population		RR 4.41 (1.28 to 15.20)	704 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,d,f,g}		
	1 per 100	4 per 100 (1 to 13)					
Treatment discontinuous for adverse events Ceritinib (Treatment discontinuous for adverse events chemotherapy)	Study population		RR 1.44 (2.78 to 0.75)	239 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{d,f,g}		
	11 per 100	16 per 100 (8 to 31)					
<p>Solomon et al: no information in order to exclude the risk of selection bias and allocation concealment.</p> <p>Soria et al study: no information about the number of patients lost to follow up.</p> <p>For both open label studies progression disease and objective response rate were assessed by an independent radiologic review</p> <p>Almost 50 % of the study population was Asian</p> <p>Some patients in chemotherapy arm crossed over to ALK inhibitor after progression. 80 patients of 145 in ASCEND-4 study, and 109 of 171 in Solomon et al. study</p>							

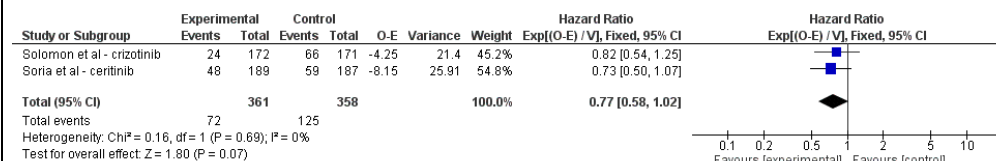
high risk of performance and detection bias

low number of events

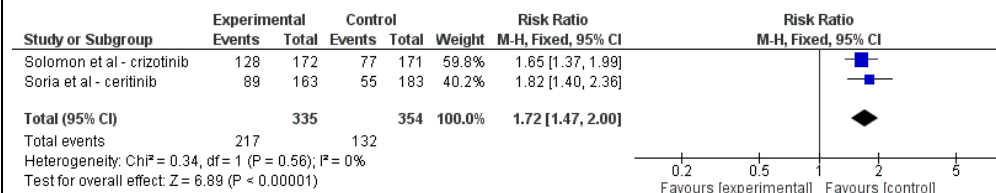
PROGRESSION-FREE SURVIVAL



OVERALL SURVIVAL



OBJECTIVE RESPONSE RATE



QOL

Study or Subgroup	Experimental		Control		O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio	
	Events	Total	Events	Total				Exp(O-E) / VJ, Fixed, 95% CI	Exp(O-E) / VJ, Fixed, 95% CI
Solomon et al - crizotinib	0	172	0	171	-28.1	53.26	63.5%	0.59	[0.45, 0.77]
Soria et al - ceritinib	0	189	0	187	-22.52	30.68	36.5%	0.48	[0.34, 0.68]
Total (95% CI)		361		358			100.0%	0.55	[0.44, 0.68]
Total events: 0 / 0									
Heterogeneity: Chi ² = 0.83, df = 1 (P = 0.36); I ² = 0%									
Test for overall effect: Z = 5.53 (P < 0.00001)									

LIVER TOXICITY

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
Solomon et al - crizotinib	24	171	4	169	43.7%	5.93	[2.10, 16.73]
Soria et al - ceritinib	58	189	5	175	56.3%	10.74	[4.41, 26.16]
Total (95% CI)		360		344	100.0%	8.64	[4.41, 16.94]
Total events: 82 / 9							
Heterogeneity: Chi ² = 0.74, df = 1 (P = 0.39); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 6.28 (P < 0.00001)							

GASTROINTESTINAL TOXICITY

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
Solomon et al - crizotinib	4	171	1	169	32.6%	3.95	[0.45, 35.01]
Soria et al - ceritinib	10	189	2	175	67.4%	4.63	[1.03, 20.84]
Total (95% CI)		360		344	100.0%	4.41	[1.28, 15.20]
Total events: 14 / 3							
Heterogeneity: Chi ² = 0.01, df = 1 (P = 0.91); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 2.35 (P = 0.02)							

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with chemotherapy	Risk with (Q7) Crizotinib or Certinib				
	PFS	Study population		HR 0.50 (0.41 to 0.60)	719 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b,c,d}	
		73 per 100	48 per 100 (42 to 55)				
	OS	Study population		HR 0.77 (0.58 to 1.02)	719 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,d,e}	
		35 per 100	28 per 100 (22 to 35)				
	ORR	Study population		RR 1.72 (1.47 to 2.00)	689 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b,c,d}	
		37 per 100	64 per 100 (55 to 75)				
	Quality of life	Study population		HR 0.55 (0.44 to 0.68)	719 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,d,f}	
		0 per 100	NaN per 100 (NaN to NaN)				
Liver toxicity: elevated aminotrasferases	Study population		RR 8.64 (4.41 to 16.94)	704 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,d,g}		
	3 per 100	23 per 100 (12 to 44)					
Gastrointestinal toxicity: diarrhea	Study population		RR 4.41 (1.28 to 15.20)	704 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,d,f,g}		
	1 per 100	4 per 100 (1 to 13)					
Treatment discontinuous	Study population		RR 1.44	239	⊕⊕○○		

for adverse events Ceritinib (Treatment discontinuous for adverse events chemotherapy)	11 per 100	16 per 100 (8 to 31)	(2.78 to 0.75)	(1 RCT)	LOW ^{d,f,g}	
---	------------	-------------------------	-------------------	---------	----------------------	--

Solomon et al: no information in order to exclude the risk of selection bias and allocation concealment.

Soria et al study: no information about the number of patients lost to follow up.

For both open label studies progression disease and objective response rate were assessed by an independent radiologic review

Almost 50 % of the study population was Asian

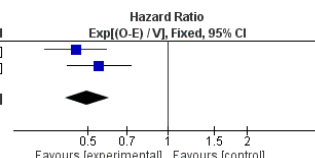
Some patients in chemotherapy arm crossed over to ALK inhibitor after progression. 80 patients of 145 in ASCEND-4 study, and 109 of 171 in Solomon et al. study

high risk of performance and detection bias

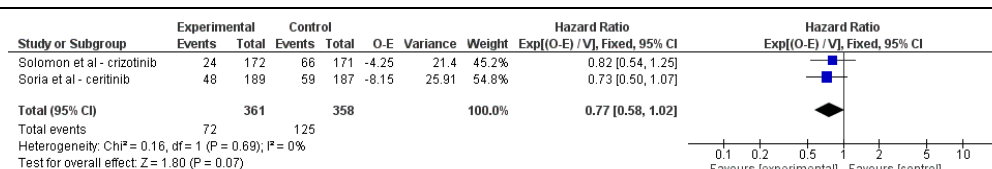
low number of events

PROGRESSION-FREE SURVIVAL

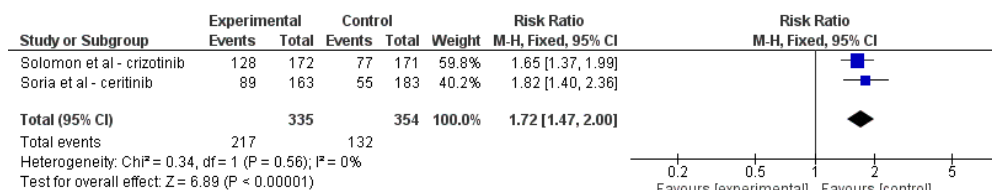
Study or Subgroup	Experimental		Control		O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio	
	Events	Total	Events	Total				Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI	Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI
Solomon et al - crizotinib	100	172	132	171	-42.23	52.89	51.3%	0.45	[0.34, 0.59]
Soria et al - ceritinib	71	189	130	187	-30.06	50.28	48.7%	0.55	[0.42, 0.73]
Total (95% CI)		361		358			100.0%	0.50	[0.41, 0.60]
Total events	171		262						
Heterogeneity: Chi ² = 1.04, df = 1 (P = 0.31); I ² = 4%									
Test for overall effect: Z = 7.12 (P < 0.00001)									



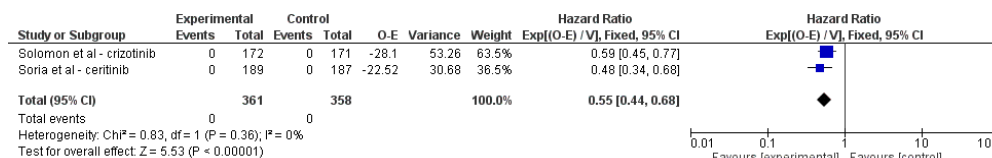
OVERALL SURVIVAL



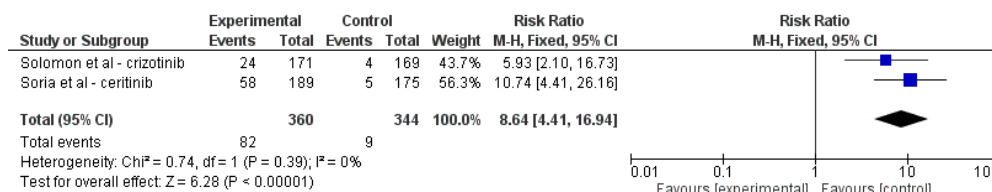
OBJECTIVE RESPONSE RATE



QOL



LIVER TOXICITY



GASTROINTESTINAL TOXICITY

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
Solomon et al - crizotinib	4	171	1	169	32.6%	3.95	[0.45, 35.01]
Soria et al - ceritinib	10	189	2	175	67.4%	4.63	[1.03, 20.84]
Total (95% CI)		360		344	100.0%	4.41	[1.28, 15.20]
Total events	14		3				
Heterogeneity: Chi ² = 0.01, df = 1 (P = 0.91); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 2.35 (P = 0.02)							

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input checked="" type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	La certezza nelle prove è stata giudicata MODERATA per imprecisione delle stime e rischio di performance bias	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante		

<input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante		
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento.
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	NO	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

GIUDIZI							
EFFETTI DESIDER ABILI	Irrile vanti	Piccoli	Moderat i	Grandi		V a r i a	No n so
EFFETTI INDESID RABILI	Gran di	Moderati	Piccoli	Irrilevan ti		V a r i a	No n so
QUALITA ' DELLE PROVE	Molt o bassa	Bassa	Moder ta	Alta			Ne ssu no stu dio incl us o
VALORI	Impo rtant e incer tezza o varia bilità	Probabil mente importan te incer tezza o varia bilità	Probabil mente nessuna importan te incer tezza o varia bilità	Nessuna importan te incer tezza o varia bilità			
BILANCI O DEGLI EFFETTI	A favor e del confr onto	Probabil mente a favore del confr onto	Non è favorevo le né al confr onto né all'interv ento	Probabil mente a favore dell'int ervento	A favore dell'int ervento	V a r i a	Non so

EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento X
--	---	--	---

CONCLUSIONI**Raccomandazione**

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di *ALK*, un trattamento di prima linea con crizotinib o ceritinib dovrebbe essere considerata come opzione terapeutica di prima scelta (rispetto alla chemioterapia).

QUESITO 15**Author(s):** MC**Date:** September 2019**Question:** 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

Camidge D.R. et al. Journal of thoracic Oncology vol. 14 N.7: 1233-1243

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	(Q8)a first line treatment with alectinib	crizotinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
PFS												
2	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious ^b	not serious	none	97/255 (38.0%)	174/255 (68.2%)	HR 0.40 (0.31 to 0.52)	31 fewer per 100 (from 38 fewer to 23 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
OS												
2	randomised trials	serious ^a	serious ^c	not serious ^b	very serious ^{d,e}	none	50/255 (19.6%)	50/255 (19.6%)	RR 0.99 (0.71 to 1.39)	0 fewer per 100 (from 6 fewer to 8 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
ORR												
2	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious ^b	not serious	none	205/235 (87.2%)	183/241 (75.9%)	RR 1.15 (1.07 to 1.21)	11 more per 100 (from 5 more to 16 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

Time to CNS progression - Peters s. et al.

1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious ^b	serious ^d	none	18/152 (11.8%)	68/151 (45.0%)	HR 0.16 (0.10 to 0.27)	36 fewer per 100 (from 39 fewer to 30 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	--------------------------	----------------------	------	----------------	----------------	------------------------	--	------------------	----------

Time to progression of brain metastasis or death - Hida T. et al

1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious ^b	serious ^d	none	1/103 (1.0%)	3/104 (2.9%)	HR 0.16 (0.02 to 1.28)	2 fewer per 100 (from 3 fewer to 1 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	--------------------------	----------------------	------	--------------	--------------	------------------------	--	------------------	----------

Alanine aminotrasferase increase- grade 3-4

2	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious ^b	not serious	none	8/255 (3.1%)	37/255 (14.5%)	RR 0.22 (0.10 to 0.45)	11 fewer per 100 (from 13 fewer to 8 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	--------------------------	-------------	------	--------------	----------------	------------------------	---	------------------	----------

Aspartate aminotrasferase increase - grade 3-4

2	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious ^b	not serious	none	9/255 (3.5%)	21/255 (8.2%)	RR 0.43 (0.20 to 0.91)	5 fewer per 100 (from 7 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	--------------------------	-------------	------	--------------	---------------	------------------------	---	------------------	----------

Nausea - grade 3-4

2	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious ^b	serious ^f	none	3/256 (1.2%)	5/254 (2.0%)	RR 0.63 (0.17 to 2.40)	1 fewer per 100 (from 2 fewer to 3 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	--------------------------	----------------------	------	--------------	--------------	------------------------	--	------------------	----------

Toxic deaths

2	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious ^b	serious ^f	none	6/256 (2.3%)	7/254 (2.8%)	RR 0.85 (0.29 to 2.47)	0 fewer per 100 (from 2 fewer to 4 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	--------------------------	----------------------	------	--------------	--------------	----------------------------------	--	------------------	----------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

a. These were two open-label studies. Only the PFS outcome was assessed by an independent central review. The objective responses were assessed by an independent central review only in Hida et al trial. No information about the loss to follow-up in Hida et al. study. In Peters et al study, patients lost to follow-up were 11% in alectinib arm and 18% in crizotinib arm. For this reason we decide to downgrade the quality of evidence for attrition bias.

b. Different doses of alectinib (600 mg daily in J-ALEX trial, 1200 mg daily in Peters et al trial). Moreover, in J-ALEX trial the 36% of patients in each arm had received a previous chemotherapy line

c. I²=66%

d. Low number of events,

e. OS data were not mature. The 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit or appreciable harm. For all these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence by two levels for this outcome

f. The 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit or appreciable harm.

QUESITO 15: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, un trattamento di prima linea con alectinib è raccomandato (rispetto al crizotinib)?

POPOLAZIONE:	pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK
INTERVENTO:	inibitore tirosino-chinasico di ALK Alectinib
CONFRONTO:	inibitore tirosino-chinasico di ALK Crizotinib
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza libera da progressione; sopravvivenza globale; tasso di risposte obiettive; sopravvivenza libera da progressione encefalica; Ipertransaminasemia di grado superiore o uguale a 3; nausea di grado superiore o uguale a 3; morti tossiche
SETTING:	ambulatoriali
PROSPETTIVA:	

BACKGROUND:

Tre studi randomizzati di fase 3 hanno confrontato un trattamento con inibitori tirosino-chinasico di seconda generazione Alectinib versus Crizotinib nella prima linea di trattamento dei pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti del gene ALK.

CONFLITTI DI INTERESSE

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Alectinib ha dimostrato efficacia superiore in termini di sopravvivenza libera da progressione intra ed extracranica rispetto al crizotinib nei pazienti naive con NSCLC avanzato e riarrangiamenti di ALK.	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																		
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">N^o of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with crizotinib</th> <th>Risk with (Q8)a first line treatment with alectinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PFS</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.40 (0.31 to 0.52)</td> <td rowspan="2">510 (2 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>68 per 100</td> <td>27 per 100</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with crizotinib	Risk with (Q8)a first line treatment with alectinib	PFS	Study population		HR 0.40 (0.31 to 0.52)	510 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}		68 per 100	27 per 100	
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments										
	Risk with crizotinib	Risk with (Q8)a first line treatment with alectinib																		
PFS	Study population		HR 0.40 (0.31 to 0.52)	510 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}															
	68 per 100	27 per 100																		

		(30 to 45)				
OS	Study population		RR 0.99 (0.71 to 1.39)	510 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW _{a,b,c,d,e}	
	20 per 100	19 per 100 (14 to 27)				
ORR	Study population		RR 1.15 (1.07 to 1.21)	476 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE _{a,b}	
	76 per 100	87 per 100 (81 to 92)				
Time to CNS progression - Peters s. et al.	Study population		HR 0.16 (0.10 to 0.27)	303 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW _{a,b,d}	
	45 per 100	9 per 100 (6 to 15)				
Time to progression of brain metastasis or death - Hida T. et al	Study population		HR 0.16 (0.02 to 1.28)	207 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW _{a,b,d}	
	3 per 100	0 per 100 (0 to 4)				
Alanine aminotrasferase increase- grade 3-4	Study population		RR 0.22 (0.10 to 0.45)	510 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE _{a,b}	
	15 per 100	3 per 100 (1 to 7)				
Aspartate aminotrasferase increase - grade 3-4	Study population		RR 0.43 (0.20 to 0.91)	510 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE _{a,b}	
	8 per 100	4 per 100 (2 to 7)				
Nausea - grade 3-4	Study population		RR 0.63 (0.17 to 2.40)	510 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW _{a,b,f}	
	2 per 100	1 per 100 (0 to 5)				
Toxic deaths	Study population		RR 0.85 (0.29 to 2.47)	510 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW _{a,b,f}	
	3 per 100	2 per 100 (1 to 7)				
<p>These were two open-label studies. Only the PFS outcome was assessed by an independent central review. The objective responses were assessed by an independent central review only in Hida et al</p>						

trial. No information about the loss to follow-up in Hida et al. study. In Peters et al study, patients lost to follow-up were 11% in alectinib arm and 18% in crizotinib arm. For this reason we decide to downgrade the quality of evidence for attrition bias.

Different doses of alectinib (600 mg daily in J-ALEX trial, 1200 mg daily in Peters et al trial). Moreover, in J-ALEX trial the 36% of patients in each arm had received a previous chemotherapy line

I²=66%

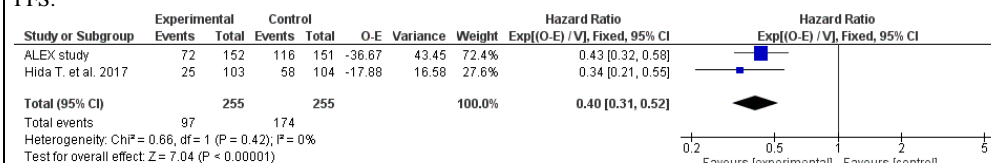
Low number of events,

OS data were not mature. The 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit it or appreciable harm. For all these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence by two levels for this outcome

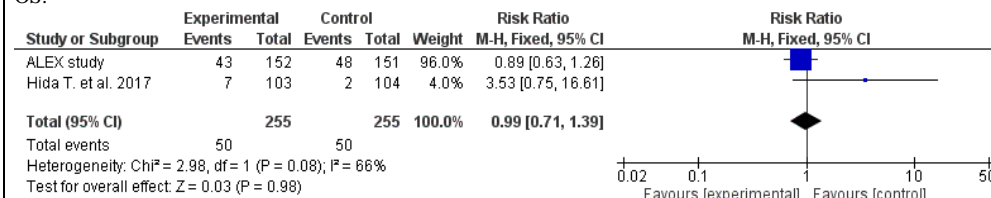
The 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit it or appreciable harm.

Forest plot

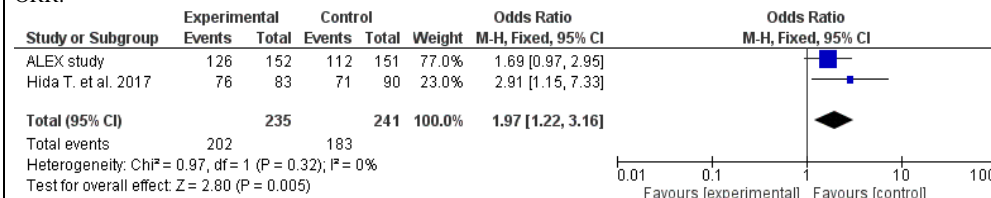
PFS:



OS:



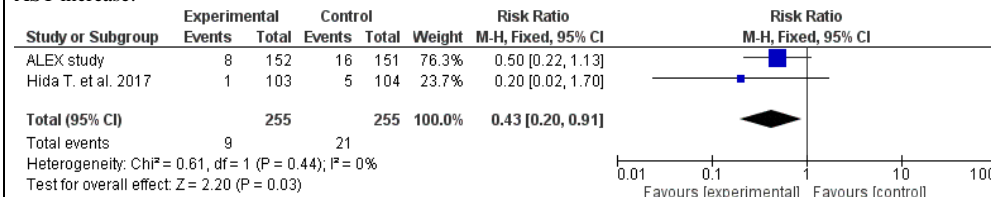
ORR:



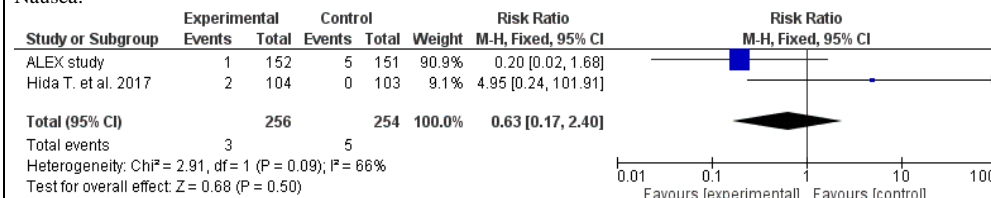
ALT increase:



AST increase:



Nausea:



Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with crizotinib	Risk with (Q8)a first line treatment with alectinib				
	PFS	Study population		HR 0.40 (0.31 to 0.52)	510 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
		68 per 100	37 per 100 (30 to 45)				
	OS	Study population		RR 0.99 (0.71 to 1.39)	510 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c,d,e}	
		20 per 100	19 per 100 (14 to 27)				
	ORR	Study population		RR 1.15 (1.07 to 1.21)	476 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
	76 per 100	87 per 100 (81 to 92)					
Time to CNS progression - Peters s. et al.	Study population		HR 0.16 (0.10 to 0.27)	303 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,d}		
	45 per 100	9 per 100 (6 to 15)					
Time to progression of brain metastasis or death - Hida T. et al	Study population		HR 0.16 (0.02 to 1.28)	207 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,d}		
	3 per 100	0 per 100 (0 to 4)					
Alanine aminotrasferase increase- grade 3-4	Study population		RR 0.22 (0.10 to 0.45)	510 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}		
	15 per 100	3 per 100 (1 to 7)					

Aspartate aminotrasferase increase - grade 3-4	Study population		RR 0.43 (0.20 to 0.91)	510 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
	8 per 100	4 per 100 (2 to 7)				
	Study population		RR 0.63 (0.17 to 2.40)	510 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,f}	
2 per 100	1 per 100 (0 to 5)					
Toxic deaths	Study population		RR 0.85 (0.29 to 2.47)	510 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,f}	
	3 per 100	2 per 100 (1 to 7)				
<p>These were two open-label studies. Only the PFS outcome was assessed by an independent central review. The objective responses were assessed by an independent central review only in Hida et al trial. No information about the loss to follow-up in Hida et al. study. In Peters et al study, patients lost to follow-up were 11% in alectinib arm and 18% in crizotinib arm. For this reason we decide to downgrade the quality of evidence for attrition bias.</p> <p>Different doses of alectinib (600 mg daily in J-ALEX trial, 1200 mg daily in Peters et al trial). Moreover, in J-ALEX trial the 36% of patients in each arm had received a previous chemotherapy line</p> <p>I2=66%</p> <p>Low number of events,</p> <p>OS data were not mature. The 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit it or appreciable harm. For all these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence by two levels for this outcome</p> <p>The 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit it or appreciable harm.</p> <p>PFS:</p>						

Study or Subgroup	Experimental		Control		O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio	
	Events	Total	Events	Total				Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI	Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI
ALEX study	72	152	116	151	-36.67	43.45	72.4%	0.43	[0.32, 0.58]
Hida T. et al. 2017	25	103	58	104	-17.88	16.58	27.6%	0.34	[0.21, 0.55]
Total (95% CI)		255		255			100.0%	0.40	[0.31, 0.52]
Total events 97 174									
Heterogeneity: Chi ² = 0.66, df = 1 (P = 0.42); I ² = 0%									
Test for overall effect: Z = 7.04 (P < 0.00001)									
OS:									
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio			
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI		
ALEX study	43	152	48	151	96.0%	0.89	[0.63, 1.26]		
Hida T. et al. 2017	7	103	2	104	4.0%	3.53	[0.75, 16.61]		
Total (95% CI)		255		255	100.0%	0.99	[0.71, 1.39]		
Total events 50 50									
Heterogeneity: Chi ² = 2.98, df = 1 (P = 0.08); I ² = 66%									
Test for overall effect: Z = 0.03 (P = 0.98)									
ORR:									
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds Ratio			
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI		
ALEX study	126	152	112	151	77.0%	1.69	[0.97, 2.95]		
Hida T. et al. 2017	76	83	71	90	23.0%	2.91	[1.15, 7.33]		
Total (95% CI)		235		241	100.0%	1.97	[1.22, 3.16]		
Total events 202 183									
Heterogeneity: Chi ² = 0.97, df = 1 (P = 0.32); I ² = 0%									
Test for overall effect: Z = 2.80 (P = 0.005)									
ALT increase:									
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio			
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI		
ALEX study	7	152	24	151	65.1%	0.29	[0.13, 0.65]		
Hida T. et al. 2017	1	103	13	104	34.9%	0.08	[0.01, 0.58]		
Total (95% CI)		255		255	100.0%	0.22	[0.10, 0.45]		
Total events 8 37									
Heterogeneity: Chi ² = 1.50, df = 1 (P = 0.22); I ² = 33%									
Test for overall effect: Z = 4.04 (P < 0.0001)									
AST increase:									

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio		Favours [experimental]	Favours [control]
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI		
ALEX study	8	152	16	151	76.3%	0.50	[0.22, 1.13]		
Hida T. et al. 2017	1	103	5	104	23.7%	0.20	[0.02, 1.70]		
Total (95% CI)		255		255	100.0%	0.43	[0.20, 0.91]		
Total events		9	21						
Heterogeneity: Chi ² = 0.61, df = 1 (P = 0.44); I ² = 0%									
Test for overall effect: Z = 2.20 (P = 0.03)									
Nausea:									
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio		Favours [experimental]	Favours [control]
Events	Total	Events	Total	M-H, Fixed, 95% CI		M-H, Fixed, 95% CI			
ALEX study	1	152	5	151	90.9%	0.20	[0.02, 1.68]		
Hida T. et al. 2017	2	104	0	103	9.1%	4.95	[0.24, 101.91]		
Total (95% CI)		256		254	100.0%	0.63	[0.17, 2.40]		
Total events		3	5						
Heterogeneity: Chi ² = 2.91, df = 1 (P = 0.09); I ² = 66%									
Test for overall effect: Z = 0.68 (P = 0.50)									

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input checked="" type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	<p>La certezza nelle prove è stata giudicata MODERATA per imprecisione e rischio di bias</p>	

Valori		
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante		
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento. Infatti Alectinib ha dimostrato di incrementare la sopravvivenza libera da progressione e ritardare la progressione encefalica rispetto al crizotinib, con un profilo di tollerabilità favorevole.
Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto		

<input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		V a r i a	No n so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		V a r i a	No n so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		V a r i a	No n so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Ne s s u n o s t u d i o i n c l u s o
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			

GIUDIZI								
BILANCI O DEGLI EFFETTI	A favor e del confr onto	Probabil mente a favore del confront o	Non è favorevo le né al confront o né all'interv ento	Probabil mente a favore dell'int ervento	A favore dell'int ervento	V a r i a	Non so	
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so	
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so	
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so	

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento X
---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, un trattamento di prima linea con alectinib dovrebbe essere considerata come opzione terapeutica di prima scelta .

QUESITO 16

Author(s): MC

Date: 2019

Question: ceritinib or alectinib compared to chemotherapy in patients with advanced NSCLC with ALK rearrangement and progressed after crizotinib therapy

Setting: inpatients

Bibliography: Novello S. et al. Annals of Oncology 0: 1-8;
Shaw A.T. et al. Lancet Oncology 2017; 18: 874-86

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ceritinib or alectinib or brigatinib	chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Progression free survival												
2	randomised trials	not serious ^{a,b}	serious ^c	not serious ^d	not serious	none	111/187 (59.4%)	110/151 (72.8%)	HR 0.45 (0.34 to 0.59)	28 fewer per 100 (from 19 fewer to 37 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Overall survival												
2	randomised trials	serious ^{a,b,e}	not serious	not serious ^d	serious ^f	none	64/187 (34.2%)	57/151 (37.7%)	HR 0.98 (0.68 to 1.42)	1 fewer per 100 (from 10 fewer to 11 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Objective response rate												
2	randomised trials	serious ^{a,b,g}	not serious	not serious ^d	serious ^h	none	72/187 (38.5%)	9/151 (6.0%)	RR 6.75 (3.42 to 13.32)	34 more per 100 (from 14 more to 73 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Nausea Grade 3												
2	randomised trials	serious ^{a,b,g}	very serious ⁱ	not serious ^d	serious ^h	none	10/185 (5.4%)	8/150 (5.3%)	RR 0.96 (0.43 to 2.16)	0 fewer per 100 (from 3 fewer to 6 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
GGT increased - ceritinib												

1	randomised trials	not serious ^b	not serious	not serious ^d	very serious ^h	none	21/115 (18.3%)	0/116 (0.0%)	RR 42.37 (2.59 to 691.67)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
AE leading to treatment discontinuation												
2	randomised trials	serious ^{a,b,g}	not serious	not serious ^d	serious ^h	none	10/152 (6.6%)	11/139 (7.9%)	RR 0.85 (0.37 to 1.94)	1 fewer per 100 (from 5 fewer to 7 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- a. In Shaw et al. study no information was given about the number of patients lost to follow-up. This was an open-label study but the independent review committee assessed PFS was a secondary endpoint. More patients who received alectinib had ECOG ps 0/1 (91.7% vs 85.7% and no CNS metastasis (34.7% vs 25.7%).
- b. In Novello et al. study, no information was given about the number of patients lost to follow-up. Baseline characteristics were balanced, with the exception of white patients (70% in the ceritinib arm and 59% in the chemotherapy arm) and ex-smokers (34% in the ceritinib arm and 44% in the chemotherapy arm). This was an open label study but PFS and ORR were assessed by the masked independent review committee
- c. I²=31%
- d. In Shaw et al study the proportion of asian patients was: 26% in the ceritinib arm and 33% in the chemotherapy arm.
- e. In Novello et al study 70.6% of patients crossed over from chemotherapy to alectinib after progression. In Shaw et al study 69% of patients crossed over from chemotherapy to ceritinib after disease progression
- f. OS data were immature
- g. High risk of performance and/or detection bias
- h. Low number of events
- i. I²=89%

QUESITO 16: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamento di ALK in progressione a una terapia con crizotinib, un trattamento con ceritinib o alectinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

POPOLAZIONE:	pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di <i>ALK</i> in progressione a inibitore tirosino-chinasico di <i>ALK</i> Crizotinib
INTERVENTO:	inibitore tirosino-chinasico di <i>ALK</i> Ceritinib o Alectinib
CONFRONTO:	chemioterapia
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza libera da progressione; sopravvivenza globale; tasso di risposte obiettive; nausea di grado superiore o uguale a 3; incremento GGT; incidenza di eventi avversi che determinano l'interruzione del trattamento.
SETTING:	ambulatoriali
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	Studi randomizzati di fase 3 hanno confrontato un trattamento con inibitori tirosino-chinasici di seconda generazione (Ceritinib o alectinib) versus chemioterapia nei pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti del gene <i>ALK</i> on progressione a pregresso trattamento con Crizotinib.
CONFLITTI DI INTERESSE	

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	
	Risk with chemotherapy	Risk with (Q9)ceritinib or alectinib						
	Progression free survival	Study population 73 per 100	44 per 100 (36 to 54)		HR 0.45 (0.34 to 0.59)	338 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,c,d}	
	Overall survival	Study population 38 per 100	37 per 100 (28 to 49)		HR 0.98 (0.68 to 1.42)	338 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c,d,e,f}	
	Objective response rate	Study population 6 per 100	40 per 100 (20 to 79)		RR 6.75 (3.42 to 13.32)	338 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c,d,g,h}	
	Nausea Grade 3	Study population 5 per 100	5 per 100 (2 to 12)		RR 0.96 (0.43 to 2.16)	335 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d,g,h,i}	
	GGT increased - ceritinib	Study population 0 per 100	0 per 100 (0 to 0)		RR 42.37 (2.59 to 691.67)	231 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{b,d,g}	
	AE leading to	Study population			RR 0.85	291	⊕⊕○○	

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="566 284 763 368">treatment discontinuation</td> <td data-bbox="763 284 936 368">8 per 100</td> <td data-bbox="936 284 1120 368">7 per 100 (3 to 15)</td> <td data-bbox="1120 284 1227 368">(0.37 to 1.94)</td> <td data-bbox="1227 284 1368 368">(2 RCTs)</td> <td data-bbox="1368 284 1675 368">LOW^{b,c,d,g,h}</td> </tr> </table>	treatment discontinuation	8 per 100	7 per 100 (3 to 15)	(0.37 to 1.94)	(2 RCTs)	LOW ^{b,c,d,g,h}	
treatment discontinuation	8 per 100	7 per 100 (3 to 15)	(0.37 to 1.94)	(2 RCTs)	LOW ^{b,c,d,g,h}			
<p>I2=31%</p> <p>In Shaw et al study the proportion of asian patients was: 26% in the ceritinib arm and 33% in the chemotherapy arm.</p> <p>In Shaw et al. study no information was given about the number of patients lost to follow-up. This was an open-label study but the independent review committee assessed PFS was a secondary endpoint. More patients who received alectinib had ECOG ps 0/1 (91.7% vs 85.7% and no CNS metastasis (34.7% vs 25.7%).</p> <p>In Novello et al. study, no information was given about the number of patients lost to follow-up. Baseline characteristics were balanced, with the exception of white patients (70% in the ceritinib arm and 59% in the chemotherapy arm) and ex-smokers (34% in the ceritinib arm and 44% in the chemotherapy arm). This was an open label study but PFS and ORR were assessed by the masked independent review committee</p> <p>OS data were immature</p> <p>In Novello et al study 70.6% of patients crossed over from chemotherapy to alectinib after progression. In Shaw et al study 69% of patients crossed over from chemotherapy to ceritinib after disease progression</p> <p>Low number of events</p> <p>High risk of performance and/or detection bias</p> <p>I2=89%</p>								

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	
	Risk with chemotherapy	Risk with (Q9)ceritinib or alectinib						
	Progression free survival	Study population 73 per 100	44 per 100 (36 to 54)		HR 0.45 (0.34 to 0.59)	338 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,c,d}	
	Overall survival	Study population 38 per 100	37 per 100 (28 to 49)		HR 0.98 (0.68 to 1.42)	338 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c,d,e,f}	
	Objective response rate	Study population 6 per 100	40 per 100 (20 to 79)		RR 6.75 (3.42 to 13.32)	338 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c,d,g,h}	
	Nausea Grade 3	Study population 5 per 100	5 per 100 (2 to 12)		RR 0.96 (0.43 to 2.16)	335 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d,g,h,i}	
	GGT increased - ceritinib	Study population 0 per 100	0 per 100 (0 to 0)		RR 42.37 (2.59 to 691.67)	231 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{b,d,g}	
	AE leading to	Study population			RR 0.85	291	⊕⊕○○	

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="566 284 763 368">treatment discontinuation</td> <td data-bbox="763 284 936 368">8 per 100</td> <td data-bbox="936 284 1120 368">7 per 100 (3 to 15)</td> <td data-bbox="1120 284 1227 368">(0.37 to 1.94)</td> <td data-bbox="1227 284 1368 368">(2 RCTs)</td> <td data-bbox="1368 284 1675 368">LOW^{b,c,d,g,h}</td> </tr> </table>	treatment discontinuation	8 per 100	7 per 100 (3 to 15)	(0.37 to 1.94)	(2 RCTs)	LOW ^{b,c,d,g,h}	
treatment discontinuation	8 per 100	7 per 100 (3 to 15)	(0.37 to 1.94)	(2 RCTs)	LOW ^{b,c,d,g,h}			
<p>I2=31%</p> <p>In Shaw et al study the proportion of asian patients was: 26% in the ceritinib arm and 33% in the chemotherapy arm.</p> <p>In Shaw et al. study no information was given about the number of patients lost to follow-up. This was an open-label study but the independent review committee assessed PFS was a secondary endpoint. More patients who received alectinib had ECOG ps 0/1 (91.7% vs 85.7% and no CNS metastasis (34.7% vs 25.7%).</p> <p>In Novello et al. study, no information was given about the number of patients lost to follow-up. Baseline characteristics were balanced, with the exception of white patients (70% in the ceritinib arm and 59% in the chemotherapy arm) and ex-smokers (34% in the ceritinib arm and 44% in the chemotherapy arm). This was an open label study but PFS and ORR were assessed by the masked independent review committee</p> <p>OS data were immature</p> <p>In Novello et al study 70.6% of patients crossed over from chemotherapy to alectinib after progression. In Shaw et al study 69% of patients crossed over from chemotherapy to ceritinib after disease progression</p> <p>Low number of events</p> <p>High risk of performance and/or detection bias</p> <p>I2=89%</p>								

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	<p>La certezza nelle prove è stata giudicata BASSA per rischio di performance e detection bias, indirectness e imprecisione delle stime</p>	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante <input checked="" type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante		

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento.

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No		

<input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	NO	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		V a r i a	No n so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		V a r i a	No n so

GIUDIZI								
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so	
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso	
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità				
BILANCI O DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so	
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so	
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so	

FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
-------------	----	------------------	---------------------	----	--	-------	-----------

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento X
---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamento di ALK in progressione a una terapia con crizotinib, un trattamento con ceritinib o alectinib dovrebbe essere considerata come opzione terapeutica di prima scelta .

QUESITO 17**Author(s):** IDS**Date:** September 2019**Question:** (Q6) a first line therapy with crizotinib compared to chemotherapy in patients with advanced NSCLC with ROS1 rearrangements**Setting:** inpatients**Bibliography:** Shaw AT et al N Engl J Med 2014; 371:1963-71;

Mazières J et al J Clin Oncol 2015; 33:992-9

Shaw A: T. et al Annals of Oncology 30: 1121–1126, 2019;

Landi L. et al. Clin Cancer Res Published OnlineFirst August 15, 2019.

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	(Q6)a first line therapy with crizotinib	chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Progression free survival - Landi L. et al (METROS)

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	14/26 (53.8%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	---------------	---	---	---	------------------	----------

Progression-free survival - Shaw A.T. et al - not reported

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------

Progression-free survival - Mazières J. et al.

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^c	not serious	none	17/30 (56.7%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	---------------	---	---	---	------------------	----------

Overall survival - Landi L et al (METROS)

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	10/26 (38.5%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	---------------	---	---	---	------------------	----------

Overall survival - Shaw A.T. et al 2019

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^c	not serious	none	26/53 (49.1%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	---------------	---	---	---	------------------	----------

Overall survival - Mazières J. et al. - not reported

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------

Objective response rate - Shaw A.T. et al 2019 (assessed with: RECIST)

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^c	not serious	strong association	36/50 (72.0%)	-	-	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	--------------------	---------------	---	---	---	-------------	----------

Objective response rate - Landi L et al (METROS)

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	strong association	17/26 (65.4%)	-	-	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	--------------------	---------------	---	---	---	-------------	----------

Objective response rate - Mazières J. et al

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^c	not serious	very strong association	24/30 (80.0%)	-	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------------------	---------------	---	---	---	------------------	----------

Quality of life - Landi L. et al. (METROS) - not reported

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------

Quality of life - Shaw A.T. et al - not reported

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------

Quality of life - Mazières J. et al. - not reported

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------

Diarrhea/Nausea/Constipation grade >=3 - Landi L. et al (METROS)

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	2/26 (7.7%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	-------------	---	---	---	------------------	----------

Diarrhea/Nausea/Constipation grade ≥ 3 - Shaw A.T. et al 2019

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^c	not serious	none	1/53 (1.9%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	----------------	---	---	---	------------------	----------

Neutropenia grade ≥ 3 - Landi L. et al. (METROS)

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	1/26 (3.8%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	----------------	---	---	---	------------------	----------

Neutropenia grade ≥ 3 - Shaw A.T. et al 2019

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^c	not serious	none	5/53 (9.4%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	----------------	---	---	---	------------------	----------

Peripheral edema grade ≥ 3 - Landi L. et al. (METROS)

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	1/26 (3.8%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	----------------	---	---	---	------------------	----------

Peripheral edema grade ≥ 3 - Shaw A.T. et al.

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^c	not serious	none	0/50 (0.0%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	----------------	---	---	---	------------------	----------

Toxicity grade ≥ 3 - Mazières J. et al

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^c	not serious	none	Authors stated that 2Because of the retrospective nature of our study, we were only able to collect information on grade 4 or 5 toxicities. In our series, no patients experienced a grade 4 or 5 adverse effect. One patient experienced a grade 3 liver toxicity, leading to temporary withdrawal of crizotinib and dose reduction."				⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	--	--	--	--	------------------	----------

CI: Confidence interval

Explanations

- a. The quality of these studies was assessed by the NICE checklist. Shaw et al and Landi L. et al studies obtained a score of 8/8 and Maizieres et al. a score of 7/8 because of its retrospective nature. In both studies there was not information about the outcomes stratification
- b. 76% of the METROS study population received one prior line of therapy
- c. In Shaw A.T et al most of patients (89%) had received at least one previous line of standard therapy for advanced NSCLC and 42% of patients were Asian. In Mazières J et al. most of patients (80.7%) were stage IV and only one patient did not received a previous chemotherapy line

QUESITO 17: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di *ROS1*, un trattamento di prima linea con crizotinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

POPOLAZIONE:	pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di <i>ROS1</i>
INTERVENTO:	inibitore tirosino-chinasico di ROS1 Crizotinib
CONFRONTO:	chemioterapia
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza libera da progressione; sopravvivenza globale; tasso di risposte obiettive; qualità di vita; diarrea/nausea di grado superiore o uguale a 3; neutropenia di grado superiore o uguale a 3; edema periferico di grado superiore o uguale a 3; tossicità di grado superiore o uguale a 3
SETTING:	ambulatoriali
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	Studi prospettici di fase 2 non randomizzati hanno valutato il profilo di attività e di tollerabilità dell'inibitore tirosino-chinasico di ROS1 Crizotinib nei pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti del gene ROS1.
CONFLITTI DI INTERESSE	

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with chemotherapy	Risk with (Q6) a first line therapy with crizotinib					
	Progression free survival - Landi L. et al (METROS)	Study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	26 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
	Progression-free survival - Shaw A.T. et al - not reported	-	-	-	-	-	

	Progression-free survival - Mazières J. et al.	Study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	30 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	
	Overall survival - Landi L et al (METROS)	Study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	26 (□ observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
	Overall survival - Shaw A.T. et al 2019	Study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	53 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	
	Overall survival - Mazières J. et al. - not reported	-	-	-	-	-	
	Objective response rate - Shaw A.T. et al 2019 (ORR) assessed with: RECIST	Study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	50 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c}	
	Objective response rate - Landi L et al (METROS)	Study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	26 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
	Objective response rate -	Study population		not	30	⊕⊕⊕○	

Mazières J. et al	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	estimable	(1 observational study)	MODERATE ^{a,c}	
Quality of life - Landi L. et al. (METROS) - not reported	-	-	-	-	-	
Quality of life - Shaw A.T. et al - not reported	-	-	-	-	-	
Quality of life - Mazières J. et al. - not reported	-	-	-	-	-	
Diarrhea/Nausea/Constipation grade ≥ 3 - Landi L. et al (METROS)	Study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	26 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
Diarrhea/Nausea/Constipation grade ≥ 3 - Shaw A.T. et al 2019	Study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	53 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	
Neutropenia grade ≥ 3 - Landi L. et al. (METROS)	Study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	26 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
Neutropenia grade ≥ 3 - Shaw A.T. et al 2019	Study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	53 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	

	Peripheral edema grade >=3 - Landi L. et al. (METROS)	Study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	26 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
	Peripheral edema grade >=3 - Shaw A.T. et al.	Study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	50 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	
	Toxicity grade >=3 - Mazières J. et al	Authors stated that "Because of the retrospective nature of our study, we were only able to collect information on grade 4 or 5 toxicities. In our series, no patients experienced a grade 4 or 5 adverse effect. One patient experienced a grade 3 liver toxicity, leading to temporary withdrawal of crizotinib and dose reduction."		-	(1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	
<p>The quality of these studies was assessed by the NICE checklist. Shaw et al and Landi L. et al studies obtained a score of 8/8 and Maizieres et al. a score of 7/8 because of its retrospective nature. In both studies there was not information about the outcomes stratification</p> <p>76% of the METROS study population received one prior line of therapy</p> <p>In Shaw A.T et al most of patients (89%) had received at least one previous line of standard therapy for advanced NSCLC and 42% of patients were Asian. In Mazières J et al. most of patients (80.7%) were stage IV and only one patient did not received a previous chemotherapy line</p>							

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	
		Risk with chemotherapy	Risk with (Q6)a first line therapy with crizotinib					
	Progression free survival - Landi L. et al (METROS)	□ study population	0 per 1.000	not estimable	26 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}		
	Progression-free survival - Shaw A.T. et al - not reported	-	-	-	-	-		
	Progression-free survival - Mazières J. et al.	Study population	0 per 1.000	not estimable	30 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}		
	Overall survival - Landi L et al (METROS)	Study population	0 per 1.000	not estimable	26 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}		
	Overall survival - Shaw A.T. et al 2019	Study population	0 per	not estimable	53 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}		

			1.000 (0 to 0)				
Overall survival - Mazières J. et al. - not reported	-	-	-	-	-		
Objective response rate - Shaw A.T. et al 2019 (ORR) assessed with: RECIST	Study population			not estimable	50 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)					
Objective response rate - Landi L et al (METROS)	Study population			not estimable	26 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)					
Objective response rate - Mazières J. et al	Study population			not estimable	30 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,c}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)					
Quality of life - Landi L. et al. (METROS) - not reported	-	-	-	-	-		
Quality of life - Shaw A.T. et al - not reported	-	-	-	-	-		
Quality of life - Mazières J. et al. - not reported	-	-	-	-	-		
Diarrhea/Nausea/Constipation grade >=3 - Landi L. et al (METROS)	Study population			not estimable	26 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
	0 per 1.000	0 per					

		1.000 (0 to 0)		study)		
Diarrhea/Nausea/Constipation grade ≥ 3 - Shaw A.T. et al 2019	Study population		not estimable	53 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Neutropenia grade ≥ 3 - Landi L. et al. (METROS)	Study population		not estimable	26 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Neutropenia grade ≥ 3 - Shaw A.T. et al 2019	Study population		not estimable	53 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Peripheral edema grade ≥ 3 - Landi L. et al. (METROS)	Study population		not estimable	26 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Peripheral edema grade ≥ 3 - Shaw A.T. et al.	Study population		not estimable	50 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Toxicity grade ≥ 3 - Mazières J. et al	Authors stated that 2Because of the retrospective nature of our study, we were only able to		-	(1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	

	<p>collect information on grade 4 or 5 toxicities. In our series, no patients experienced a grade 4 or 5 adverse effect. One patient experienced a grade 3 liver toxicity, leading to temporary withdrawal of crizotinib and dose reduction."</p> <p>The quality of these studies was assessed by the NICE checklist. Shaw et al and Landi L. et al studies obtained a score of 8/8 and Maizieres et al. a score of 7/8 because of its retrospective nature. In both studies there was not information about the outcomes stratification</p> <p>76% of the METROS study population received one prior line of therapy</p> <p>In Shaw A.T et al most of patients (89%) had received at least one previous line of standard therapy for advanced NSCLC and 42% of patients were Asian. In Mazières J et al. most of patients (80.7%) were stage IV and only one patient did not received a previous chemotherapy line</p>	
<p>Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p><input checked="" type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso</p>	<p>La certezza delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per rischio di bias e indirectness</p>	

Valori		
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante <input checked="" type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante		
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento.
Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto		

<input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		V a r i a	No n so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		V a r i a	No n so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		V a r i a	No n so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Ne s s u n o s t u d i o i n c l u s o
VALORI	Importante o incertezza o variabilità	Probabilmente importante o incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			

GIUDIZI								
BILANCI O DEGLI EFFETTI	A favor e del confr onto	Probabil mente a favore del confron to	Non è favorev ole né al confron to né all'inter vento	Probabil mente a favore dell'inte rvento	A favore dell'inte rvento	V a r i a	Non so	
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so	
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so	
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so	

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento X
---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di *ROS1*, un trattamento di prima linea con crizotinib dovrebbe essere considerata come opzione terapeutica di prima scelta .







QUESITO 18

Autore/i: MC

Domanda: Un trattamento di prima linea con dabrafenib in combinazione con trametinib rispetto a sola chemioterapia in pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con mutazione BRAF-V600

Setting: inpatients

Bibliografia: *Lancet Oncol* 2017; 18: 1307–16

Certainty assessment							Impatto	Certainty	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Overall Survival (follow up: mediana 15.9 mesi; valutato con: dalla data della prima dose di trattamenti alla morte per ogni causa)									
1 ¹	studi osservazionali	molto serio ^a	non importante	serio ^b	molto serio ^c	nessuno	17 pazienti su 36 (47%) sono deceduti	 MOLTO BASSA	CRITICO
Progression free survival (follow up: mediana 15.9 mesi; valutato con: dalla data della prima dose di trattamento alla progressione di malattia o morte)									
1 ¹	studi osservazionali	molto serio ^a	non importante	serio ^b	molto serio ^c	nessuno	24 su 36 (67%) pazienti sono andati incontro a progressione di malattia o morte al tempo delle analisi. La mediana di PFS, valutata dagli investigatori, è risultata essere di 10.9 mesi (95% CI 7.0–16.6), e la PFS a 6 mesi è risultata essere del 72%	 MOLTO BASSA	CRITICO
Response rate (follow up: mediana 15.9 mesi)									
1 ¹	studi osservazionali	molto serio ^a	non importante	serio ^b	molto serio ^c	nessuno	Ad un follow-up mediano di 15,9 mesi (IQR 7,8–22,0), 23 pazienti hanno ottenuto una risposta, valutata dagli investigatori, al trattamento (64%, 95% IC 46–79), di cui due (6%) hanno ottenuto una risposta completa e 21 (58%) una risposta parziale. Quattro (11%) pazienti avevano una malattia stabile, e in 27 (75%, 95% IC 58–88) hanno raggiunto un controllo della malattia.	 MOLTO BASSA	CRITICO
Qualità della vita - non misurato									
-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Any discontinuation (follow up: mediana 15.9 mesi)									
1 ¹	studi osservazionali	molto serio ^a	non importante	serio ^b	molto serio ^c	nessuno	25 (69%) hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi (8 [22%]), progressione della malattia (14 [39%]), decisione dello sperimentatore (2 [6%]) o decisione del paziente (1 [3%]) Dei 25 pazienti che hanno interrotto il trattamento in studio, nove (36%) hanno continuato a ricevere almeno una terapia successiva, uno (4%) è stato perso al follow-up prima di registrare informazioni sulla successiva terapia antitumorale da seguire, due (8%) hanno ritirato il consenso precludendo la raccolta di ulteriori dati, tre (12%) sono rimasti in follow-up, e dieci (40%) sono morti senza aver ricevuto nessuna successiva terapia antitumorale.	 MOLTO BASSA	IMPORTANTE
Eventi avversi seri grado 3-4 (follow up: mediana 15.9 mesi)									
1 ¹	studi osservazionali	molto serio ^a	non importante	serio ^b	molto serio ^c	nessuno	25 (69%) pazienti hanno avuto almeno un evento avverso di grado 3 o 4, la maggior parte ha avuto episodi febbrili (quattro [11%]), aumento dell'alanina aminotransferasi (quattro [11%]), ipertensione (quattro [11%]) e vomito (tre [8%]).	 MOLTO BASSA	CRITICO
Morti legate al trattamento (follow up: mediana 15.9 mesi)									
1 ¹	studi osservazionali	molto serio ^a	non importante	serio ^b	molto serio ^c	nessuno	Nessuna morte è stata legata al trattamento	 MOLTO BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval

Explanations

- a. E' stata abbassata la certezza nelle prove di due livelli per selection e sponsor bias. La raccolta e l'analisi dei dati è stata eseguita dall'azienda farmaceutica
- b. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per la mancanza del braccio di confronto. Prove derivanti da studio a braccio singolo.
- c. E' stata abbassata la certezza nelle prove di due livelli per imprecisione: 36 pazienti arruolati. OIS non raggiunta

References

1. David Planchard, Egbert F Smit, Harry J M Groen, Julien Mazieres, Benjamin Besse, Åslaug Helland, Vanessa Giannone, Anthony M D'Amelio Jr, Pingkuan Zhang, Bijoyesh Mookerjee, Bruce E Johnson. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*; 2017.

QUESITO 18: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazione BRAF-V600 un trattamento di I linea con dabrafenib in combinazione con trametinib può essere raccomandato (rispetto alla chemioterapia) ?

POPOLAZIONE:	pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con mutazione BRAF-V600
INTERVENTO:	un trattamento di prima linea con dabrafenib in combinazione con trametinib
CONFRONTO:	sola chemioterapia
ESITI PRINCIPALI:	Overall Survival; Progression free survival; Response rate; Qualità della vita; Any discontinuation; Eventi avversi seri grado 3-4; Morti legate al trattamento;
SETTING:	inpatients
PROSPETTIVA:	Popolazione
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE	Astenuti dalla votazione: Dr. Novello

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>Il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) rimane una delle prime cause di decessi per cancro in tutto il mondo. Progressi sono stati fatti nella caratterizzazione dei driver oncogenici delle mutazioni che contribuiscono alla patogenesi molecolare di cancro ai polmoni.</p> <p>Si stima che il gene BRAF sia mutato nel 4% dei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC). Il 50% di questi pazienti ha la mutazione V600E.</p> <p>Le mutazioni di BRAF, considerate dei driver oncogenici alternativi nel NSCLC, portano ad un'attivazione delle vie di segnalazione cellulare a valle della MAP chinasi e sono in genere mutualmente esclusive rispetto alle mutazioni di EGFR e ai riarrangiamenti di ALK e ROS1 e, al contrario di queste, sono più frequenti nei fumatori. (1) Il valore prognostico di BRAF V600E in pazienti con NSCLC rimane ad oggi poco chiaro.</p> <p>Questa mutazione è stata associata a forme tumorali più aggressive. Gli inibitori di BRAF hanno mostrato una certa attività clinica in pazienti trattati con dabrafenib in monoterapia. In uno studio</p>	

preclinico, dabrafenib più trametinib hanno dimostrato di inibire sinergicamente la crescita cellulare nelle mutazioni di BRAF V600E. Clinicamente, l'inibizione di BRAF più MEK ha mostrato una percentuale maggiore di pazienti con melanoma metastatico mutante BRAFV600 che ottengono una risposta globale, sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale rispetto alla monoterapia con inibitore del BRAF. (2)

Come da determina AIFA, Dabrafenib in associazione con trametinib è indicato per il trattamento di pazienti adulti pretrattati affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato positivo alla mutazione BRAF V600

Il ruolo della combinazione dabrafenib-trametinib rimane, però, da valutare come prima linea di trattamento in pazienti con NSCLC e mutazione BRAF V600.

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE								
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 24 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 74 documenti dopo rimozione dei duplicati. Uno studio è stato incluso (1)</p> <p>Lo studio ha arruolato 36 pazienti con NSCLC con mutazione di BRAF V600 non precedentemente trattati.</p> <p>Lo studio è multicentrico internazionale.</p> <p>I pazienti sono stati trattati con dabrafenib orale (150 mg due volte al giorno) più trametinib orale (2 mg una volta al giorno) in cicli continui di 21 giorni fino a progressione di malattia, eventi avversi seri, ritiro del consenso o morte del paziente.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Esiti</th> <th>Impatto</th> <th>Nº dei partecipanti (studi)</th> <th>Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall Survival (OS) valutato con: dalla data della prima</td> <td>17 pazienti su 36 (47%) sono deceduti</td> <td>(1 studio osservazionale)¹</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA^{a,b,c}</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Impatto	Nº dei partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)	Overall Survival (OS) valutato con: dalla data della prima	17 pazienti su 36 (47%) sono deceduti	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	
Esiti	Impatto	Nº dei partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)							
Overall Survival (OS) valutato con: dalla data della prima	17 pazienti su 36 (47%) sono deceduti	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}							

	dose di trattamenti alla morte per ogni causa follow up: mediana 15.9 mesi				
	Progression free survival (PFS) valutato con: dalla data della prima dose di trattamento alla progressione di malattia o morte follow up: mediana 15.9 mesi	24 su 36 (67%) pazienti sono andati incontro a progressione di malattia o morte al tempo delle analisi. La mediana di PFS, valutata dagli investigatori, è risultata essere di 10.9 mesi (95% CI 7.0–16.6), e la PFS a 6 mesi è risultata essere del 72%	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	
	Response rate follow up: mediana 15.9 mesi	Ad un follow-up mediano di 15,9 mesi (IQR 7,8–22,0), 23 pazienti hanno ottenuto una risposta, valutata dagli investigatori, al trattamento (64%, 95% IC 46–79), di cui due (6%) hanno ottenuto una risposta completa e 21 (58%) una risposta parziale. Quattro (11%) pazienti avevano una malattia stabile, e in 27 (75%, 95% IC 58–88) hanno raggiunto un controllo della malattia.	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	
	Qualità della vita - non misurato		-	-	
	Any discontinuation follow up: mediana 15.9 mesi	25 (69%) hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi (8 [22%]), progressione della malattia (14 [39%]), decisione dello sperimentatore (2 [6%]) o decisione del paziente (1 [3%]) Dei 25 pazienti che hanno interrotto il trattamento in studio, nove (36%) hanno continuato a ricevere almeno una terapia successiva, uno (4%) è stato perso al follow-up prima di registrare informazioni sulla successiva terapia antitumorale da seguire, due (8%) hanno ritirato il consenso precludendo la raccolta di ulteriori dati (12%) come dimissioni	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	


	follow-up, e dieci (40%) sono morti senza aver ricevuto nessuna successiva terapia antitumorale.		
Eventi avversi seri grado 3-4 follow up: mediana 15.9 mesi	25 (69%) pazienti hanno avuto almeno un evento avverso di grado 3 o 4, la maggior parte ha avuto episodi febbrili (quattro [11%]), aumento dell'alanina aminotransferasi (quattro [11%]), ipertensione (quattro [11%]) e vomito (tre [8%]).	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}
Morti legate al trattamento follow up: mediana 15.9 mesi	Nessuna morte è stata legata al trattamento	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}
<p>1. David Planchard, Egbert F Smit, Harry J M Groen, Julien Mazieres, Benjamin Besse, Åslaug Helland, Vanessa Giannone, Anthony M D'Amelio Jr, Pingkuan Zhang, Bijoyesh Mookerjee, Bruce E Johnson. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i>; 2017.</p> <p>a. E' stata abbassata la certezza nelle prove di due livelli per selection e sponsor bias. La raccolta e l'analisi dei dati è stata eseguita dall'azienda farmaceutica</p> <p>b. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per la mancanza del braccio di confronto. Prove derivanti da studio a braccio singolo.</p> <p>c. E' stata abbassata la certezza nelle prove di due livelli per imprecisione: 36 pazienti arruolati. OIS non raggiunta</p>			

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE												
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 24 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 74 documenti dopo rimozione dei duplicati. Uno studio è stato incluso (1)</p> <p>Lo studio ha arruolato 36 pazienti con NSCLC con mutazione di BRAF V600 non precedentemente trattati.</p> <p>Lo studio è multicentrico internazionale.</p> <p>I pazienti sono stati trattati con dabrafenib orale (150 mg due volte al giorno) più trametinib orale (2 mg una volta al giorno) in cicli continui di 21 giorni fino a progressione di malattia, eventi avversi seri, ritiro del consenso o morte del paziente.</p> <table border="1" data-bbox="577 863 1458 1358"> <thead> <tr> <th data-bbox="577 863 768 959">Esiti</th> <th data-bbox="768 863 1158 959">Impatto</th> <th data-bbox="1158 863 1319 959">N° dei partecipanti (studi)</th> <th data-bbox="1319 863 1458 959">Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="577 959 768 1203">Overall Survival (OS) valutato con: dalla data della prima dose di trattamenti alla morte per ogni causa follow up: mediana 15.9 mesi</td> <td data-bbox="768 959 1158 1203">17 pazienti su 36 (47%) sono deceduti</td> <td data-bbox="1158 959 1319 1203">(1 studio osservazionale)¹</td> <td data-bbox="1319 959 1458 1203">⊕○○○ MOLTO BASSA^{a,b,c}</td> </tr> <tr> <td data-bbox="577 1203 768 1358">Progression free survival (PFS) valutato con: dalla data della prima dose di trattamento alla progressione di</td> <td data-bbox="768 1203 1158 1358">24 su 36 (67%) pazienti sono andati incontro a progressione di malattia o morte al tempo delle analisi. La mediana di PFS, valutata dagli investigatori, è risultata essere di 10.9 mesi (95% CI 7.0–16.6), e la PFS a 6 mesi è risultata essere del 72%</td> <td data-bbox="1158 1203 1319 1358">(1 studio osservazionale)¹</td> <td data-bbox="1319 1203 1458 1358">⊕○○○ MOLTO BASSA^{a,b,c}</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Impatto	N° dei partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)	Overall Survival (OS) valutato con: dalla data della prima dose di trattamenti alla morte per ogni causa follow up: mediana 15.9 mesi	17 pazienti su 36 (47%) sono deceduti	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	Progression free survival (PFS) valutato con: dalla data della prima dose di trattamento alla progressione di	24 su 36 (67%) pazienti sono andati incontro a progressione di malattia o morte al tempo delle analisi. La mediana di PFS, valutata dagli investigatori, è risultata essere di 10.9 mesi (95% CI 7.0–16.6), e la PFS a 6 mesi è risultata essere del 72%	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	
Esiti	Impatto	N° dei partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)											
Overall Survival (OS) valutato con: dalla data della prima dose di trattamenti alla morte per ogni causa follow up: mediana 15.9 mesi	17 pazienti su 36 (47%) sono deceduti	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}											
Progression free survival (PFS) valutato con: dalla data della prima dose di trattamento alla progressione di	24 su 36 (67%) pazienti sono andati incontro a progressione di malattia o morte al tempo delle analisi. La mediana di PFS, valutata dagli investigatori, è risultata essere di 10.9 mesi (95% CI 7.0–16.6), e la PFS a 6 mesi è risultata essere del 72%	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}											

	malattia o morte follow up: mediana 15.9 mesi			
	Response rate follow up: mediana 15.9 mesi	Ad un follow-up mediano di 15,9 mesi (IQR 7,8–22,0), 23 pazienti hanno ottenuto una risposta, valutata dagli investigatori, al trattamento (64%, 95% IC 46–79), di cui due (6%) hanno ottenuto una risposta completa e 21 (58%) una risposta parziale. Quattro (11%) pazienti avevano una malattia stabile, e in 27 (75%, 95% IC 58–88) hanno raggiunto un controllo della malattia.	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}
	Qualità della vita - non misurato		-	-
	Any discontinuation follow up: mediana 15.9 mesi	25 (69%) hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi (8 [22%]), progressione della malattia (14 [39%]), decisione dello sperimentatore (2 [6%]) o decisione del paziente (1 [3%]) Dei 25 pazienti che hanno interrotto il trattamento in studio, nove (36%) hanno continuato a ricevere almeno una terapia successiva, uno (4%) è stato perso al follow-up prima di registrare informazioni sulla successiva terapia antitumorale da seguire, due (8%) hanno ritirato il consenso precludendo la raccolta di ulteriori dati, tre (12%) sono rimasti in follow-up, e dieci (40%) sono morti senza aver ricevuto nessuna successiva terapia antitumorale.	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}
	Eventi avversi seri grado 3-4 follow up: mediana 15.9 mesi	25 (69%) pazienti hanno avuto almeno un evento avverso di grado 3 o 4, la maggior parte ha avuto episodi febbrili (quattro [11%]), aumento dell'alanina aminotransferasi (quattro [11%]), ipertensione (quattro [11%]) e vomito (tre [8%]).	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}

	Morti legate al trattamento follow up: mediana 15.9 mesi	Nessuna morte è stata legata al trattamento	(1 studio osservazionale) ¹	 MOLTO BASSA ^{a,b,c}
<p>2. David Planchard, Egbert F Smit, Harry J M Groen, Julien Mazieres, Benjamin Besse, Åslaug Helland, Vanessa Giannone, Anthony M D'Amelio Jr, Pingkuan Zhang, Bijoyesh Mookerjee, Bruce E Johnson. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol; 2017.</p> <p>d. E' stata abbassata la certezza nelle prove di due livelli per selection e sponsor bias. La raccolta e l'analisi dei dati è stata eseguita dall'azienda farmaceutica</p> <p>e. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per la mancanza del braccio di confronto. Prove derivanti da studio a braccio singolo.</p> <p>f. E' stata abbassata la certezza nelle prove di due livelli per imprecisione: 36 pazienti arruolati. OIS non raggiunta</p>				
<h3>Qualità delle prove</h3> <p>Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?</p>				
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE		CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<input checked="" type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	La certezza nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per rischi di bias, imprecisione dovuto al sample size molto piccolo e non diretta applicabilità dei risultati a causa della mancanza del braccio di confronto.		Sottogruppo molecolare raro di NSCLC. Non sarà verosimilmente disponibile studio randomizzato con braccio di controllo.	

Valori		
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna prova trovata	
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		
Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità	Nessuna prova trovata	

<input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Nessuna prova trovata	
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Nessuna prova trovata	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLE	NO	Probabil	Probabil mente si	Si		V a	No n

GIUDIZI							
MA		mente no				r i a	so
EFFETTI DESIDER ABILI	Irrile vanti	Piccoli	Moderat i	Grandi		V a r i a	No n so
EFFETTI INDESIDE RABILI	Gran di	Moderati	Piccoli	Irrilevan ti		V a r i a	No n so
QUALITA ' DELLE PROVE	Molt o bassa	Bassa	Moderat a	Alta			Ne ssu no stu dio incl us o
VALORI	Impo rtant e incer tezza o varia bilità	Probabil mente importan te incertez za o variabilit à	Probabil mente nessuna importan te incertez za o variabilit à	Nessuna importan te incertez za o variabilit à			
BILANCI O DEGLI EFFETTI	A favor e del confr onto	Probabil mente a favore del confront	Non è favorevo le né al confr onto né	Probabil mente a favore dell'inte rvento	A favore dell'inte rvento	V a r i a	Non so

GIUDIZI

		o	all'intervento				
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento o	Raccomandazione condizionata contro l'intervento o	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento X	Raccomandazione forte a favore dell'intervento o
--	---	---	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

In pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con mutazione BRAF-V600 un trattamento di prima linea con dabrafenib in combinazione con trametinib verso sola chemioterapia può essere preso in considerazione come opzione di prima scelta

(votazione bilancio beneficio/danno: favore intervento 4; probabilmente favore intervento 3; non so 1

Votazione forza della raccomandazione: positiva forte 3; positiva debole 5)

QUESITO 19**Author(s):** MC**Date:** September 2019**Question:** Un trattamento di prima linea con pembrolizumab compared to alla chemioterapia in pazienti affetti da NSCLC metastatico, con espressione di PDL1 \geq 50%, senza mutazione attivante l'EGFR o riarrangiamento di ALK e con buon performance status (0-1)**Setting:** inpatients**Bibliography:** Reck M. et al. N Eng J Med 2016; 375 1823-33

Reck M. et al. Journal of Clinical Oncology vol.37 Issue 7: 537-546

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	un trattamento di prima linea con pembrolizumab	alla chemioterapia	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Overall survival (follow up: median 25.2 months)

1	randomised trials	not serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	none	73/154 (47.4%)	96/151 (63.6%)	HR 0.49 (0.34 to 0.69)	25 fewer per 100 (from 35 fewer to 13 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	----------------------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	--	--------------	----------

Progression free survival (follow up: median 11.2 months)

1	randomised trials	not serious ^{a,c}	not serious	not serious	not serious	none	63/154 (40.9%)	126/151 (83.4%)	HR 0.50 (0.37 to 0.68)	24 fewer per 100 (from 35 fewer to 13 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	----------------------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	-----------------	----------------------------------	--	--------------	----------

Objective response rate (follow up: median 11.2 months)

1	randomised trials	not serious ^{a,c}	not serious	not serious	not serious	none	69/154 (44.8%)	42/151 (27.8%)	RR 1.61 (1.18 to 2.20)	17 more per 100 (from 5 more to 33 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	----------------------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	----------------	------------------------	--	--------------	----------

Any grade 3-5 AEs (follow up: median 25.2 months)

1	randomised trials	serious ^{a,d}	not serious	not serious	not serious	none	48/154 (31.2%)	80/150 (53.3%)	RR 0.58 (0.44 to 0.77)	22 fewer per 100 (from 30 fewer to 12 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	------------------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	----------------	------------------------	--	------------------	----------

Discontinuation rate of any treatment component

1	randomised trials	serious ^{a,d}	not serious	not serious	not serious	none	80/154 (51.9%) ^e	106/151 (70.2%) ^f	RR 0.74 (0.61 to 0.89)	18 fewer per 100 (from 27 fewer to 8 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	------------------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------------------	------------------------------	------------------------	---	------------------	----------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Unclear risk of selection and attrition bias due to the lack of information
- b. As per protocol, 82 patients randomized to CHT arm crossed over to a pembrolizumab treatment after disease progression. We reported the adjusted HR for the adjusted OS for treatment crossover
- c. This was an open label trial, there was a blinded, independent, central radiologic review
- d. High risk of performance and detection bias
- e. discontinuation reasons: 51 disease progression, 17 AE, 6 died, 4 patient withdrawal, 1 physician decision, 1 complete response
- f. Discontinuation reasons: 69 disease progression, 16 AEs, 9 died, 5 patient withdrawal, 7 physician

QUESITO 19: Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con espressione di PDL1 \geq 50%, senza mutazioni attivanti il gene di *EGFR* o riarrangiamenti di *ALK*, e con buon *performance status* (0-1), un trattamento di prima linea con pembrolizumab è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

POPOLAZIONE:	pazienti affetti da NSCLC metastatico, con espressione di PDL1 \geq 50%, senza mutazioni attivanti il gene di <i>EGFR</i> o riarrangiamenti di <i>ALK</i> , e con buon <i>performance status</i> (0-1)
INTERVENTO:	Pembrolizumab
CONFRONTO:	chemioterapia a base di platino
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza libera da progressione; sopravvivenza globale; tasso di risposte obiettive; tossicità di grado superiore o uguale a 3; Tasso di Interruzione del trattamento correlato ad eventi avversi
SETTING:	ambulatoriali
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	Uno studio randomizzato di fase 3 ha confrontato pembrolizumab versus chemioterapia a base di platino nella prima linea di trattamento dei pazienti affetti da NSCLC metastatico con espressione di PDL1 \geq 50%, senza mutazioni attivanti il gene di <i>EGFR</i> o riarrangiamenti di <i>ALK</i> , e con buon <i>performance status</i> (0-1).
CONFLITTI DI INTERESSE	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia		

<input type="radio"/> Non so																																																								
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?																																																								
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE			CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																																				
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with alla chemioterapia</th> <th>Risk with un trattamento di prima linea con pembrolizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall survival follow up: median 25.2 months</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.49 (0.34 to 0.69)</td> <td rowspan="2">305 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>64 per 100</td> <td>39 per 100 (29 to 50)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Progression free survival follow up: median 11.2 months</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.50 (0.37 to 0.68)</td> <td rowspan="2">305 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH^{a,c}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>83 per 100</td> <td>59 per 100 (49 to 71)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Objective response rate follow up: median 11.2 months</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 1.61 (1.18 to 2.20)</td> <td rowspan="2">305 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH^{a,c}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>28 per 100</td> <td>45 per 100 (33 to 61)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Any grade 3-5 AEs follow up: median 25.2 months</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.58 (0.44 to 0.77)</td> <td rowspan="2">304 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{a,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>53 per 100</td> <td>31 per 100 (23 to 41)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Discontinuation rate of any treatment component</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.74 (0.61 to 0.89)</td> <td rowspan="2">305 (1 RCT)^{e,f}</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{a,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>70 per 100^e</td> <td>52 per 100 (43 to 62)^f</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with alla chemioterapia	Risk with un trattamento di prima linea con pembrolizumab	Overall survival follow up: median 25.2 months	Study population		HR 0.49 (0.34 to 0.69)	305 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b}		64 per 100	39 per 100 (29 to 50)	Progression free survival follow up: median 11.2 months	Study population		HR 0.50 (0.37 to 0.68)	305 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,c}		83 per 100	59 per 100 (49 to 71)	Objective response rate follow up: median 11.2 months	Study population		RR 1.61 (1.18 to 2.20)	305 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,c}		28 per 100	45 per 100 (33 to 61)	Any grade 3-5 AEs follow up: median 25.2 months	Study population		RR 0.58 (0.44 to 0.77)	304 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}		53 per 100	31 per 100 (23 to 41)	Discontinuation rate of any treatment component	Study population		RR 0.74 (0.61 to 0.89)	305 (1 RCT) ^{e,f}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}		70 per 100 ^e	52 per 100 (43 to 62) ^f	
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																														
	Risk with alla chemioterapia	Risk with un trattamento di prima linea con pembrolizumab																																																						
Overall survival follow up: median 25.2 months	Study population		HR 0.49 (0.34 to 0.69)	305 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b}																																																			
	64 per 100	39 per 100 (29 to 50)																																																						
Progression free survival follow up: median 11.2 months	Study population		HR 0.50 (0.37 to 0.68)	305 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,c}																																																			
	83 per 100	59 per 100 (49 to 71)																																																						
Objective response rate follow up: median 11.2 months	Study population		RR 1.61 (1.18 to 2.20)	305 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,c}																																																			
	28 per 100	45 per 100 (33 to 61)																																																						
Any grade 3-5 AEs follow up: median 25.2 months	Study population		RR 0.58 (0.44 to 0.77)	304 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}																																																			
	53 per 100	31 per 100 (23 to 41)																																																						
Discontinuation rate of any treatment component	Study population		RR 0.74 (0.61 to 0.89)	305 (1 RCT) ^{e,f}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}																																																			
	70 per 100 ^e	52 per 100 (43 to 62) ^f																																																						

	<p>Unclear risk of selection and attrition bias due to the lack of information</p> <p>As per protocol, 82 patients randomized to CHT arm crossed over to a pembrolizumab treatment after disease progression. We reported the adjusted HR for the adjusted OS for treatment crossover</p> <p>This was an open label trial, there was a blinded, independent, central radiologic review</p> <p>High risk of performance and detection bias</p> <p>Discontinuation reasons: 69 disease progression, 16 AEs, 9 died, 5 patient withdrawal, 7 physician decision, 29 completed treatment</p> <p>discontinuation reasons: 51 disease progression, 17 AE, 6 died, 4 patient withdrawal, 1 physician decision, 1 complete response</p>	
--	---	--

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																										
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with alla chemioterapia</th> <th>Risk with un trattamento di prima linea con pembrolizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall survival follow up: median 25.2 months</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.49 (0.34 to 0.69)</td> <td rowspan="2">305 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>64 per 100</td> <td>39 per 100 (29 to 50)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Progression free survival follow up: median</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.50 (0.37 to 0.68)</td> <td rowspan="2">305 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH^{a,c}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>83 per 100</td> <td>59 per 100</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with alla chemioterapia	Risk with un trattamento di prima linea con pembrolizumab	Overall survival follow up: median 25.2 months	Study population		HR 0.49 (0.34 to 0.69)	305 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b}		64 per 100	39 per 100 (29 to 50)	Progression free survival follow up: median	Study population		HR 0.50 (0.37 to 0.68)	305 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,c}		83 per 100	59 per 100					
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																							
	Risk with alla chemioterapia	Risk with un trattamento di prima linea con pembrolizumab																															
Overall survival follow up: median 25.2 months	Study population		HR 0.49 (0.34 to 0.69)	305 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b}																												
	64 per 100	39 per 100 (29 to 50)																															
Progression free survival follow up: median	Study population		HR 0.50 (0.37 to 0.68)	305 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,c}																												
	83 per 100	59 per 100																															

11.2 months		(49 to 71)				
Objective response rate follow up: median 11.2 months	Study population		RR 1.61 (1.18 to 2.20)	305 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,c}	
	28 per 100	45 per 100 (33 to 61)				
Any grade 3-5 AEs follow up: median 25.2 months	Study population		RR 0.58 (0.44 to 0.77)	304 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}	
	53 per 100	31 per 100 (23 to 41)				
Discontinuation rate of any treatment component	Study population		RR 0.74 (0.61 to 0.89)	305 (1 RCT) ^{e,f}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}	
	70 per 100 ^e	52 per 100 (43 to 62) ^f				
<p>Unclear risk of selection and attrition bias due to the lack of information</p> <p>As per protocol, 82 patients randomized to CHT arm crossed over to a pembrolizumab treatment after disease progression. We reported the adjusted HR for the adjusted OS for treatment crossover</p> <p>This was an open label trial, there was a blinded, independent, central radiologic review</p> <p>High risk of performance and detection bias</p> <p>Discontinuation reasons: 69 disease progression, 16 AEs, 9 died, 5 patient withdrawal, 7 physician decision, 29 completed treatment</p> <p>discontinuation reasons: 51 disease progression, 17 AE, 6 died, 4 patient withdrawal, 1 physician decision, 1 complete response</p>						

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input checked="" type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	La certezza nelle prove è stata giudicata MODERATA per rischio di performance e detection bias	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante		

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento.

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No		

<input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	No n so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	No n so

GIUDIZI								
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so	
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso	
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità				
BILANCI O DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so	
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so	
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so	

FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
-------------	----	------------------	---------------------	----	--	-------	-----------

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento X
---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con espressione di PDL1 \geq 50%, senza mutazioni attivanti il gene di *EGFR* o riarrangiamenti di *ALK*, e con buon *performance status* (0-1), un trattamento di prima linea con pembrolizumab dovrebbe essere considerata come opzione terapeutica di prima scelta .

QUESITO 20

Author(s): MC

Date: September 2019

Question: Un trattamento di prima linea a base di platino, pemetrexed e pembrolizumab, seguito da mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento compared to alla chemioterapia in pazienti affetti da NSCLC a istologia non-squamosa con espressione di PD-L1 <50% in stadio metastatico senza mutazione attivante l'EGFR o riarrangiamento di ALK e con buon performance status (0-1)

Setting: inpatients

Bibliography: Gandhi L. et al. N Engl J Med 2018;378:2078-92.
Langer CL et al. Lancet Oncol 2016; 17: 1497–508

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	un trattamento di prima linea a base di platino, pemetrexed e pembrolizumab , seguito da mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento	alla chemioterapia	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Overall survival

2	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	serious ^{c,d}	not serious	none	112/315 (35.6%)	113/184 (61.4%)	HR 0.61 (0.45 to 0.83)	17 fewer per 100 (from 27 fewer to 7 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	------------------------	-------------	------------------------	-------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	---	-------------	----------

Progression free survival

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	un trattamento di prima linea a base di platino, pemetrexed e pembrolizumab , seguito da mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento	alla chemioterapia	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	not serious ^{a,e}	not serious	serious ^{c,d}	not serious	none	167/315 (53.0%)	149/184 (81.0%)	HR 0.63 (0.50 to 0.80)	16 fewer per 100 (from 25 fewer to 7 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Objective response rate												
2	randomised trials	not serious ^{a,e}	not serious	serious ^{c,d}	not serious	none	136/315 (43.2%)	39/184 (21.2%)	RR 2.16 (1.58 to 2.95)	25 more per 100 (from 12 more to 41 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Grade 3-5 any AEs												
2	randomised trials	serious ^{a,f}	serious ^g	very serious ^{c,d,h}	serious ⁱ	none	295/464 (63.6%)	149/264 (56.4%)	RR 1.06 (0.94 to 1.19)	3 more per 100 (from 3 fewer to 11 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	un trattamento di prima linea a base di platino, pemetrexed e pembrolizumab , seguito da mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento	alla chemioterapia	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	serious ^{a,f}	not serious	very serious ^{c,d,k}	not serious	none	299/470 (63.6%)	209/269 (77.7%)	RR 0.80 (0.73 to 0.88)	16 fewer per 100 (from 21 fewer to 9 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

Discontinuation rate of any treatment component^l

2	randomised trials	serious ^{a,f}	not serious	very serious ^{c,d,k}	not serious	none	299/470 (63.6%)	209/269 (77.7%)	RR 0.80 (0.73 to 0.88)	16 fewer per 100 (from 21 fewer to 9 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	------------------------	-------------	-------------------------------	-------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	---	------------------	----------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- Unclear risk of attrition bias in both studies due to the lack of information
- We decided to downgrade the quality of the evidence by one level for the risk of bias dimension because in both study crossover to pembrolizumab monotherapy was permitted among the patients in the chemotherapy combination group who had verified disease progression
- In Keynote-021 trial, the maintenance treatment consisted of pembrolizumab and optional indefinite pemetrexed
- In KEYNOTE-21 study, subgroups analysis according to tumour proportion score for PD-L1 were not designed and performed. For this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by one level for indirectness
- KEYNOTE-021 trial was an open-label trial but efficacy was based on masked, independent, central radiology review
- High risk of performance and detection bias because KEYNOTE-021 was an open-label trial
- I²=53%
- In KEYNOTE 189 study safety results were showed in the overall population and not according to PD-L1 tumour proportion score

-
- i. We decided to downgrade the quality of the evidence by one level for imprecision because the 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit or appreciable harm
- j. KEYNOTE-021 study: 31 patients discontinued treatment in the Pembrolizumab combination treatment for the following reasons: 17 PD, 6 AEs, 4 patients withdrawal, 3 physician decision, 1 use of excluded medication. 43 patients discontinued treatment in the CHT alone arm for the following reasons: 31 PD, 6 AEs, 3 patients withdrawal, 2 physician decision, 1 use of excluded medication. KEYNOTE 189 study: 268 patients discontinued treatment in the Pembrolizumab combination treatment for the following reasons: 150 radiographic PD, 78 AEs, 16 patients withdrawal, 9 physician decision, 4 new anticancer therapy and 11 clinical progression; 166 patients discontinued treatment in the CHT alone arm for the following reasons: 268 patients discontinued treatment in the Pembrolizumab combination treatment for the following reasons: 119 radiographic PD, 21 AEs, 8 patients withdrawal, 3 physician decision, 2 new anticancer therapy and 13 clinical progression;
- k. in KEYNOTE-189 study information for this outcome were showed in the overall population and not according to PD-L1 tumour proportion score

QUESITO 20: Nei pazienti affetti da NSCLC a istologia non-squamosa con espressione di PD-L1 < 50% in stadio metastatico senza mutazione attivante l'EGFR o riarrangiamento di ALK e con buon performance status (0-1), un trattamento di prima linea a base di platino, pemetrexed e pembrolizumab, seguito da mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento è raccomandato (rispetto alla sola chemioterapia) ?

POPULATION:	pazienti affetti da NSCLC a istologia non-squamosa con espressione di PD-L1 <50% in stadio metastatico senza mutazione attivante l'EGFR o riarrangiamento di ALK e con buon performance status (0-1)
INTERVENTION:	un trattamento di prima linea a base di platino, pemetrexed e pembrolizumab, seguito da mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento
COMPARISON:	alla chemioterapia
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Progression free survival; Objective response rate; Grade 3-5 any AEs; Discontinuation rate of any treatment component;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Assenti alla votazione: Dr. Novello, Dr. Facchinetti, Dr. Passaro, Dr. Rossi, Dr. Trisolini, Dr. Ferrara, Dr. Menis

ASSESSMENT

Problem		
Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Inhibitors of programmed death 1 (PD-1) and its ligand PD-L1 are effective therapies for metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) lacking sensitizing EGFR or ALK mutations. Pembrolizumab (Keytruda, Merck), nivolumab (Opdivo, Bristol-Myers Squibb), and atezolizumab (Tecentriq, Genentech) are approved as second-line therapy. [...] Because patients with advanced NSCLC can undergo rapid clinical deterioration during disease progression, less than one half of patients with advanced NSCLC ever receive second-line therapy.^{1,2} First-line combination regimens that include a PD-1 or PD-L1 inhibitor may maximize the chance of response and lead to prolonged survival. Modulation of the immune response through PD-1 inhibition may be enhanced by the potential immunogenic effects of cytotoxic chemotherapy.</p>	

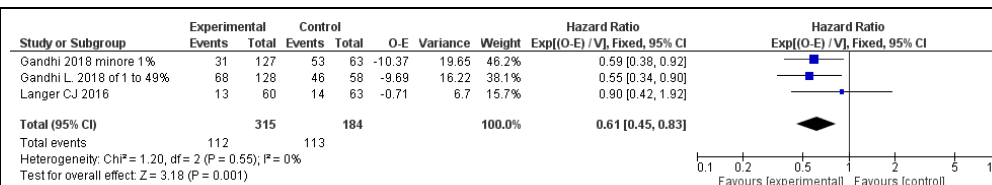
Gandhi L. et al. N Engl J Med 2018;378:2078-92.

Desirable Effects

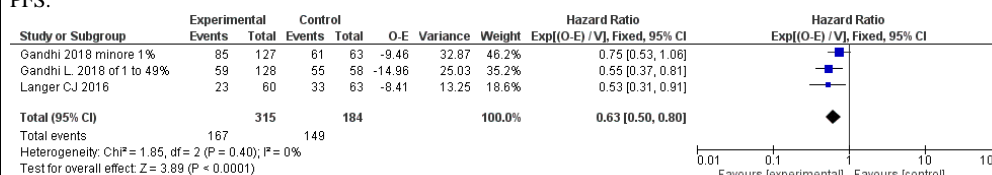
How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate X Large ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	
		Risk with alla chemioterapia	Risk with un trattamento di prima linea a base di platino, pemetrexed e pembrolizumab, seguito da mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento					
	Overall survival	Study population		HR 0.61 (0.45 to 0.83)	499 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c,d}		
		61 per 100	44 per 100 (35 to 55)					
	Progression free survival	Study population		HR 0.63 (0.50 to 0.80)	499 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,c,d,e}		
		81 per 100	65 per 100 (56 to 73)					
	Objective response rate	Study population		RR 2.16 (1.58 to 2.95)	499 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,c,d,e}		
	21 per 100	46 per 100 (33 to 63)						
Grade 3-5 any AEs	Study population		RR 1.06 (0.94 to 1.19)	728 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,d,f,g,h,i}			
	56 per 100	60 per 100 (53 to 67)						
Discontinuation	Study population		RR 0.80	739	⊕○○○			

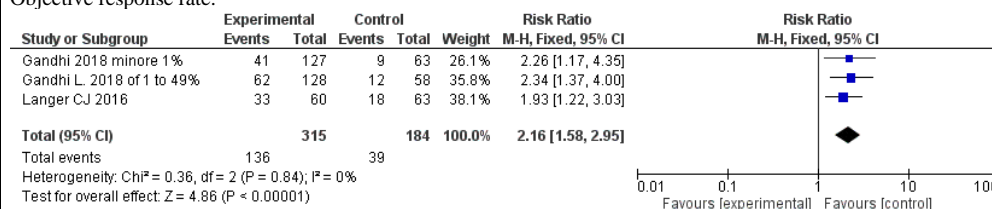
	rate of any treatment component	78 per 100	62 per 100 (57 to 68)	(0.73 to 0.88)	(2 RCTs)	VERY LOW ^{a,c,d,i,k}	
<p>a. Unclear risk of attrition bias in both studies due to the lack of information</p> <p>b. We decided to downgrade the quality of the evidence by one level for the risk of bias dimension because in both study crossover to pembrolizumab monotherapy was permitted among the patients in the chemotherapy combination group who had verified disease progression</p> <p>c. In Keynote-021 trial, the maintenance treatment consisted of pembrolizumab and optional indefinite pemetrexed</p> <p>d. In KEYNOTE-21 study, subgroups analysis according to tumour proportion score for PD-L1 were not designed and performed. For this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by one level for indirectness dimension</p> <p>e. KEYNOTE-021 trial was an open-label trial but efficacy was based on masked, independent, central radiology review</p> <p>f. We decided to downgrade the quality of the evidence by one level for imprecision because the 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit or appreciable harm</p> <p>g. I²=53%</p> <p>h. In KEYNOTE 189 study safety results were showed in the overall population and not according to PD-L1 tumour proportion score</p> <p>i. High risk of performance and detection bias because KEYNOTE-021 was an open-label trial</p> <p>j. KEYNOTE-021 study: 31 patients discontinued treatment in the Pembrolizumab combination treatment for the following reasons: 17 PD, 6 AEs, 4 patients withdrawal, 3 physician decision, 1 use of excluded medication. 43 patients discontinued treatment in the CHT alone arm for the following reasons: 31 PD, 6 AEs, 3 patients withdrawal, 2 physician decision, 1 use of excluded medication. KEYNOTE 189 study: 268 patients discontinued treatment in the Pembrolizumab combination treatment for the following reasons: 150 radiographic PD, 78 AEs, 16 patients withdrawal, 9 physician decision, 4 new anticancer therapy and 11 clinical progression; 166 patients discontinued treatment in the CHT alone arm for the following reasons: 268 patients discontinued treatment in the Pembrolizumab combination treatment for the following reasons: 119 radiographic PD, 21 AEs, 8 patients withdrawal, 3 physician decision, 2 new anticancer therapy and 13 clinical progression;</p> <p>k. in KEYNOTE-189 study information for this outcome were showed in the overall population and not according to PD-L1 tumour proportion score</p> <p>Forest Plot OS:</p>							



PFS:



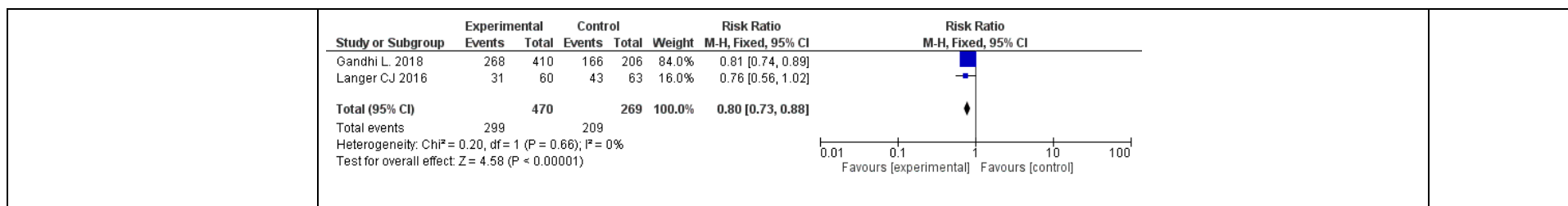
Objective response rate:



Any AEs grade 3-5:



Discontinuation rate:



Undesirable Effects

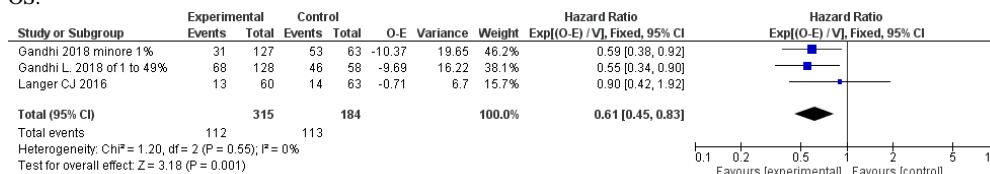
How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																				
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate X Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">N^o of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with alla chemioterapia</th> <th>Risk with un trattamento di prima linea a base di platino, pemetrexed e pembrolizumab, seguito da mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall survival</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.61 (0.45 to 0.83)</td> <td rowspan="2">499 (2 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ LOW^{a,b,c,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>61 per 100</td> <td>44 per 100 (35 to 55)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Progression free survival</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.63 (0.50 to 0.80)</td> <td rowspan="2">499 (2 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{a,c,d,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>81 per 100</td> <td>65 per 100 (56 to 73)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Objective response rate</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 2.16 (1.58 to 2.95)</td> <td rowspan="2">499 (2 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{a,c,d,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>21 per 100</td> <td>46 per 100 (33 to 63)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with alla chemioterapia	Risk with un trattamento di prima linea a base di platino, pemetrexed e pembrolizumab, seguito da mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento	Overall survival	Study population		HR 0.61 (0.45 to 0.83)	499 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c,d}		61 per 100	44 per 100 (35 to 55)	Progression free survival	Study population		HR 0.63 (0.50 to 0.80)	499 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,c,d,e}		81 per 100	65 per 100 (56 to 73)	Objective response rate	Study population		RR 2.16 (1.58 to 2.95)	499 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,c,d,e}		21 per 100	46 per 100 (33 to 63)	
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																												
	Risk with alla chemioterapia	Risk with un trattamento di prima linea a base di platino, pemetrexed e pembrolizumab, seguito da mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento																																				
Overall survival	Study population		HR 0.61 (0.45 to 0.83)	499 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c,d}																																	
	61 per 100	44 per 100 (35 to 55)																																				
Progression free survival	Study population		HR 0.63 (0.50 to 0.80)	499 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,c,d,e}																																	
	81 per 100	65 per 100 (56 to 73)																																				
Objective response rate	Study population		RR 2.16 (1.58 to 2.95)	499 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,c,d,e}																																	
	21 per 100	46 per 100 (33 to 63)																																				

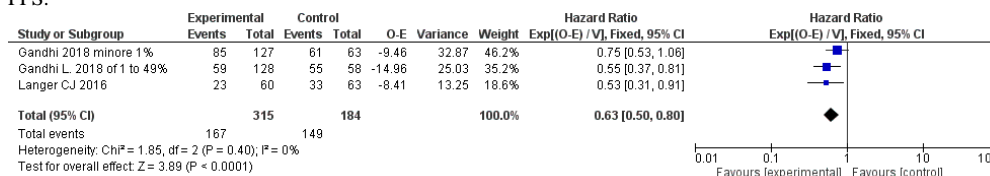
Grade 3-5 any AEs	Study population		RR 1.06 (0.94 to 1.19)	728 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,d,f,g,h,i}	
	56 per 100	60 per 100 (53 to 67)				
Discontinuation rate of any treatment component [†]	Study population		RR 0.80 (0.73 to 0.88)	739 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,d,i,k}	
	78 per 100	62 per 100 (57 to 68)				
<p>a. Unclear risk of attrition bias in both studies due to the lack of information</p> <p>b. We decided to downgrade the quality of the evidence by one level for the risk of bias dimension because in both study crossover to pembrolizumab monotherapy was permitted among the patients in the chemotherapy combination group who had verified disease progression</p> <p>c. In Keynote-021 trial, the maintenance treatment consisted of pembrolizumab and optional indefinite pemetrexed</p> <p>d. In KEYNOTE-21 study, subgroups analysis according to tumour proportion score for PD-L1 were not designed and performed. For this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by one level for indirectness dimension</p> <p>e. KEYNOTE-021 trial was an open-label trial but efficacy was based on masked, independent, central radiology review</p> <p>f. We decided to downgrade the quality of the evidence by one level for imprecision because the 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit or appreciable harm</p> <p>g. I²=53%</p> <p>h. In KEYNOTE 189 study safety results were showed in the overall population and not according to PD-L1 tumour proportion score</p> <p>i. High risk of performance and detection bias because KEYNOTE-021 was an open-label trial</p> <p>j. KEYNOTE-021 study: 31 patients discontinued treatment in the Pembrolizumab combination treatment for the following reasons: 17 PD, 6 AEs, 4 patients withdrawal, 3 physician decision, 1 use of excluded medication. 43 patients discontinued treatment in the CHT alone arm for the following reasons: 31 PD, 6 AEs, 3 patients withdrawal, 2 physician decision, 1 use of excluded medication. KEYNOTE 189 study: 268 patients discontinued treatment in the Pembrolizumab combination treatment for the following reasons: 150 radiographic PD, 78 AEs, 16 patients withdrawal, 9 physician decision, 4 new anticancer therapy and 11 clinical progression; 166 patients discontinued treatment in the CHT alone arm for the following reasons: 268 patients discontinued treatment in the Pembrolizumab combination treatment for the following reasons: 119 radiographic PD, 21 AEs, 8 patients withdrawal, 3 physician decision, 2 new anticancer therapy and 13 clinical progression;</p> <p>k. in KEYNOTE-189 study information for this outcome were showed in the overall population and not according to PD-L1 tumour proportion score</p>						

Forest Plot

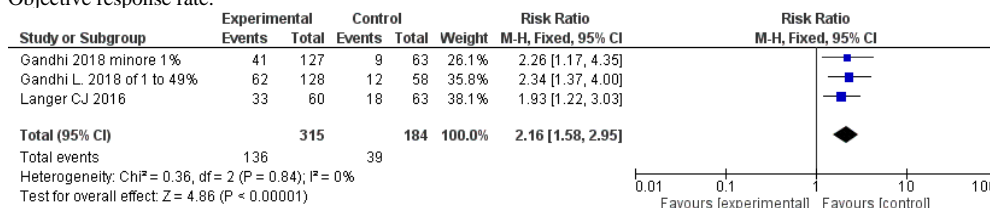
OS:



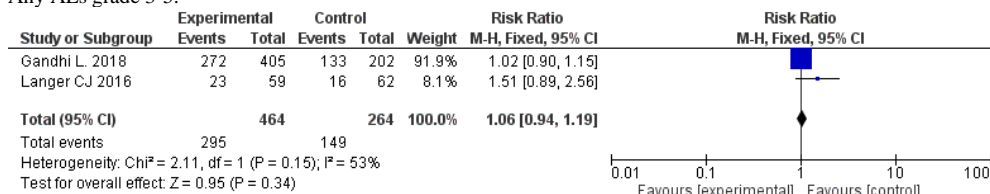
PFS:

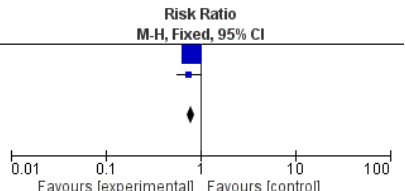


Objective response rate:



Any AEs grade 3-5:



Discontinuation rate:																																																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Experimental</th> <th colspan="2">Control</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gandhi L. 2018</td> <td>268</td> <td>410</td> <td>166</td> <td>206</td> <td>84.0%</td> <td>0.81</td> <td>[0.74, 0.89]</td> </tr> <tr> <td>Langer CJ 2016</td> <td>31</td> <td>60</td> <td>43</td> <td>63</td> <td>16.0%</td> <td>0.76</td> <td>[0.56, 1.02]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>470</td> <td></td> <td>269</td> <td>100.0%</td> <td>0.80</td> <td>[0.73, 0.88]</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>299</td> <td></td> <td>209</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Chi² = 0.20, df = 1 (P = 0.66); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 4.58 (P < 0.00001)</td> </tr> </tbody> </table>	Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI	Gandhi L. 2018	268	410	166	206	84.0%	0.81	[0.74, 0.89]	Langer CJ 2016	31	60	43	63	16.0%	0.76	[0.56, 1.02]	Total (95% CI)		470		269	100.0%	0.80	[0.73, 0.88]	Total events	299		209					Heterogeneity: Chi ² = 0.20, df = 1 (P = 0.66); I ² = 0%								Test for overall effect: Z = 4.58 (P < 0.00001)									
Study or Subgroup		Experimental		Control			Weight	Risk Ratio																																																								
	Events	Total	Events	Total	M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI																																																										
Gandhi L. 2018	268	410	166	206	84.0%	0.81	[0.74, 0.89]																																																									
Langer CJ 2016	31	60	43	63	16.0%	0.76	[0.56, 1.02]																																																									
Total (95% CI)		470		269	100.0%	0.80	[0.73, 0.88]																																																									
Total events	299		209																																																													
Heterogeneity: Chi ² = 0.20, df = 1 (P = 0.66); I ² = 0%																																																																
Test for overall effect: Z = 4.58 (P < 0.00001)																																																																

Certainty of evidence
What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low X Moderate ○ High ○ No included studies 	There were critical outcome with a very low quality but the overall quality of the evidence was judged MODERATE because all outcome results went to the same directions (favor to intervention arm)	

Values
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability 	No evidence found	

x No important uncertainty or variability		
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Equity What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	No evidence found	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes	No evidence found	



<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	No evidence found	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probab ly no	Probabl y yes	Yes		V ar ie s	Don 't kno w
DESIRABL E EFFECTS	Trivial	Small	Moder ate	Large		V ar ie s	Don 't kno w
UNDESIR ABLE EFFECTS	Large	Moder ate	Small	Trivial		V ar ie s	Don 't kno w
CERTAINT Y OF EVIDENCE	Very low	Low	Moder ate	High			No incl ude d stud ies



JUDGEMENT							
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Variations	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Variations	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Variations	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Variations	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against	Conditional recommendation for the	Strong recommendation for the intervention
--	------------------------------------	------------------------------------	--

<input type="radio"/>	the intervention <input type="radio"/>	intervention <input type="radio"/>	X
-----------------------	---	---------------------------------------	---

CONCLUSIONS

Recommendation

Nei pazienti affetti da NSCLC a istologia non-squamosa con espressione di PD-L1 <50% in stadio metastatico senza mutazione attivante l'EGFR o riarrangiamento di ALK e con buon performance status (0-1) un trattamento di prima linea a base di platino, pemetrexed e pembrolizumab, seguito da mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento rispetto alla chemioterapia.

QUESITO 21

Autore/i: MC

Domanda: Dovrebbe un trattamento a base di carboplatino, paclitaxel o nabpaclitaxel, e pembrolizumab, seguito da mantenimento con pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento rispetto a chemioterapia in pazienti affetti da NSCLC a istologia squamosa in stadio metastatico e con buon performance status (0-1)

Setting: inpatients

Bibliografia: 1) Paz-Ares, L., Luft, A., Vicente, D., Tafreshi, A., Gumus, M., Mazieres, J., Hermes, B., Cay Senler, F., Csoszi, T., Fulop, A., Rodriguez-Cid, J., Wilson, J., Sugawara, S., Kato, T., Lee, K. H., Cheng, Y., Novello, S., Halmos, B., Li, X., Lubiniecki, G. M., Piperdi, B., Kowalski, D. M., Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*; Nov 22 2018; 2) Mazieres, J., Kowalski, D., Luft, A., Vicente, D., Tafreshi, A., Gumus, M., Laktionov, K., Hermes, B., Cicin, I., Rodriguez-Cid, J., Wilson, J., Kato, T., Ramlau, R., Novello, S., Reddy, S., Kopp, H. G., Piperdi, B., Li, X., Burke, T., Paz-Ares, L., Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*; Jan 20 2020; 3) Langer, C. J., Gadgeel, S. M., Borghaei, H., Papadimitrakopoulou, V. A., Patnaik, A., Powell, S. F., Gentzler, R. D., Martins, R. G., Stevenson, J. P., Jalal, S. I., Panwalkar, A., Yang, J. C., Gubens, M., Sequist, L. V., Awad, M. M., Fiore, J., Ge, Y., Rafopoulos, H., Gandhi, L., Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*; Nov 2016.

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un trattamento a base di carboplatino, paclitaxel o nabpaclitaxel, e pembrolizumab, seguito da mantenimento con pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento	chemioterapia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Overall survival (follow up: intervallo 7.8 mesi a 10.6 mesi)

2 ^{1,3}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	98/338 (29.0%)	134/344 (39.0%)	HR 0.67 (0.51 a 0.86)	11 meno per 100 (da 17 meno a 4 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	----------------	-----------------	--------------------------	--	---------------	---------

Progression free survival

2 ^{1,3}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	175/338 (51.8%)	230/344 (66.9%)	HR 0.56 (0.45 a 0.68)	21 meno per 100 (da 28 meno a 14 meno)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	--------------------------	---	---------------	------------

Response rate (formato da risposte complete + risposte parziali)

2 ^{1,3}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	194/338 (57.4%)	126/344 (36.6%)	RR 1.56 (1.32 a 1.84)	21 più per 100 (da 12 più a 31 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	--------------------------	--	---------------	---------

Qualità della vita (follow up: 9 settimane; valutato con: EORTC Quality of Life Questionnaire- Core 30 (global health status/quality of life score); Scala da: 0 a 100)

1 ²	studi randomizzati	molto serio ^c	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	187	199	-	MD 3.9 maggiore (0.1 maggiore a 7.7 maggiore)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-----	-----	---	---	---------------------	---------

Qualità della vita (follow up: 18 settimane; valutato con: EORTC Quality of Life Questionnaire- Core 30 (global health status/quality of life score); Scala da: 0 a 100)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un trattamento a base di carboplatino, paclitaxel o nabpaclitaxel, e pembrolizumab, seguito da mantenimento con pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento	chemioterapia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ²	studi randomizzati	molto serio ^c	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	191	162	-	MD 3.7 maggiore (0.1 inferiore a 7.5 maggiore)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Any discontinuation												
2 ^{1,3}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	188/338 (55.6%)	251/344 (73.0%)	RR 0.76 (0.68 a 0.85)	18 meno per 100 (da 23 meno a 11 meno)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
Toxic death (morti legate al trattamento)												
2 ^{1,3}	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	molto serio ^d	nessuno	24/337 (7.1%)	20/342 (5.8%)	RR 1.22 (0.69 a 2.17)	1 più per 100 (da 2 meno a 7 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Eventi avversi grado 3-4: Anemia												
2 ^{1,3}	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	serio ^e	nessuno	50/337 (14.8%)	66/342 (19.3%)	RR 0.77 (0.55 a 1.07)	4 meno per 100 (da 9 meno a 1 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Eventi avversi grado 3-4: Neutropenia												
2 ^{1,3}	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	serio ^e	nessuno	65/337 (19.3%)	70/342 (20.5%)	RR 0.93 (0.69 a 1.25)	1 meno per 100 (da 6 meno a 5 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Eventi avversi grado 3-4: Trombocitopenia												
2 ^{1,3}	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	serio ^e	nessuno	21/337 (6.2%)	20/342 (5.8%)	RR 1.06 (0.59 a 1.92)	0 meno per 100 (da 2 meno a 5 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Eventi avversi legati all'immunoterapia												
2 ^{1,3}	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	serio ^e	nessuno	93/337 (27.6%)	31/342 (9.1%)	RR 2.91 (1.82 a 4.65)	17 più per 100 (da 7 più a 33 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Spiegazioni

- a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione (Rischio di sponsor bias: lo studio di Langer 2016 è stato finanziato da Merck & Co. I rappresentanti dello sponsor hanno contribuito a vari aspetti della progettazione dello studio, dell'analisi e dell'interpretazione dei dati e della preparazione del report. Il database dello studio è stato gestito dallo sponsor; lo studio di Paz-Ares 2018 è stato finanziato da Merck Sharp & Dohme. Lo sponsor ha partecipato nella progettazione dello studio e nell'analisi dei dati di efficacia).
- b. Abbassata di un livello per possibile indiretta applicabilità dei risultati sulla popolazione (Nel RCT di Langer 2016: pazienti NSCLC con istologia non squamosa, in stadio IIB o IV; Nel RCT di Paz Ares 2018: pazienti con NSCLC con istologia squamosa in stadio IV).
- c. Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per attrition bias e per rischio di sponsor bias (lo studio di Paz-Ares 2018 è stato finanziato da Merck Sharp & Dohme. Lo sponsor ha partecipato nella progettazione dello studio e nell'analisi dei dati di efficacia).
- d. Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta e ampi intervalli di confidenza.
- e. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.

References

1. Paz-Ares, L., Luft, A., Vicente, D., Tafreshi, A., Gumus, M., Mazieres, J., Hermes, B., Cay Senler, F., Czoszi, T., Fulop, A., Rodriguez-Cid, J., Wilson, J., Sugawara, S., Kato, T., Lee, K. H., Cheng, Y., Novello, S., Halmos, B., Li, X., Lubiniecki, G. M., Piperdi, B., Kowalski, D. M. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*; Nov 22 2018.
2. Mazieres, J., Kowalski, D., Luft, A., Vicente, D., Tafreshi, A., Gumus, M., Laktionov, K., Hermes, B., Cicin, I., Rodriguez-Cid, J., Wilson, J., Kato, T., Ramlau, R., Novello, S., Reddy, S., Kopp, H. G., Piperdi, B., Li, X., Burke, T., Paz-Ares, L. Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*; Jan 20 2020.
3. Langer, C. J., Gadgeel, S. M., Borghaei, H., Papadimitrakopoulou, V. A., Patnaik, A., Powell, S. F., Gentzler, R. D., Martins, R. G., Stevenson, J. P., Jalal, S. I., Panwalkar, A., Yang, J. C., Gubens, M., Sequist, L. V., Awad, M. M., Fiore, J., Ge, Y., Raftopoulos, H., Gandhi, L. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*; Nov 2016.

QUESITO 21: Nei pazienti affetti da NSCLC a istologia squamosa in stadio metastatico e con buon performance status (0-1), un trattamento a base di carboplatino, paclitaxel o nabpaclitaxel, e pembrolizumab, seguito da mantenimento con pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento può essere raccomandato (rispetto alla sola chemioterapia) ?

POPOLAZIONE:	pazienti affetti da NSCLC a istologia squamosa in stadio metastatico e con buon performance status (0-1)
INTERVENTO:	un trattamento a base di carboplatino, paclitaxel o nabpaclitaxel, e pembrolizumab, seguito da mantenimento con pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento
CONFRONTO:	chemioterapia
ESITI PRINCIPALI:	Overall survival ; Progression free survival ; Response rate (formato da risposte complete + risposte parziali); Qualità della vita ; Qualità della vita ; Any discontinuation ; Toxic death (morti legate al trattamento) ; Eventi avversi grado 3-4: Anemia; Eventi avversi grado 3-4: Neutropenia; Eventi avversi grado 3-4: Trombocitopenia; Eventi avversi legati all'immunoterapia ;
SETTING:	inpatients
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE	Nessun conflitto dichiarato

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																										
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 13 febbraio 2020, senza limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov). La strategia di ricerca ha identificato 8 documenti dopo rimozione dei duplicati. Due studi sono stati inclusi (langer 2016, paz-Ares 2018)</p> <table border="1" data-bbox="546 603 1505 1353"> <thead> <tr> <th data-bbox="546 603 719 1114">Esiti</th> <th colspan="2" data-bbox="719 603 1039 676">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th data-bbox="1039 603 1128 1114">Effetto relativo (95% CI)</th> <th data-bbox="1128 603 1258 1114">N° dei partecipanti (studi)</th> <th data-bbox="1258 603 1397 1114">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th data-bbox="1397 603 1505 1114">Commenti</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="719 676 869 1114">Rischio con chemioterapia</th> <th data-bbox="869 676 1039 1114">Rischio con un trattamento a base di carboplatino, paclitaxel o nabpaclitaxel, e pembrolizumab, seguito da mantenimento con pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento</th> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="546 1123 719 1225">Overall survival follow up: intervallo 7.8 mesi a 10.6 mesi</td> <td colspan="2" data-bbox="719 1123 1039 1161">Popolazione in studio</td> <td data-bbox="1039 1123 1128 1225">HR 0.67 (0.51 a 0.86)</td> <td data-bbox="1128 1123 1258 1225">682 (2 RCT)^{1,2}</td> <td data-bbox="1258 1123 1397 1225">⊕⊕○○ BASSA^{a,b}</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="719 1161 869 1225">39 per 100</td> <td data-bbox="869 1161 1039 1225">28 per 100 (22 a 35)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="546 1235 719 1295">Progression free survival</td> <td colspan="2" data-bbox="719 1235 1039 1273">Popolazione in studio</td> <td data-bbox="1039 1235 1128 1353">HR 0.56 (0.45 a 0.68)</td> <td data-bbox="1128 1235 1258 1353">682 (2 RCT)^{1,2}</td> <td data-bbox="1258 1235 1397 1353">⊕⊕○○ BASSA^{a,b}</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="719 1273 869 1353">67 per 100</td> <td data-bbox="869 1273 1039 1353">46 per 100 (39 a 53)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti		Rischio con chemioterapia	Rischio con un trattamento a base di carboplatino, paclitaxel o nabpaclitaxel, e pembrolizumab, seguito da mantenimento con pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento					Overall survival follow up: intervallo 7.8 mesi a 10.6 mesi	Popolazione in studio		HR 0.67 (0.51 a 0.86)	682 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}			39 per 100	28 per 100 (22 a 35)					Progression free survival	Popolazione in studio		HR 0.56 (0.45 a 0.68)	682 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}			67 per 100	46 per 100 (39 a 53)					
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																																						
	Rischio con chemioterapia	Rischio con un trattamento a base di carboplatino, paclitaxel o nabpaclitaxel, e pembrolizumab, seguito da mantenimento con pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento																																										
Overall survival follow up: intervallo 7.8 mesi a 10.6 mesi	Popolazione in studio		HR 0.67 (0.51 a 0.86)	682 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}																																							
	39 per 100	28 per 100 (22 a 35)																																										
Progression free survival	Popolazione in studio		HR 0.56 (0.45 a 0.68)	682 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}																																							
	67 per 100	46 per 100 (39 a 53)																																										


	Response rate (formato da risposte complete + risposte parziali)	Popolazione in studio		RR 1.56 (1.32 a 1.84)	682 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	
		37 per 100	57 per 100 (48 a 67)				
	Qualità della vita (EORTC QLQ- C30) valutato con: EORTC Quality of Life Questionnaire- Core 30 (global health status/quality of life score) Scala da: 0 a 100 follow up: 9 settimane	La media qualità della vita era 0	MD 3.9 maggiore (0.1 maggiore a 7.7 maggiore)	-	386 (1 RCT) ³	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c}	
	Qualità della vita (EORTC QLQ- C30) valutato con: EORTC Quality of Life Questionnaire- Core 30 (global health status/quality of life score) Scala da: 0 a 100 follow up: 18 settimane	La media qualità della vita era 0	MD 3.7 maggiore (0.1 inferiore a 7.5 maggiore)	-	353 (1 RCT) ³	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c}	
	Any discontinuation	Popolazione in studio		RR 0.76 (0.68 a 0.85)	682 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	
		73 per 100	55 per 100 (50 a 62)				
Toxic death (morti legate al trattamento)	Popolazione in studio		RR 1.22 (0.69 a	679 (2 RCT) ^{1,2}	⊕○○○ MOLTO		
	6 per 100	7 per 100					

		(4 a 13)	2.17)		BASSA ^{b,d}	
Eventi avversi grado 3-4: Anemia	Popolazione in studio		RR 0.77 (0.55 a 1.07)	679 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{b,e}	
	19 per 100	15 per 100 (11 a 21)				
Eventi avversi grado 3-4: Neutropenia	Popolazione in studio		RR 0.93 (0.69 a 1.25)	679 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{b,e}	
	20 per 100	19 per 100 (14 a 26)				
Eventi avversi grado 3-4: Trombocitopenia	Popolazione in studio		RR 1.06 (0.59 a 1.92)	679 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{b,e}	
	6 per 100	6 per 100 (3 a 11)				
Eventi avversi legati all'immunoterapia	Popolazione in studio		RR 2.91 (1.82 a 4.65)	679 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{b,e}	
	9 per 100	26 per 100 (16 a 42)				
<ol style="list-style-type: none"> Paz-Ares, L., Luft, A., Vicente, D., Tafreshi, A., Gumus, M., Mazieres, J., Hermes, B., Cay Senler, F., Csozsi, T., Fulop, A., Rodriguez-Cid, J., Wilson, J., Sugawara, S., Kato, T., Lee, K. H., Cheng, Y., Novello, S., Halmos, B., Li, X., Lubiniecki, G. M., Piperdi, B., Kowalski, D. M.. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i>; Nov 22 2018. Langer, C. J., Gadgeel, S. M., Borghaei, H., Papadimitrakopoulou, V. A., Patnaik, A., Powell, S. F., Gentzler, R. D., Martins, R. G., Stevenson, J. P., Jalal, S. I., Panwalkar, A., Yang, J. C., Gubens, M., Sequist, L. V., Awad, M. M., Fiore, J., Ge, Y., Raftopoulos, H., Gandhi, L.. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. <i>Lancet Oncol</i>; Nov 2016. Mazieres, J., Kowalski, D., Luft, A., Vicente, D., Tafreshi, A., Gumus, M., Laktionov, K., Hermes, B., Cicin, I., Rodriguez-Cid, J., Wilson, J., Kato, T., Ramlau, R., Novello, S., Reddy, S., Kopp, H. G., Piperdi, B., Li, X., Burke, T., Paz-Ares, L.. Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>J Clin Oncol</i>; Jan 20 2020. 						

	<p>a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione (Rischio di sponsor bias: lo studio di Langer 2016 è stato finanziato da Merck & Co. I rappresentanti dello sponsor hanno contribuito a vari aspetti della progettazione dello studio, dell'analisi e dell'interpretazione dei dati e della preparazione del report. Il database dello studio è stato gestito dallo sponsor; lo studio di Paz-Ares 2018 è stato finanziato da Merck Sharp & Dohme. Lo sponsor ha partecipato nella progettazione dello studio e nell'analisi dei dati di efficacia).</p> <p>b. Abbassata di un livello per possibile indiretta applicabilità dei risultati sulla popolazione (Nel RCT di Langer 2016: pazienti NSCLC con istologia non squamosa, in stadio IIIB o IV; Nel RCT di Paz Ares 2018: pazienti con NSCLC con istologia squamosa in stadio IV).</p> <p>c. Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per attrition bias e per rischio di sponsor bias (lo studio di Paz-Ares 2018 è stato finanziato da Merck Sharp & Dohme. Lo sponsor ha partecipato nella progettazione dello studio e nell'analisi dei dati di efficacia).</p> <p>d. Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta e ampi intervalli di confidenza.</p> <p>e. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.</p>													
<h3>Effetti indesiderabili</h3> <p>Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?</p>														
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE												
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 13 febbraio 2020, senza limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov). La strategia di ricerca ha identificato 8 documenti dopo rimozione dei duplicati. Due studi sono stati inclusi (langer 2016, paz-Ares 2018)</p> <table border="1" data-bbox="546 1157 1509 1225"> <thead> <tr> <th>Esiti</th> <th>Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th>Effetto relativo</th> <th>N° dei partecipanti</th> <th>Certezza delle prove</th> <th>Commenti</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Effetto relativo	N° dei partecipanti	Certezza delle prove	Commenti							
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Effetto relativo	N° dei partecipanti	Certezza delle prove	Commenti									

	Rischio con chemioterapia	Rischio con un trattamento a base di carboplatino, paclitaxel o nabpaclitaxel, e pembrolizumab, seguito da mantenimento con pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento	(95% CI)	(studi)	(GRADE)	
Overall survival follow up: intervallo 7.8 mesi a 10.6 mesi	Popolazione in studio 39 per 100	28 per 100 (22 a 35)	HR 0.67 (0.51 a 0.86)	682 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	
Progression free survival	Popolazione in studio 67 per 100	46 per 100 (39 a 53)	HR 0.56 (0.45 a 0.68)	682 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	
Response rate (formato da risposte complete + risposte parziali)	Popolazione in studio 37 per 100	57 per 100 (48 a 67)	RR 1.56 (1.32 a 1.84)	682 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	
Qualità della vita (EORTC QLQ-C30) valutato con: EORTC Quality of Life Questionnaire-Core 30 (global health status/quality of	La media qualità della vita era 0	MD 3.9 maggiore (0.1 maggiore a 7.7 maggiore)	-	386 (1 RCT) ³	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c}	

	life score) Scala da: 0 a 100 follow up: 9 settimane						
	Qualità della vita (EORTC QLQ-C30) valutato con: EORTC Quality of Life Questionnaire- Core 30 (global health status/quality of life score) Scala da: 0 a 100 follow up: 18 settimane	La media qualità della vita era 0	MD 3.7 maggiore (0.1 inferiore a 7.5 maggiore)	-	353 (1 RCT) ³	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c}	
	Any discontinuation	Popolazione in studio		RR	682 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	
		73 per 100	55 per 100 (50 a 62)	0.76 (0.68 a 0.85)			
	Toxic death (morti legate al trattamento)	Popolazione in studio		RR	679 (2 RCT) ^{1,2}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,d}	
		6 per 100	7 per 100 (4 a 13)	1.22 (0.69 a 2.17)			
	Eventi avversi grado 3-4: Anemia	Popolazione in studio		RR	679 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{b,e}	
		19 per 100	15 per 100 (11 a 21)	0.77 (0.55 a 1.07)			
	Eventi avversi grado 3-4: Neutropenia	Popolazione in studio		RR	679 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{b,e}	
		20 per 100	19 per 100 (14 a 26)	0.93 (0.69 a 1.25)			
	Eventi avversi grado 3-4: Trombocitopenia	Popolazione in studio		RR	679 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{b,e}	
		6 per 100	6 per 100 (3 a 11)	1.06 (0.59 a 1.92)			

Eventi avversi legati all'immunoterapia	Popolazione in studio		RR 2.91 (1.82 a 4.65)	679 (2 RCT) ^{1,2}	 BASSA ^{b,e}
	9 per 100	26 per 100 (16 a 42)			
<p>4. Paz-Ares, L., Luft, A., Vicente, D., Tafreshi, A., Gumus, M., Mazieres, J., Hermes, B., Cay Senler, F., Csozsi, T., Fulop, A., Rodriguez-Cid, J., Wilson, J., Sugawara, S., Kato, T., Lee, K. H., Cheng, Y., Novello, S., Halmos, B., Li, X., Lubiniecki, G. M., Piperdi, B., Kowalski, D. M.. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i>; Nov 22 2018.</p> <p>5. Langer, C. J., Gadgeel, S. M., Borghaei, H., Papadimitrakopoulou, V. A., Patnaik, A., Powell, S. F., Gentzler, R. D., Martins, R. G., Stevenson, J. P., Jalal, S. I., Panwalkar, A., Yang, J. C., Gubens, M., Sequist, L. V., Awad, M. M., Fiore, J., Ge, Y., Raftopoulos, H., Gandhi, L.. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. <i>Lancet Oncol</i>; Nov 2016.</p> <p>6. Mazieres, J., Kowalski, D., Luft, A., Vicente, D., Tafreshi, A., Gumus, M., Laktionov, K., Hermes, B., Cicin, I., Rodriguez-Cid, J., Wilson, J., Kato, T., Ramlau, R., Novello, S., Reddy, S., Kopp, H. G., Piperdi, B., Li, X., Burke, T., Paz-Ares, L.. Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>J Clin Oncol</i>; Jan 20 2020.</p> <p>f. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione (Rischio di sponsor bias: lo studio di Langer 2016 è stato finanziato da Merck & Co. I rappresentanti dello sponsor hanno contribuito a vari aspetti della progettazione dello studio, dell'analisi e dell'interpretazione dei dati e della preparazione del report. Il database dello studio è stato gestito dallo sponsor; lo studio di Paz-Ares 2018 è stato finanziato da Merck Sharp & Dohme. Lo sponsor ha partecipato nella progettazione dello studio e nell'analisi dei dati di efficacia).</p> <p>g. Abbassato di un livello per possibile indiretta applicabilità dei risultati sulla popolazione (Nel RCT di Langer 2016: pazienti NSCLC con istologia non squamosa, in stadio IIIB o IV; Nel RCT di Paz Ares 2018: pazienti con NSCLC con istologia squamosa in stadio IV).</p> <p>h. Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per attrition bias e per rischio di sponsor bias (lo studio di Paz-Ares 2018 è stato finanziato da Merck Sharp & Dohme. Lo sponsor ha partecipato nella progettazione dello studio e nell'analisi dei dati di efficacia).</p>					

	<p>i. Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta e ampi intervalli di confidenza.</p> <p>j. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.</p>	
Qualità delle prove		
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	La certezza nelle prove è stata giudicata BASSA per rischio di bias e indirectness	
Valori		
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna prova trovata	

<input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante		
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	<p>Un trattamento a base di carboplatino, paclitaxel o nabpaclitaxel, e pembrolizumab, seguito da mantenimento con pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento sembra aumentare la sopravvivenza libera da malattia, la sopravvivenza libera da progressione e il tasso di risposte al trattamento ma la certezza nelle prove è bassa</p> <p>Inoltre, sembra diminuire il tasso di discontinuazioni del trattamento per ogni causa, la frequenza di eventi come anemia e neutropenia ma la certezza nelle prove è bassa.</p> <p>Un trattamento a base di carboplatino, paclitaxel o nabpaclitaxel, e pembrolizumab, seguito da mantenimento con pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento sembra aumentare la frequenza di eventi come trombocitopenia, AE legati all'immunoterapia e le morti legate al trattamento ma la certezza nelle prove è bassa</p>	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Nessuna prova trovata	

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	nessuna prova trovata	
Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Nessuna prova trovata	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	No n so
EFFETTI	Irrile	Piccoli	Moderat	Grandi		V	No

GIUDIZI								
DESIDERABILI	vanti		i			a r i a	n s o	
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		V a r i a	No n s o	
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Ne s s u n o s t u d i o i n c l u s o	
VALORI	Importante e incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità				
BILANCI O DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	V a r i a	Non so	
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun	Probabilmente aumenta	Aumenta l'equità	Varia	Non so	

			impatto sull'equità	l'equità			
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/>
--	---	--	--

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Un trattamento a base di carboplatino, paclitaxel o nabpaclitaxel, e pembrolizumab, seguito da mantenimento con pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione rispetto alla sola chemioterapia in pazienti affetti da NSCLC a istologia squamosa in stadio metastatico e con buon performance status (0-1)

**(votazione bilancio beneficio/danno: favore intervento 8; probabilmente favore intervento 4
Votazione forza della raccomandazione: positiva debole 5; positiva forte 6, 1 non votante)**

QUESITO 22

Author(s): IM

Date: 2014-05-05

Question: Should maintenance therapy with pemetrexed vs placebo be used for advanced NSCLC ?¹

Settings: advanced NSCLC without disease progression after first line chemotherapy with platinum and pemetrexed

Bibliography: Paz-Ares L, Lacet Oncol 2012;13:247-55 Gridelli C, J Thorac Oncol 2012;7:1713-1721 Paz-Ares L, JCO 2013;31:2895-2902

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Maintenance therapy with pemetrexed	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall Survival (follow-up median 12.5 months; assessed with: not relevant)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	255/359 (71%)	140/180 (77.8%)	HR 0.78 (0.64 to 0.96) ²	9 fewer per 100 (from 1 fewer to 16 fewer)	□□□□ HIGH	CRITICAL ³
Progression free survival (follow-up median 5 months⁴; assessed with: independent radiologist masked to treatment using RECIST 1.0⁵)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	175/359 (48.7%)	62/180 (34.4%)	HR 0.62 (0.49 to 0.79) ⁶	11 fewer per 100 (from 6 fewer to 16 fewer)	□□□□ HIGH	IMPORTANT ³
Objective response rate (follow-up median 24.3 months; assessed with: overall response rate (complete and partial response) RECIST 1.0⁷)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁸	none	9/316 (2.8%)	1/156 (0.64%)	RR 4.44 (0.57 to 34.36) ⁹	2 more per 100 (from 0 fewer to 21 more)	□□□□ HIGH	NOT IMPORTANT ³
Quality of life -EQ-5D (measured with: EQ-5D index score - Cycle 6; range of scores: -0.59-1,0; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹⁰	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹¹	none	98	36	-	SMD 0.04 lower (0.42 lower to 0.34 higher) ¹²	□□□□ LOW	CRITICAL ³
Quality of life -VAS (measured with: VAS - Cycle 6; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹⁰	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹³	none	98	36	-	SMD 0.38 lower (0.76 lower to 0.01 higher) ¹⁴	□□□□ LOW	CRITICAL ³
Severe Toxicity (Non laboratory) (follow-up median 12.5 months; assessed with: N° Patient hospitalized because of drug related adverse events)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	30/359 (8.4%)	6/180 (3.3%)	RR 2.51 (1.06 to 5.91) ⁹	5 more per 100 (from 0 more to 16)	□□□□ HIGH	CRITICAL ³

											more)		
Fatigue grade 3-4 (follow-up median 24.3 months; assessed with: Grade 3-4)													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁸	none	17/359 (4.7%)	2/180 (1.1%)	RR 4.26 (0.99 to 18.25) ⁹	4 more per 100 (from 0 fewer to 19 more)	□□□□ HIGH	IMPORTANT ³	
transfusion (follow-up median 12.5 months)													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	48/359 (13.4%)	9/180 (5%)	RR 2.67 (1.32 to 5.33) ⁹	8 more per 100 (from 2 more to 22 more)	□□□□ HIGH	IMPORTANT	
G-CSF (follow-up median 12.5 months; assessed with: G-CSF OR GM-CSF)													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁸	none	20/359 (5.6%) ¹⁵	1/180 (0.56%) ¹⁵	RR 10.03 (1.36 to 74.13) ⁹	5 more per 100 (from 0 more to 41 more)	□□□□ HIGH	IMPORTANT	
Anemia grade 3-4 (follow-up median 12.5 months; assessed with: laboratory measure grade 3-4)													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁸	none	23/359 (6.4%)	1/180 (0.56%)	RR 11.53 (1.57 to 84.71) ⁹	6 more per 100 (from 0 more to 47 more)	□□□□ HIGH	IMPORTANT	
Neutropenia grade 3-4 (follow-up median 12.5 months; assessed with: Laboratory measure)													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁸	none	22/359 (6.1%) ¹⁵	1/180 (0.56%) ¹⁵	RR 11.03 (1.5 to 81.18) ⁹	6 more per 100 (from 0 more to 45 more)	□□□□ HIGH	IMPORTANT	

¹ pemetrexed 500 mg/m²² OS pemetrexed 13,9 mesi versus 11,1 for placebo. difference = 2,8 months³ Panel Composition: 6 oncologi medici, 1 radioterapista, 1 chirurgo toracico.⁴ Results based on event-driven analysis (Paz-Ares Lancet Oncol 2012). PFS results were not updated in the final report (Paz-Ares JCO 2013)⁵ The primary outcome declared in <http://www.clinicaltrials.gov> is PFS detected by investigators. Taking into account the high proportion of independent evaluation available 88% and the similar results obtained we decided to report the investigator assessed PFS⁶ Investigator -> pemetrexed median PFS 4,1 mesi (3,2-4,6), placebo 2,8 (2,6-3,1); Independent -> pemetrexed median PFS 3,9 mesi (3- 4,2) , placebo 2,6 (2.2-2.9)⁷ Assessed by the independent review⁸ Wide 95% CI due to low number of events. For this reason we decided to not downgrade quality of evidence for imprecision⁹ Calculated through number of events and totals¹⁰ Low questionnaire compliance due to failure by study site to administer questionnaire.¹¹ 95% confidence interval includes no effect and the upper and lower confidence limit crosses the minimal important difference (MID= 0.08 U.K population-based index score); both for benefit and harm¹² Assuming a SD= 1.5 for both arm (data not provided by authors)¹³ 95% confidence interval includes no effect and the lower confidence limit crosses the minimal important difference (MID= 7 VAS)¹⁴ Assuming a SD= 7.24 for both arm (SDs are not reported in the primary article) and a p-value > 0.05 (the authors reported "Not-Ssignificant" only)¹⁵ we added a further event both in the intervention and in the control group to permit the calculation of relative and absolute effect

QUESITO 23

Author(s): MC

Date:

Question: immunotherapy with nivolumab, pembrolizumab or atezolizumab compared to II line chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic NSCLC progressed after a first line chemotherapy

Setting: inpatients

Bibliography: Ramos-Esquivel A. et al. ESMO Open 2017; 2:e000236; Fehrenbacher L. et al. Lancet 2016; 387: 1837-46 ; Vokes, Annals of Oncology 29: 959-965, 2018; J. von Pawel et al. / European Journal of Cancer 107 (2019) 124e132

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Q10: immunotherapy with nivolumab, pembrolizumab or atezolizumab	II line chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall Survival												
5	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	1044/1686 (61.9%)	1018/1338 (76.1%)	HR 0.71 (0.65 to 0.77)	12 fewer per 100 (from 16 fewer to 9 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression free survival												
4	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	none	1221/1542 (79.2%)	995/1195 (83.3%)	HR 0.85 (0.79 to 0.92)	5 fewer per 100 (from 8 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Overall response rate												
5	randomised trials	serious ^{a,b}	serious ^c	not serious	not serious	none	226/1686 (13.4%)	121/1338 (9.0%)	RR 1.93 (1.12 to 1.73)	8 more per 100 (from 1 more to 7 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Treatment-related AE (grade 3 or 4)												
5	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious ^d	not serious	not serious	none	243/1684 (14.4%)	623/1330 (46.8%)	RR 0.32 (0.28 to 0.36)	32 fewer per 100 (from 34 fewer to 30 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Discontinuation rate												
5	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	none	108/1684 (6.4%)	227/1330 (17.1%)	RR 0.47 (0.38 to 0.59)	9 fewer per 100 (from 11 fewer to 7 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

a. Allocation concealment was not clear in two studies (OAK and POPLAR studies)

b. High risk of performance and detection bias, all studies were open label

c. I²=61%

d. Although heterogeneity across study was found (I²=82%), we decided not to downgrade for inconsistency, because heterogeneity is related to magnitude and not to direction of effects

QUESITO 23: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico in progressione dopo una prima linea di chemioterapia, una immunoterapia con nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab è raccomandata (rispetto a una chemioterapia di seconda linea)?

POPOLAZIONE:	pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico in progressione dopo una prima linea di chemioterapia,
INTERVENTO:	Nivolumab, Pembrolizumab, atezolizumab
CONFRONTO:	chemioterapia
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza libera da progressione; sopravvivenza globale; tasso di risposte obiettive; tossicità di grado superiore o uguale a 3; Tasso di Interruzione del trattamento correlato ad eventi avversi
SETTING:	ambulatoriali
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	Studi randomizzati di fase 3 hanno confrontato un trattamento immunoterapico a base di nivolumab o pembrolizumab o atezolizumab versus chemioterapia a base di docetaxel nei pazienti affetti NSCLC metastatico in progressione a chemioterapia.
CONFLITTI DI INTERESSE	

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with II line chemotherapy	Risk with Q10: immunotherapy with nivolumab, pembrolizumab or atezolizumab				
	Overall Survival	Study population		HR 0.71 (0.65 to 0.77)	3024 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^a	
		76 per 100	64 per 100 (61 to 67)				
	Progression free survival	Study population		HR 0.85 (0.79 to 0.92)	2737 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
		83 per 100	78 per 100 (76 to 81)				

Overall response rate	Study population		RR 1.93 (1.12 to 1.73)	3024 (5 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c}
	9 per 100	17 per 100 (10 to 16)			
Treatment-related AE (grade 3 or 4)	Study population		RR 0.32 (0.28 to 0.36)	3014 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,d}
	47 per 100	15 per 100 (13 to 17)			
Discontinuation rate	Study population		RR 0.47 (0.38 to 0.59)	3014 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}
	17 per 100	8 per 100 (6 to 10)			

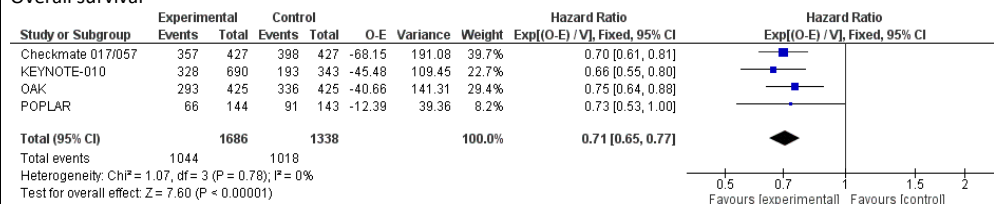
Allocation concealment was not clear in two studies (OAK and POPLAR studies)

High risk of performance and detection bias, all studies were open label

I²=61%

Although heterogeneity across study was found (I²=82%), we decided not to downgrade for inconsistency, because heterogeneity is related to magnitude and not to direction of effects

Overall survival



progression free survival

Study or Subgroup	Experimental		Control		O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio	
	Events	Total	Events	Total				Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI	Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI
Checkmate 017/057	354	427	374	427	-41.43	185.67	29.4%	0.80	[0.69, 0.92]
KEYNOTE-010	520	690	256	343	-50.03	268.49	42.5%	0.83	[0.74, 0.94]
OAK	347	425	365	425	-9.13	178.06	28.2%	0.95	[0.82, 1.10]
Total (95% CI)		1542		1195			100.0%	0.85	[0.79, 0.92]
Total events	1221		995						
Heterogeneity: Chi ² = 3.03, df = 2 (P = 0.22); I ² = 34%									
Test for overall effect: Z = 4.00 (P < 0.0001)									

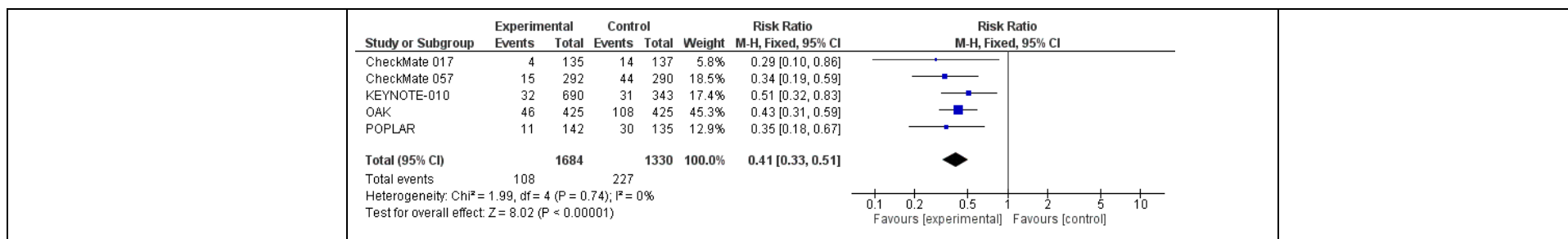
Objective response rate

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
Checkmate 017/057	19	427	11	427	8.3%	1.73	[0.83, 3.59]
KEYNOTE-010	126	690	32	343	32.4%	1.96	[1.36, 2.82]
OAK	60	425	57	425	43.2%	1.05	[0.75, 1.47]
POPLAR	21	144	21	143	16.0%	0.99	[0.57, 1.74]
Total (95% CI)		1686		1338	100.0%	1.39	[1.12, 1.73]
Total events	226		121				
Heterogeneity: Chi ² = 7.72, df = 3 (P = 0.05); I ² = 61%							
Test for overall effect: Z = 3.02 (P = 0.002)							

treatment related AEs

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
CheckMate 017	9	135	71	137	10.7%	0.13	[0.07, 0.25]
CheckMate 057	30	292	144	290	21.9%	0.21	[0.14, 0.30]
KEYNOTE-010	98	690	109	343	22.0%	0.45	[0.35, 0.57]
OAK	90	425	247	425	37.4%	0.36	[0.30, 0.45]
POPLAR	16	142	52	135	8.1%	0.29	[0.18, 0.49]
Total (95% CI)		1684		1330	100.0%	0.32	[0.28, 0.36]
Total events	243		623				
Heterogeneity: Chi ² = 22.60, df = 4 (P = 0.0002); I ² = 82%							
Test for overall effect: Z = 16.82 (P < 0.00001)							

Discontinuation rate



Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	Outcomes	Anticipated absolute effects ^a (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	
	Overall Survival	Risk with II line chemotherapy	Risk with Q10: immunotherapy with nivolumab, pembrolizumab or atezolizumab		HR 0.71 (0.65 to 0.77)	3024 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^a	
		76 per 100	64 per 100 (61 to 67)					
	Progression free survival	Study population			HR 0.85 (0.79 to 0.92)	2737 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
		83 per 100	78 per 100 (76 to 81)					
Overall response rate	Study population			RR 1.93 (1.12 to 1.73)	3024 (5 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c}		
	9 per 100	17 per 100 (10 to 16)						
Treatment-related	Study population			RR 0.32	3014	⊕⊕⊕○		

AE (grade 3 or 4)	47 per 100	15 per 100 (13 to 17)	(0.28 to 0.36)	(5 RCTs)	MODERATE ^{a,b,d}	
Discontinuation rate	Study population		RR 0.47 (0.38 to 0.59)	3014 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
	17 per 100	8 per 100 (6 to 10)				

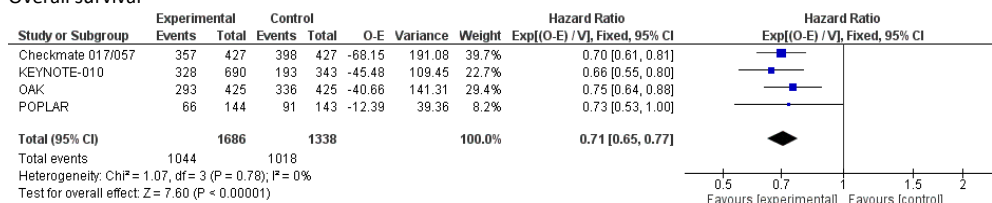
Allocation concealment was not clear in two studies (OAK and POPLAR studies)

High risk of performance and detection bias, all studies were open label

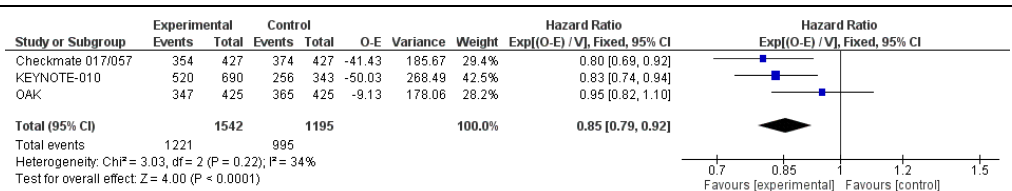
I²=61%

Although heterogeneity across study was found (I²=82%), we decided not to downgrade for inconsistency, because heterogeneity is related to magnitude and not to direction of effects

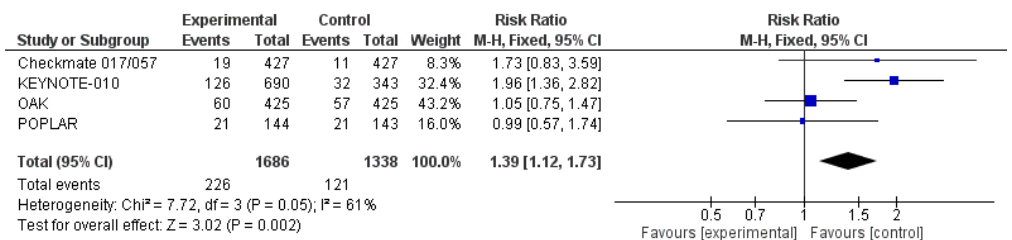
Overall survival



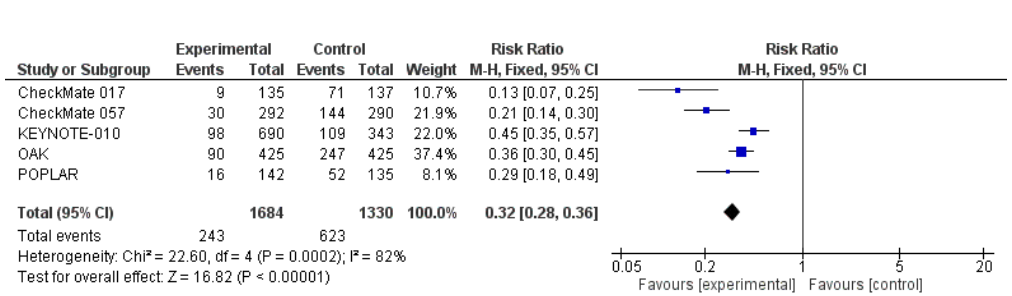
progression free survival



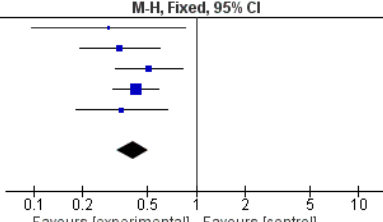
Objective response rate



Treatment related AEs



Discontinuation rate

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI	
CheckMate 017	4	135	14	137	5.8%	0.29	[0.10, 0.86]	
CheckMate 057	15	292	44	290	18.5%	0.34	[0.19, 0.59]	
KEYNOTE-010	32	690	31	343	17.4%	0.51	[0.32, 0.83]	
OAK	46	425	108	425	45.3%	0.43	[0.31, 0.59]	
POPLAR	11	142	30	135	12.9%	0.35	[0.18, 0.67]	
Total (95% CI)		1684		1330	100.0%	0.41	[0.33, 0.51]	
Total events	108		227					
Heterogeneity: Chi ² = 1.99, df = 4 (P = 0.74); I ² = 0%								
Test for overall effect: Z = 8.02 (P < 0.00001)								

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input checked="" type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	La certezza nelle prove è stata giudicata MODERATA per rischio di performance e detection bias	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante		

<input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante		
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento. Infatti l'immunoterapia ha dimostrato di incrementare in modo significativo la sopravvivenza globale dei pazienti, con un profilo di tollerabilità favorevole.
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	NO	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

GIUDIZI							
EFFETTI DESIDER ABILI	Irrile vanti	Piccoli	Moderat i	Grandi		V a r i a	No n so
EFFETTI INDESID RABILI	Gran di	Moderati	Piccoli	Irrilevan ti		V a r i a	No n so
QUALITA ' DELLE PROVE	Molt o bassa	Bassa	Modera ta	Alta			Ne ssu no stu dio incl us o
VALORI	Impo rtant e incer tezza o varia bilità	Probabil mente importan te incer tezza o varia bilità	Probabil mente nessuna importan te incer tezza o varia bilità	Nessuna importa nte incer tezza o varia bilità			
BILANCI O DEGLI EFFETTI	A favor e del confr onto	Probabil mente a favore del confr onto	Non è favorevo le né al confr onto né all'interv ento	Probabil mente a favore dell'int ervento	A favore dell'int ervento	V a r i a	Non so

EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/>
--	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico in progressione dopo una prima linea di chemioterapia, una immunoterapia con nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab dovrebbe essere considerata come opzione terapeutica di prima scelta .

QUESITO 27

Autore/i: MGL,MC


Domanda: Un trattamento di prima linea a base di platino, etoposide e atezolizumab seguito da mantenimento con atezolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento rispetto a chemioterapia in pazienti affetti da tumore del polmone a piccole cellule in stadio metastatico

Setting: inpatients


Bibliografia: 1) Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2018;379(23):2220-9. 2) Mansfield AS, Kazarnowicz A, Karaseva N, Sánchez A, De Boer R, Andric Z, et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2020;31(2):310-7.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un trattamento di prima linea a base di platino, etoposide e atezolizumab seguito da mantenimento con atezolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento	chemioterapia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		


Overall survival (follow up: mediana 13.9 mesi)

1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	104/201 (51.7%)	134/202 (66.3%)	HR 0.70 (0.54 a 0.91)	13 meno per 100 (da 22 meno a 3 meno)	 MODERATA	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	-----------------------	---------------------------------------	--	---------


Progression free survival

1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	171/201 (85.1%)	189/202 (93.6%)	HR 0.77 (0.62 a 0.96)	6 meno per 100 (da 12 meno a 1 meno)	 MODERATA	IMPORTANTE
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	-----------------------	--------------------------------------	--	------------

Response rate (formato da risposte complete e risposte parziali)

1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	121/201 (60.2%)	130/202 (64.4%)	RR 0.94 (0.80 a 1.09)	4 meno per 100 (da 13 meno a 6 più)	 MODERATA	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	-----------------------	-------------------------------------	--	---------

Qualità di vita (QoL) (follow up: 54 settimane; valutato con: EORTC Quality of Life Questionnaire e Core 30 (QLQ-C30) e il modulo supplementare per il carcinoma polmonare (QLQ-LC13))

1 ^{1,2}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	Inizialmente, 175 (87%) pazienti nel braccio sperimentale (atezolizumab più carboplatino ed etoposide) e 179 (89%) nel braccio di controllo (placebo più carboplatino ed etoposide) hanno completato il QLQ-C30 e 176 (88%) e 168 (83%), rispettivamente, completato il QLQ-LC13. I tassi di completamento sono rimasti superiori all'80% fino alla settimana 24 nel braccio placebo e fino alla settimana 36 nel braccio atezolizumab. Alla settimana 54, 34 (8%) dei 403 pazienti randomizzati sono rimasti in trattamento in studio e hanno completato le valutazioni di QLQ-C30 e QLQ-LC13. I pazienti nel braccio sperimentale hanno ottenuto miglioramenti significativi nella qualità della vita correlata alla salute che sono persistiti nella maggior parte delle visite durante la settimana 54, mentre i miglioramenti iniziali della qualità della vita correlata alla salute nel braccio di controllo (per lo più <10 punti) si sono ridotti gradualmente dopo la settimana 21.			 BASSA	CRITICO
------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	--	--	---	---------

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un trattamento di prima linea a base di platino, etoposide e atezolizumab seguito da mantenimento con atezolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento	chemioterapia	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Any discontinuation												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	124/201 (61.7%)	142/202 (70.3%)	RR 0.88 (0.76 a 1.01)	8 meno per 100 (da 17 meno a 1 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
Any discontinuation (eventi avversi legati alla sospensione del trattamento)												
1 ^{1,2,c}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	molto serio ^d	nessuno	21/155 (13.5%)	5/163 (3.1%)	RR 4.42 (1.71 a 11.42)	10 più per 100 (da 2 più a 32 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
Any discontinuation (eventi avversi legati alla sospensione del trattamento) - Fase di mantenimento												
1 ^{1,2}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	molto serio ^d	nessuno	8/155 (5.2%)	2/163 (1.2%)	RR 4.21 (0.91 a 19.50)	4 più per 100 (da 0 meno a 23 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
Toxic death (morti legate al trattamento)												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	molto serio ^d	nessuno	3/198 (1.5%)	3/196 (1.5%)	RR 0.99 (0.20 a 4.84)	0 meno per 100 (da 1 meno a 6 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Eventi avversi grado 3-4 - Neutropenia												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	45/198 (22.7%)	48/196 (24.5%)	RR 0.93 (0.65 a 1.32)	2 meno per 100 (da 9 meno a 8 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Eventi avversi grado 3-4 - Anemia												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	28/198 (14.1%)	24/196 (12.2%)	RR 1.15 (0.69 a 1.92)	2 più per 100 (da 4 meno a 11 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Eventi avversi grado 3-4 - Diminuzione della conta dei neutrofili												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	28/198 (14.1%)	33/196 (16.8%)	RR 0.84 (0.53 a 1.33)	3 meno per 100 (da 8 meno a 6 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Eventi avversi legati all'immunoterapia (Fase di mantenimento)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un trattamento di prima linea a base di platino, etoposide e atezolizumab seguito da mantenimento con atezolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento	chemioterapia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ^{1,2}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	41/155 (26.5%)	24/163 (14.7%)	RR 1.80 (1.14 a 2.83)	12 più per 100 (da 2 più a 27 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione (Rischio di sponsor bias: la azienda F. Hoffmann - La Roche / Genentech ha sponsorizzato lo studio IMpower133, ha fornito i farmaci dello studio, e ha collaborato con gli autori nella progettazione del processo e sulla raccolta, analisi, e interpretazione dei dati).
- b. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.
- c. Calcolo del RR: per il numero degli eventi in ogni gruppo abbiamo considerato gli eventi nella fase di induzione più gli eventi nella fase di mantenimento. Per il totale dei casi, abbiamo considerato il totale dei pazienti nel gruppo sperimentale e il totale dei pazienti nel gruppo di controllo nella fase di mantenimento.
- d. Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta e ampi intervalli di confidenza.

References

- Horn, L., Mansfield, A. S., Szczesna, A., Havel, L., Krzakowski, M., Hochmair, M. J., Huemer, F., Losonczy, G., Johnson, M. L., Nishio, M., Reck, M., Mok, T., Lam, S., Shames, D. S., Liu, J., Ding, B., Lopez-Chavez, A., Kabbinavar, F., Lin, W., Sandler, A., Liu, S. V.. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*: Dec 6 2018.
- Mansfield, A. S., Kazamowicz, A., Karaseva, N., Sánchez, A., De Boer, R., Andric, Z., Reck, M., Atagi, S., Lee, J. S., Garassino, M., Liu, S. V., Horn, L., Wen, X., Quach, C., Yu, W., Kabbinavar, F., Lam, S., Morris, S., Califano, R.. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial. *Ann Oncol*: Feb 2020.

DOMANDA 27 Nei pazienti affetti da tumore del polmone a piccole cellule in stadio esteso un trattamento di prima linea a base di platino, etoposide e atezolizumab seguito da mantenimento con atezolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento dovrebbe essere raccomandato (rispetto alla sola chemioterapia)?

POPOLAZIONE:	pazienti affetti da tumore del polmone a piccole cellule in stadio metastatico
INTERVENTO:	un trattamento di prima linea a base di platino, etoposide e atezolizumab seguito da mantenimento con atezolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento
CONFRONTO:	chemioterapia
ESITI PRINCIPALI:	Overall survival ; Progression free survival ; Response rate (formato da risposte complete e risposte parziali) ; Qualità di vita (QoL); Any discontinuation ; Any discontinuation (eventi avversi legati alla sospensione del trattamento) ; Any discontinuation (eventi avversi legati alla sospensione del trattamento) - Fase di mantenimento; Toxic death (morti legate al trattamento); Eventi avversi grado 3-4 - Neutropenia; Eventi avversi grado 3-4 - Anemia; Eventi avversi grado 3-4 - Diminuzione della conta dei neutrofilii; Eventi avversi legati all'immunoterapia (Fase di mantenimento);
SETTING:	inpatients
PROSPETTIVA:	popolazione
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE	Nessun conflitto dichiarato

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
Rischio con chemioterapia		Rischio con un trattamento di prima linea a base di platino, etoposide e atezolizumab seguito da mantenimento con atezolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento					
Overall survival follow up: mediana 13.9 mesi	Popolazione in studio		HR 0.70 (0.54 a 0.91)	403 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a		
Progression free	Popolazione in studio		HR	403	⊕⊕⊕○		



survival	94 per 100	88 per 100 (82 a 93)	0.77 (0.62 a 0.96)	(1 RCT) ¹	MODERATA ^a	
Response rate (formato da risposte complete e risposte parziali)	Popolazione in studio		RR 0.94 (0.80 a 1.09)	403 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	
	64 per 100	60 per 100 (51 a 70)				
Qualità di vita (QoL) (QoL) valutato con: EORTC Quality of Life Questionnaire e Core 30 (QLQ- C30) e il modulo supplementare per il carcinoma polmonare (QLQ- LC13) follow up: 54 settimane	Inizialmente, 175 (87%) pazienti nel braccio sperimentale (atezolizumab più carboplatino ed etoposide) e 179 (89%) nel braccio di controllo (placebo più carboplatino ed etoposide) hanno completato il QLQ-C30 e 176 (88%) e 168 (83%), rispettivamente, completato il QLQ-LC13. I tassi di completamento sono rimasti superiori all'80% fino alla settimana 24 nel braccio placebo e fino alla settimana 36 nel braccio atezolizumab. Alla settimana 54, 34 (8%) dei 403 pazienti randomizzati sono rimasti in trattamento in studio e hanno completato le valutazioni di QLQ-C30 e QLQ-LC13. I pazienti nel braccio sperimentale hanno ottenuto miglioramenti significativi nella qualità della vita correlata alla salute che sono persistiti nella maggior parte delle visite durante la settimana 54, mentre		-	(1 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	

	i miglioramenti iniziali della qualità della vita correlata alla salute nel braccio di controllo (per lo più <10 punti) si sono ridotti gradualmente dopo la settimana 21.					
Any discontinuation	Popolazione in studio		RR 0.88 (0.76 a 1.01)	403 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	
	70 per 100	62 per 100 (53 a 71)				
Any discontinuation (eventi avversi legati alla sospensione del trattamento)	Popolazione in studio		RR 4.42 (1.71 a 11.42)	318 (1 RCT) ^{1,2,c}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,d}	
	3 per 100	14 per 100 (5 a 35)				
Any discontinuation (eventi avversi legati alla sospensione del trattamento) - Fase di mantenimento	Popolazione in studio		RR 4.21 (0.91 a 19.50)	318 (1 RCT) ^{1,2}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,d}	
	1 per 100	5 per 100 (1 a 24)				
Toxic death (morti legate al trattamento)	Popolazione in studio		RR 0.99 (0.20 a 4.84)	394 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,d}	
	2 per 100	2 per 100 (0 a 7)				

	Eventi avversi grado 3-4 - Neutropenia	Popolazione in studio		RR 0.93 (0.65 a 1.32)	394 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	
		24 per 100	23 per 100 (16 a 32)				
	Eventi avversi grado 3-4 - Anemia	Popolazione in studio		RR 1.15 (0.69 a 1.92)	394 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	
		12 per 100	14 per 100 (8 a 24)				
Eventi avversi grado 3-4 - Diminuzione della conta dei neutrofili	Popolazione in studio		RR 0.84 (0.53 a 1.33)	394 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}		
	17 per 100	14 per 100 (9 a 22)					
Eventi avversi legati all'immunoterapia (Fase di mantenimento)	Popolazione in studio		RR 1.80 (1.14 a 2.83)	318 (1 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}		
	15 per 100	27 per 100 (17 a 42)					
<p>1. Horn, L., Mansfield, A. S., Szczesna, A., Havel, L., Krzakowski, M., Hochmair, M. J., Huemer, F., Losonczy, G., Johnson, M. L., Nishio, M., Reck, M., Mok, T., Lam, S., Shames, D. S., Liu, J., Ding, B., Lopez-Chavez, A., Kabbinar, F., Lin, W., Sandler, A., Liu, S. V.. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i>; Dec 6 2018.</p> <p>2. Mansfield, A. S., Kazarnowicz, A., Karaseva, N., Sánchez, A., De Boer, R., Andric, Z., Reck, M., Atagi, S., Lee, J. S., Garassino, M., Liu, S. V., Horn, L., Wen, X., Quach, C., Yu, W., Kabbinar, F., Lam, S., Morris, S., Califano, R.. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial. <i>Ann Oncol</i>; Feb 2020.</p>							

	<p>a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione (rischio di sponsor bias: la azienda F. Hoffmann - La Roche / Genentech ha sponsorizzato lo studio IMpower133, ha fornito i farmaci dello studio, e ha collaborato con gli autori nella progettazione del processo e sulla raccolta, analisi, e interpretazione dei dati).</p> <p>b. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.</p> <p>c. Calcolo del RR: per il numero degli eventi in ogni gruppo abbiamo considerato gli eventi nella fase di induzione più gli eventi nella fase di mantenimento. Per il totale dei casi, abbiamo considerato il totale dei pazienti nel gruppo sperimentale e il totale dei pazienti nel gruppo di controllo nella fase di mantenimento.</p> <p>d. Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta e ampi intervalli di confidenza.</p>													
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?														
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE												
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="555 922 734 1018">Esiti</th> <th data-bbox="734 922 1037 1018">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th data-bbox="1037 922 1126 1018">Effetto relativo</th> <th data-bbox="1126 922 1252 1018">N° dei partecipanti</th> <th data-bbox="1252 922 1384 1018">Certezza delle prove</th> <th data-bbox="1384 922 1494 1018">Commenti</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" data-bbox="555 1018 1494 1198"> </td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Effetto relativo	N° dei partecipanti	Certezza delle prove	Commenti							
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Effetto relativo	N° dei partecipanti	Certezza delle prove	Commenti									

	Rischio con chemioterapia	Rischio con un trattamento di prima linea a base di platino, etoposide e atezolizumab seguito da mantenimento con atezolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento	(95% CI)	(studi)	(GRADE)	
Overall survival follow up: mediana 13.9 mesi	Popolazione in studio 66 per 100	53 per 100 (44 a 63)	HR 0.70 (0.54 a 0.91)	403 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	
Progression free survival	Popolazione in studio 94 per 100	88 per 100 (82 a 93)	HR 0.77 (0.62 a 0.96)	403 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	
Response rate (formato da risposte complete e risposte parziali)	Popolazione in studio 64 per 100	60 per 100 (51 a 70)	RR 0.94 (0.80 a 1.09)	403 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	

	<p>Qualità di vita (QoL) (QoL) valutato con: EORTC Quality of Life Questionnaire e Core 30 (QLQ-C30) e il modulo supplementare per il carcinoma polmonare (QLQ-LC13) follow up: 54 settimane</p>	<p>Inizialmente, 175 (87%) pazienti nel braccio sperimentale (atezolizumab più carboplatino ed etoposide) e 179 (89%) nel braccio di controllo (placebo più carboplatino ed etoposide) hanno completato il QLQ-C30 e 176 (88%) e 168 (83%), rispettivamente, completato il QLQ-LC13. I tassi di completamento sono rimasti superiori all'80% fino alla settimana 24 nel braccio placebo e fino alla settimana 36 nel braccio atezolizumab. Alla settimana 54, 34 (8%) dei 403 pazienti randomizzati sono rimasti in trattamento in studio e hanno completato le valutazioni di QLQ-C30 e QLQ-LC13. I pazienti nel braccio sperimentale hanno ottenuto miglioramenti significativi nella qualità della vita correlata alla salute che sono persistiti nella maggior parte delle visite durante la settimana 54, mentre i miglioramenti iniziali della qualità della vita correlata alla salute nel braccio di controllo (per lo più <10 punti) si sono ridotti gradualmente dopo la settimana 21.</p>	-	(1 RCT) ^{1,2}	 BASSA ^{a,b}	
	Any	Popolazione in studio	RR 0.88	403		

discontinuation	70 per 100	62 per 100 (53 a 71)	(0.76 a 1.01)	(1 RCT) ¹	MODERATA ^a	
Any discontinuation (eventi avversi legati alla sospensione del trattamento)	Popolazione in studio		RR 4.42 (1.71 a 11.42)	318 (1 RCT) ^{1,2,c}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,d}	
	3 per 100	14 per 100 (5 a 35)				
Any discontinuation (eventi avversi legati alla sospensione del trattamento) - Fase di mantenimento	Popolazione in studio		RR 4.21 (0.91 a 19.50)	318 (1 RCT) ^{1,2}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,d}	
	1 per 100	5 per 100 (1 a 24)				
Toxic death (morti legate al trattamento)	Popolazione in studio		RR 0.99 (0.20 a 4.84)	394 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,d}	
	2 per 100	2 per 100 (0 a 7)				
Eventi avversi grado 3-4 - Neutropenia	Popolazione in studio		RR 0.93 (0.65 a 1.32)	394 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	
	24 per 100	23 per 100 (16 a 32)				
Eventi avversi grado 3-4 - Anemia	Popolazione in studio		RR 1.15 (0.69 a 1.92)	394 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	
	12 per 100	14 per 100 (8 a 24)				

Eventi avversi grado 3-4 - Diminuzione della conta dei neutrofili	Popolazione in studio		RR 0.84 (0.53 a 1.33)	394 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	
	17 per 100	14 per 100 (9 a 22)				
Eventi avversi legati all'immunoterapia (Fase di mantenimento)	Popolazione in studio		RR 1.80 (1.14 a 2.83)	318 (1 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	
	15 per 100	27 per 100 (17 a 42)				
<p>3. Horn, L., Mansfield, A. S., Szczęśna, A., Havel, L., Krzakowski, M., Hochmair, M. J., Huemer, F., Losonczy, G., Johnson, M. L., Nishio, M., Reck, M., Mok, T., Lam, S., Shames, D. S., Liu, J., Ding, B., Lopez-Chavez, A., Kabbinar, F., Lin, W., Sandler, A., Liu, S. V.. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i>; Dec 6 2018.</p> <p>4. Mansfield, A. S., Kaźarnowicz, A., Karaseva, N., Sánchez, A., De Boer, R., Andric, Z., Reck, M., Atagi, S., Lee, J. S., Garassino, M., Liu, S. V., Horn, L., Wen, X., Quach, C., Yu, W., Kabbinar, F., Lam, S., Morris, S., Califano, R.. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial. <i>Ann Oncol</i>; Feb 2020.</p> <p>e. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione (rischio di sponsor bias: la azienda F. Hoffmann - La Roche / Genentech ha sponsorizzato lo studio IMpower133, ha fornito i farmaci dello studio, e ha collaborato con gli autori nella progettazione del processo e sulla raccolta, analisi, e interpretazione dei dati).</p> <p>f. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.</p> <p>g. Calcolo del RR: per il numero degli eventi in ogni gruppo abbiamo considerato gli eventi nella fase di induzione più gli eventi nella fase di mantenimento. Per il totale dei casi, abbiamo considerato il totale dei pazienti nel gruppo sperimentale e il totale dei pazienti nel gruppo di controllo nella fase di mantenimento.</p>						

	h. Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta e ampi intervalli di confidenza.	
Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	La certezza nelle prove è stata giudicata BASSA a causa di rischio di bias e imprecisione	
Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o	Nessuna prova trovata	

variabilità importante <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante		
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	RICERCA DELLE PROVE Un con un trattamento di prima linea a base di platino, etoposide e atezolizumab seguito da mantenimento con atezolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento aumenta quasi certamente la sopravvivenza libera da malattia, la sopravvivenza libera da progressione e il tasso di risposta al trattamento. Sembra anche aumentare la qualità di vita ma la certezza nelle prove è bassa. Un con un trattamento di prima linea a base di platino, etoposide e atezolizumab seguito da mantenimento con atezolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento diminuisce quasi certamente le discontinuazioni del trattamento dovute a ogni causa, ma sembra aumentare le discontinuazioni dovute a eventi avversi legati al trattamento. Inoltre sembra non avere effetto su eventi avversi come neutropenia, anemia e conta dei neutrofili, ma la certezza nelle prove è bassa.	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	RICERCA DELLE PROVE Nessuna prova trovata	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Nessuna prova trovata	
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Nessuna prova trovata	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso

	GIUDIZI						
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/>
--	---	--	--

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Un trattamento di prima linea a base di platino, etoposide e atezolizumab seguito da mantenimento con atezolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento vs chemioterapia dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione in pazienti affetti da tumore del polmone a piccole cellule in stadio esteso ?

**(votazione bilancio beneficio/danno: favorisce intervento 8; probabilmente favorisce intervento 4
votazione forza raccomandazione Positiva debole 5; Positiva forte 6)**

QUESITO 29

Author(s): MC

Date: September 2019

Question: L'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) compared to nessuna irradiazione in pazienti affetti da SCLC con malattia estesa in risposta dopo chemioterapia

Setting: inpatients

Bibliography: The Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD002805.

Ge et al. Radiation Oncology (2018) 13:155

Bang A. et al. Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 101, No. 5, pp. 1133e1140, 2018

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	l'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI)	nessuna irradiazione	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Brain metastases free survival - not reported

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------

Overall survival

21	observational studies ^a	serious ^{b,c}	very serious ^d	serious ^e	not serious	none	748/1859 (40.2%) ^f	644/5536 (11.6%) ^f	HR 0.62 (0.59 to 0.66)	4 fewer per 100 (from 5 fewer to 4 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
----	------------------------------------	------------------------	---------------------------	----------------------	-------------	------	-------------------------------	-------------------------------	------------------------	---	------------------	----------

Progression free survival

5	observational studies ^g	serious ^h	serious ⁱ	serious ^e	not serious	none	0/261 (0.0%)	0/406 (0.0%)	HR 0.76 (0.65 to 0.89)	-- per 100 (from -- to --)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-------------	------	--------------	--------------	------------------------	----------------------------	------------------	----------

Quality of life

1	randomised trials ^j	not serious ^k	not serious	not serious	not serious	none	Authors stated that "The rate of compliance with the quality-of-life assessment was 93.7% at baseline but decreased to 46.3% at 9 months. From baseline to month 9, there was no statistically or clinically significant difference in global health status between the study groups (P = 0.10)"				⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Impaired Cognitive Function (neurologica damage) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Any grade 3-5 AEs - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Fatigue and lethargy (any grade)												
2	observational studies ^l	not serious	not serious	not serious	serious ^m	none	52/386 (13.5%)	16/570 (2.8%)	RR 4.92 (2.86 to 8.44)	110 more per 1.000 (from 52 more to 209 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio

Explanations

- There was 9 RCT and 12 observational studies
- In 13 out of 21 studies, the number of events were not showed
- The quality of the observational included studies was assessed according to the Newcastle-Ottawa scale. Studies was considerate as moderate or high quality, the reasons for downgrade the quality were selection and outcome bias. The quality of the included RCTs was assessed according to the Cochrane Handbook 5.1. Studies had, in general, a low risk of bias
- I²=84%
- Patients included in the Prophylactic Cranial irradiation overview collaborative group had achieved a complete response after induction treatment. In Rule et al. all patients were 70 years or older. Salama et al presented a secondary analysis of the CALGB 30504 study, included patients received placebo or sunitinib
- This is not the total number of events, Ge 2018 et al. did not showed the number of events but only the overall number of patients
- There was 2 RCT and 3 observational studies
- The number of events were not showed in all included studies
- I²=64%

- j. Slotman et al 2007
 k. Unclear risk of bias due to the lack of information
 l. There were 1 RCT and 1 observational study
 m. Low number of events

QUESITO 29: Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa e in risposta dopo chemioterapia, l'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) è raccomandata ?

POPOLAZIONE:	pazienti affetti da SCLC con malattia estesa e in risposta dopo chemioterapia
INTERVENTO:	irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI)
CONFRONTO:	osservazione
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza libera da progressione; sopravvivenza globale; sopravvivenza libera da progressione encefalica; qualità di vita; Compromissione neurocognitiva (danno neurologico); tossicità di grado superiore o uguale a 3; Fatigue e Letargia di ogni grado
SETTING:	ambulatoriali
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	Molteplici studi hanno valutato efficacia e tollerabilità dell'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa e in risposta dopo trattamento chemioterapico.
CONFLITTI DI INTERESSE	

VALUTAZIONE

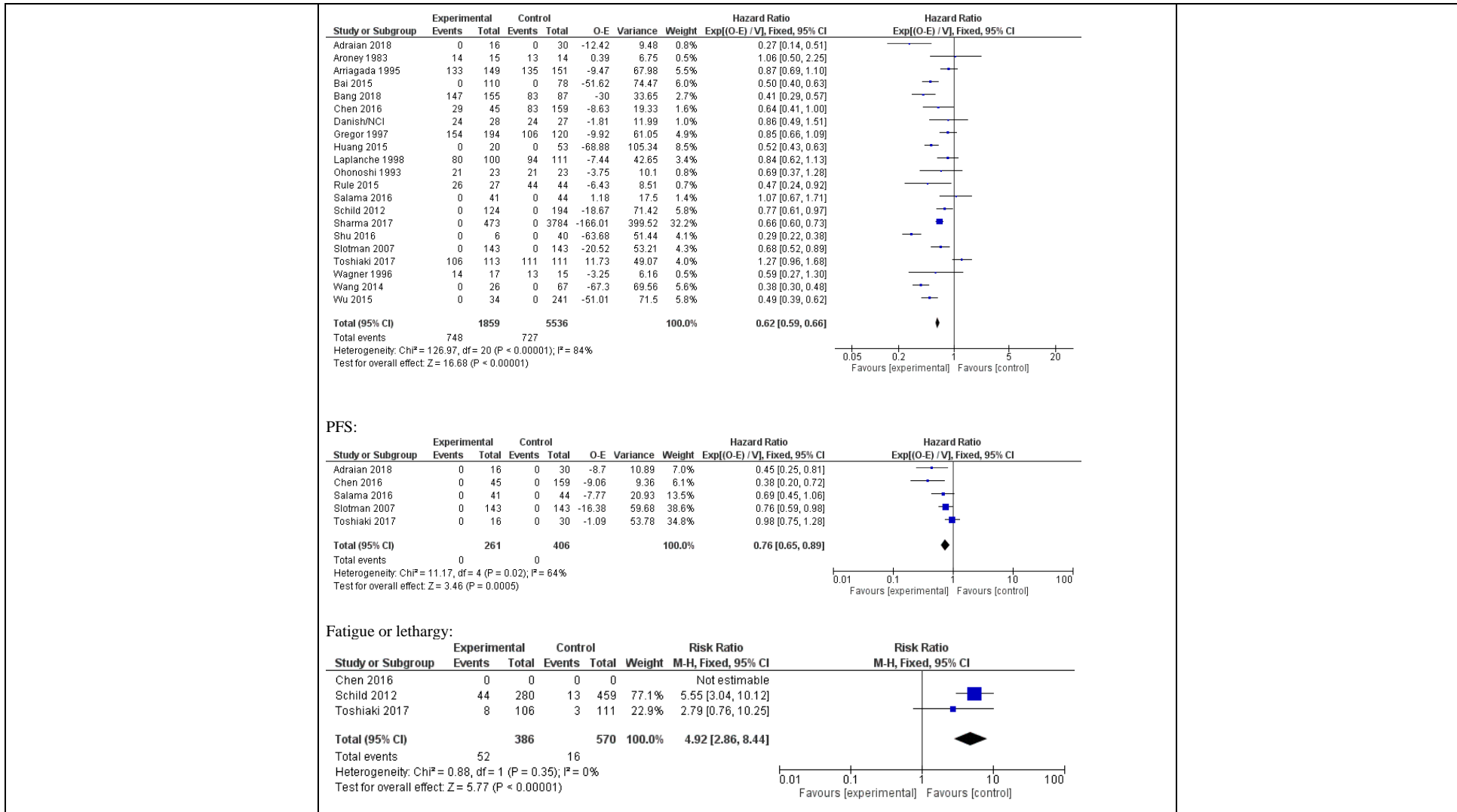
Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
O No		

<input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so																																											
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?																																											
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																									
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">Nº of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with nessuna irradiazione</th> <th>Risk with l'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Brain metastases free survival - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Overall survival</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.62 (0.59 to 0.66)</td> <td rowspan="2">7395 (21 observational studies)^{d,b}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW^{c,d,e,f}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>12 per 100^b</td> <td>7 per 100 (7 to 8)^b</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Progression free survival</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.76 (0.65 to 0.89)</td> <td rowspan="2">667 (5 observational studies)^e</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW^{c,h,i}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>0 per 100</td> <td>NaN per 100 (NaN to NaN)</td> </tr> <tr> <td>Quality of life</td> <td colspan="2">Authors stated that "The rate of compliance with the quality-of-life assessment was 93.7% at baseline but decreased to 46.3% at 9 months. From baseline to month 9, there was no statistically or clinically significant difference in global health status between the study groups (P = 0.10)"</td> <td>-</td> <td>(1 RCT)^j</td> <td>⊕⊕⊕⊕ HIGH^k</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with nessuna irradiazione	Risk with l'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI)	Brain metastases free survival - not reported	-	-	-	-	-		Overall survival	Study population		HR 0.62 (0.59 to 0.66)	7395 (21 observational studies) ^{d,b}	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f}		12 per 100 ^b	7 per 100 (7 to 8) ^b	Progression free survival	Study population		HR 0.76 (0.65 to 0.89)	667 (5 observational studies) ^e	⊕○○○ VERY LOW ^{c,h,i}		0 per 100	NaN per 100 (NaN to NaN)	Quality of life	Authors stated that "The rate of compliance with the quality-of-life assessment was 93.7% at baseline but decreased to 46.3% at 9 months. From baseline to month 9, there was no statistically or clinically significant difference in global health status between the study groups (P = 0.10)"		-	(1 RCT) ^j	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^k		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																	
	Risk with nessuna irradiazione	Risk with l'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI)																																									
Brain metastases free survival - not reported	-	-	-	-	-																																						
Overall survival	Study population		HR 0.62 (0.59 to 0.66)	7395 (21 observational studies) ^{d,b}	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f}																																						
	12 per 100 ^b	7 per 100 (7 to 8) ^b																																									
Progression free survival	Study population		HR 0.76 (0.65 to 0.89)	667 (5 observational studies) ^e	⊕○○○ VERY LOW ^{c,h,i}																																						
	0 per 100	NaN per 100 (NaN to NaN)																																									
Quality of life	Authors stated that "The rate of compliance with the quality-of-life assessment was 93.7% at baseline but decreased to 46.3% at 9 months. From baseline to month 9, there was no statistically or clinically significant difference in global health status between the study groups (P = 0.10)"		-	(1 RCT) ^j	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^k																																						

Impaired Cognitive Function (neurological damage) - not reported	-	-	-	-	-	
Any grade 3-5 AEs - not reported	-	-	-	-	-	
Fatigue and lethargy (any grade)	Study population 28 per 1.000 138 per 1.000 (80 to 237)		RR 4.92 (2.86 to 8.44)	956 (2 observational studies) ¹	⊕○○○ VERY LOW ^m	
<p>a. There was 9 RCT and 12 observational studies</p> <p>b. This is not the total number of events, Ge 2018 et al. did not showed the number of events but only the overall number of patients</p> <p>c. Patients included in the Prophylactic Cranial irradiation overview collaborative group had achieved a complete response after induction treatment. In Rule et al. all patients were 70 years or older. Salama et al presented a secondary analysis of the CALGB 30504 study, included patients received placebo or sunitinib</p> <p>d. I²=84%</p> <p>e. In 13 out of 21 studies, the number of events were not showed</p> <p>f. The quality of the observational included studies was assessed according to the Newcastle-Ottawa scale. Studies was considerate as moderate or high quality, the reasons for downgrade the quality were selection and outcome bias. The quality of the included RCTs was assessed according to the Cochrane Handbook 5.1. Studies had, in general, a low risk of bias</p> <p>g. There was 2 RCT and 3 observational studies</p> <p>h. I²=64%</p> <p>i. The number of events were not showed in all included studies</p> <p>j. Slotman et al 2007</p> <p>k. Unclear risk of bias due to the lack of information</p> <p>l. There were 1 RCT and 1 observational study</p> <p>m. Low number of events</p>						
Forest plot: OS:						



Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Brain metastases free survival - not reported	-	-	-	-	-	
	Overall survival	Study population		HR 0.62 (0.59 to 0.66)	7395 (21 observational studies) ^{a,b}	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f}	
	Progression free survival	12 per 100 ^b	7 per 100 (7 to 8) ^b				
	Quality of life	Study population		HR 0.76 (0.65 to 0.89)	667 (5 observational studies) ^g	⊕○○○ VERY LOW ^{c,h,i}	
	Impaired Cognitive Function (neurologica damage) - not reported	0 per 100	NaN per 100 (NaN to NaN)				
	Any grade 3-5			-	-	-	

AEs - not reported						
Fatigue and lethargy (any grade)	Study population 28 per 1.000		RR 4.92 (2.86 to 8.44)	956 (2 observational studies) ¹	⊕○○○ VERY LOW ^m	
<p>a. There was 9 RCT and 12 observational studies</p> <p>b. This is not the total number of events, Ge 2018 et al. did not showed the number of events but only the overall number of patients</p> <p>c. Patients included in the Prophylactic Cranial irradiation overview collaborative group had achieved a complete response after induction treatment. In Rule et al. all patients were 70 years or older. Salama et al presented a secondary analysis of the CALGB 30504 study, included patients received placebo or sunitinib</p> <p>d. I²=84%</p> <p>e. In 13 out of 21 studies, the number of events were not showed</p> <p>f. The quality of the observational included studies was assessed according to the Newcastle-Ottawa scale. Studies was considerate as moderate or high quality, the reasons for downgrade the quality were selection and outcome bias. The quality of the included RCTs was assessed according to the Cochrane Handbook 5.1. Studies had, in general, a low risk of bias</p> <p>g. There was 2 RCT and 3 observational studies</p> <p>h. I²=64%</p> <p>i. The number of events were not showed in all included studies</p> <p>j. Slotman et al 2007</p> <p>k. Unclear risk of bias due to the lack of information</p> <p>l. There were 1 RCT and 1 observational study</p> <p>m. Low number of events</p>						
<p>Forest plot: OS:</p>						

Study or Subgroup	Experimental		Control		O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio		Hazard Ratio	
	Events	Total	Events	Total				Exp(O-E) / VJ, Fixed, 95% CI	Exp(O-E) / VJ, Fixed, 95% CI		
Adraian 2018	0	16	0	30	-12.42	9.48	0.8%	0.27	[0.14, 0.51]		
Aronay 1983	14	15	13	14	0.39	6.75	0.5%	1.06	[0.50, 2.25]		
Arriagada 1995	133	149	135	151	-9.47	67.98	5.5%	0.87	[0.69, 1.10]		
Bai 2015	0	110	0	78	-51.62	74.47	6.0%	0.50	[0.40, 0.63]		
Bang 2018	147	155	83	87	-30	33.65	2.7%	0.41	[0.29, 0.57]		
Chen 2016	29	45	83	159	-8.63	19.33	1.6%	0.64	[0.41, 1.00]		
Danish/NCI	24	28	24	27	-1.81	11.99	1.0%	0.86	[0.49, 1.51]		
Gregor 1997	154	194	106	120	-9.92	61.05	4.9%	0.85	[0.66, 1.09]		
Huang 2015	0	20	0	53	-68.88	105.34	8.5%	0.52	[0.43, 0.63]		
Laplanche 1998	80	100	94	111	-7.44	42.65	3.4%	0.84	[0.62, 1.13]		
Ohonoshi 1993	21	23	21	23	-3.75	10.1	0.8%	0.69	[0.37, 1.28]		
Rule 2015	26	27	44	44	-6.43	8.51	0.7%	0.47	[0.24, 0.92]		
Salama 2016	0	41	0	44	1.18	17.5	1.4%	1.07	[0.67, 1.71]		
Schild 2012	0	124	0	194	-18.67	71.42	5.8%	0.77	[0.61, 0.97]		
Sharma 2017	0	473	0	3784	-166.01	399.52	32.2%	0.66	[0.60, 0.73]		
Shu 2016	0	6	0	40	-63.68	51.44	4.1%	0.29	[0.22, 0.38]		
Slotman 2007	0	143	0	143	-20.52	53.21	4.3%	0.68	[0.52, 0.89]		
Toshiaki 2017	106	113	111	111	11.73	49.07	4.0%	1.27	[0.96, 1.68]		
Wagner 1996	14	17	13	15	-3.25	6.16	0.5%	0.59	[0.27, 1.30]		
Wang 2014	0	26	0	67	-67.3	69.56	5.6%	0.38	[0.30, 0.48]		
Wu 2015	0	34	0	241	-51.01	71.5	5.8%	0.49	[0.39, 0.62]		
Total (95% CI)		1859		5536			100.0%	0.62	[0.59, 0.66]		
Total events 748 727											
Heterogeneity: Chi ² = 126.97, df = 20 (P < 0.00001); I ² = 84%											
Test for overall effect: Z = 16.68 (P < 0.00001)											
PFS:											
Study or Subgroup	Experimental		Control		O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio		Hazard Ratio	
	Events	Total	Events	Total				Exp(O-E) / VJ, Fixed, 95% CI	Exp(O-E) / VJ, Fixed, 95% CI		
Adraian 2018	0	16	0	30	-8.7	10.89	7.0%	0.45	[0.25, 0.81]		
Chen 2016	0	45	0	159	-9.06	9.36	6.1%	0.38	[0.20, 0.72]		
Salama 2016	0	41	0	44	-7.77	20.93	13.5%	0.69	[0.45, 1.06]		
Slotman 2007	0	143	0	143	-16.38	59.68	38.6%	0.76	[0.59, 0.98]		
Toshiaki 2017	0	16	0	30	-1.09	53.78	34.8%	0.98	[0.75, 1.28]		
Total (95% CI)		261		406			100.0%	0.76	[0.65, 0.89]		
Total events 0 0											
Heterogeneity: Chi ² = 11.17, df = 4 (P = 0.02); I ² = 64%											
Test for overall effect: Z = 3.46 (P = 0.0005)											
Fatigue or lethargy:											
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio			
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI				
Chen 2016	0	0	0	0		Not estimable					
Schild 2012	44	280	13	459	77.1%	5.55	[3.04, 10.12]				
Toshiaki 2017	8	106	3	111	22.9%	2.79	[0.76, 10.25]				
Total (95% CI)		386		570	100.0%	4.92	[2.86, 8.44]				
Total events 52 16											
Heterogeneity: Chi ² = 0.88, df = 1 (P = 0.35); I ² = 0%											
Test for overall effect: Z = 5.77 (P < 0.00001)											

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input checked="" type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	La certezza nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per rischio di bias, inconsistenza tra i risultati degli studi inclusi e indirectness	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante		

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		<p>Il bilancio beneficio-danno è probabilmente in favore dell'intervento poiché il vantaggio in termini di sopravvivenza ottenuto con la PCI si associa ad un incremento significativo delle tossicità.</p>

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No		

<input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non

GIUDIZI								
INDESIDERABILI						ria	so	
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso	
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità				
BILANCI O DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so	
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so	
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so	
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so	

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento X	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
---	---	--	--

CONCLUSIONI**Raccomandazione**

Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa e in risposta dopo chemioterapia, l'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta .



Appendice 2: Strategie di ricerca e Flow di selezione degli studi



Q1: Uno screening annuale mediante TC torace dovrebbe essere raccomandato in soggetti fumatori o ex-fumatori che hanno fumato almeno 15 sigarette al giorno per più di 25 anni oppure almeno 10 sigarette al giorno per più di 30 anni, oppure che hanno smesso di fumare meno di 10 anni prima?

MEDLINE (PubMed) (1966 a febbraio 2020)

((((((((((("Lung Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR ("lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung neoplasms"[Title/Abstract] OR "lung tumor"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung cancer"[Title/Abstract])) OR NSCLC[Title/Abstract])))))) AND ((("Cigarette Smoking"[Mesh]) OR ("Cigarette Smoking"[Title/Abstract] OR smoking[Title/Abstract]))) AND (((("Tomography, Spiral Computed"[Mesh]) OR ("Spiral Computer-Assisted Tomography"[Title/Abstract] OR "Tomography Spiral Computer-Assisted"[Title/Abstract] OR "CT Scan* Spiral"[Title/Abstract] OR "Spiral CT Scan*"[Title/Abstract] OR "Helical CT"[Title/Abstract] OR "spiral CT"[Title/Abstract] OR "CT Helical"[Title/Abstract] OR "Helical CTs"[Title/Abstract] OR "Spiral Computed Tomography"[Title/Abstract] OR "CT Spiral"[Title/Abstract] OR "CTs Spiral"[Title/Abstract] OR "Spiral CTs"[Title/Abstract] OR "Tomography, Helical Computed"[Title/Abstract] OR "CAT Scan*, Spiral"[Title/Abstract] OR "Spiral CAT Scan*"[Title/Abstract] OR "Helical Computed Tomography"[Title/Abstract] OR "Helical Computed Tomography CT"[Title/Abstract] OR "low-dose helical computed tomography (CT)"[Title/Abstract])))

Q2: Nel paziente con NSCLC potenzialmente operabile la stadiazione del mediastino dovrebbe essere eseguita con eco-endoscopia o mediastinoscopia?

MEDLINE (PubMed) (da luglio 2009 a luglio 2019)

((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] AND "Neoplasm Staging"[Mesh]) AND ("Mediastinoscopy"[Mesh] OR "Mediastinoscopes"[Mesh]) OR ("Ultrasonography"[Mesh] AND "Bronchoscopy"[Mesh])) AND ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) AND ("2009/07/18"[PDAT] : "2019/07/15"[PDAT]) AND ("2009/07/18"[PDAT] : "2019/07/15"[PDAT]))

Records: 41

Embase (Embase.com) (da luglio 2009 a luglio 2019)

#1 'non small cell lung cancer'/exp/mj OR 'cancer staging'/exp/mj
 #2 'mediastinoscopy'/exp OR 'mediastinoscope'/exp OR 'bronchoscopy'/exp/mj
 #3 #1 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 26

selezionati 3 records

Q3: Nei pazienti con NSCLC in stadio clinico I la lobectomia dovrebbe essere eseguita con approccio mini-invasivo (VATS o robotico) o toracotomico?

MEDLINE (PubMed) (da luglio 2009 a luglio 2019)

(((((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/surgery"[Mesh]) OR "Lung Neoplasms/surgery"[Mesh]) OR ("lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung neoplasms"[Title/Abstract] OR "lung tumor"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung cancer"[Title/Abstract])) OR NSCLC[Title/Abstract]))) AND (("grade IA"[Title/Abstract] OR "stage IA"[Title/Abstract])) AND (((("Thoracic Surgery, Video-Assisted"[Mesh]) OR ("VATS Lobectomy"[Title/Abstract] OR VATS[Title/Abstract] OR "Thoracic Surgeries, Video-Assisted"[Title/Abstract] OR "Video-assisted Thoracic Surgery (VATS) Lobectomy"[Title/Abstract] OR "Video-assisted Thoracic Surgery"[Title/Abstract])) OR ("VATS segmentectomy"[Title/Abstract] OR segmentectomy[Title/Abstract]))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))) AND ("2009/07/18"[PDAT] : "2019/07/15"[PDAT]) AND ("2009/07/18"[PDAT] : "2019/07/15"[PDAT])
Records: 197

Embase (Embase.com) (da luglio 2009 a luglio 2019)

#1 'lung tumor'/exp OR 'non small cell lung cancer'/exp
 #2 'lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'lung tumor' OR 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nsclc:ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'grade ia' OR 'stage ia':de,ti,ab
 #5 #3 AND #4
 #6 'vats lobectomy' OR vats OR 'thoracic surgeries, video-assisted' OR 'video-assisted thoracic surgery (vats) lobectomy' OR 'video-assisted thoracic surgery' OR 'vats segmentectomy' OR segmentectomy:de,ti,ab
 #7 #5 AND #6
Records: 43
selezionati 3 records

Q5: Nei pazienti con NSCLC radicalmente operato una chemioterapia adiuvante con combinazioni a base di cisplatino è raccomandata?

MEDLINE (PubMed) (1966 a luglio 2019)

((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Majr]) OR (((((((lung cancer*[Title/Abstract]) OR lung tumor*[Title/Abstract] OR lung tumour*[Title/Abstract] OR lung neoplasm*[Title/Abstract] OR lung carcinoma*[Title/Abstract] OR non-small cell lung cancer*[Title/Abstract] OR non small cell lung cancer*[Title/Abstract] OR NSCLC*[Title/Abstract]) AND radical surgery AND ("Cisplatin"[Mesh] OR cisplatin[Title/Abstract])
Records: 116

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'lung tumor'/exp OR 'non small cell lung cancer'/exp
 #2 'lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'lung tumor' OR 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nsclc:ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'adjuvant chemotherapy'/exp/mj
 #5 #3 AND #4
Records:1020

selezionati 19 records

Q6: Nei pazienti con NSCLC in stadio I-II radicalmente operato una radioterapia post-operatoria è raccomandata?

MEDLINE (PubMed) (1966 a luglio 2019)

((((((((((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/radiotherapy"[Majr:noexp] OR (((((((((lung cancer*[Title/Abstract] OR lung tumor*[Title/Abstract] OR lung tumour*[Title/Abstract] OR lung neoplasm*[Title/Abstract] OR lung carcinoma*[Title/Abstract] OR non-small cell lung cancer*[Title/Abstract] OR non small cell lung cancer*[Title/Abstract] OR NSCLC*[Title/Abstract]))) AND ((("grade IA"[Title/Abstract] OR "stage IA"[Title/Abstract]))) OR ("grade I"[Title/Abstract] OR "grade II"[Title/Abstract] OR "stage I"[Title/Abstract] OR "stage II"[Title/Abstract]))) AND "radical surgery") AND (((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Clinical Trial" [Publication Type] OR "drug therapy" [Subheading]) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT (((("Animals"[Mesh] NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))

Records: 238

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'lung tumor'/exp OR 'non small cell lung cancer'/exp
 #2 'lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'lung tumor' OR 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nsclc:ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'grade ia' OR 'stage ia':de,ti,ab
 #5 #3 AND #4
 #6 "radical surgery:de,ti,ab
 #7 #5 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 109

selezionati 6 records

Q7: Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC un trattamento concomitante di chemio-radioterapia a dosi radicali è raccomandato (rispetto alla sequenziale?)

MEDLINE (PubMed) (1966 a luglio 2019)

((((((((((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/radiotherapy"[Majr:noexp] OR (((((((((lung cancer*[Title/Abstract] OR lung tumor*[Title/Abstract] OR lung tumour*[Title/Abstract] OR lung neoplasm*[Title/Abstract] OR lung carcinoma*[Title/Abstract] OR non-small cell lung cancer*[Title/Abstract] OR non small cell lung cancer*[Title/Abstract] OR NSCLC*[Title/Abstract]))) AND ((grade iii OR stage iii OR advance OR locally advanced disease)) AND (inoperable OR surgically unresectable))) AND ((("Chemoradiotherapy"[Mesh] OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh] OR ("chemoradiotherapy"[Title/Abstract] OR "radiochemotherapy"[Title/Abstract] OR "concomitant radiochemotherapy"[Title/Abstract])))

Records: 171

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'lung tumor'/exp OR 'non small cell lung cancer'/exp

#2 'lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'lung tumor' OR 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nsclc:ti,ab

#3 #31 OR #32

#4 ('grade iii' OR 'stage iii' OR advance OR 'locally-advanced disease') NEAR/5 ('inoperable' OR 'surgically unresectable')

#5 #33 AND #34

#6 'radiotherapy'/exp/mj OR 'chemotherapy'/exp/mj

#7 'radiotherapy' OR 'chemotherapy':de,ti,ab

#8 #6 OR #7

#9 #5 AND #8

Records: 327

selezionati 4 records

Q8: Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC, esiste un regime chemioterapico raccomandato da eseguire in associazione alla radioterapia?

MEDLINE (PubMed) (1966 a luglio 2019)

(((((((((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/radiotherapy"[Majr:noexp]) OR ((((((((((lung cancer*[Title/Abstract]) OR lung tumor*[Title/Abstract]) OR lung tumour*[Title/Abstract]) OR lung neoplasm*[Title/Abstract]) OR lung carcinoma*[Title/Abstract]) OR non-small cell lung cancer*[Title/Abstract]) OR non small cell lung cancer*[Title/Abstract]) OR NSCLC*[Title/Abstract])))))) AND (((grade iii OR stage iii OR advance OR locally advanced disease)) AND (inoperable OR surgically unresectable)))))) AND "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]

Records: 261

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'lung tumor'/exp OR 'non small cell lung cancer'/exp

#2 'lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'lung tumor' OR 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nsclc:ti,ab

#3 #31 OR #32

#4 ('grade iii' OR 'stage iii' OR advance OR 'locally-advanced disease') NEAR/5 ('inoperable' OR 'surgically unresectable')

#5 #3 AND #4

#6 Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols

#7 #5 AND #6

Records: 167

selezionati 4 records

Q9: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio III non resecabile, in risposta o stabilità di malattia dopo trattamento chemio-radioterapico a dosi radicali e con espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali superiore o uguale a 1%, una terapia di consolidamento con durvalumab è raccomandata rispetto all'osservazione?

MEDLINE (PubMed) (1966 a XXXX)

((((((((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/drug therapy"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/pathology"[Mesh])) OR ("Lung Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Lung

Neoplasms/pathology"[Mesh]))) OR (("lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung neoplasms"[Title/Abstract] OR "lung tumor"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung carcinoma"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung carcinoma"[Title/Abstract]) OR NSCLC[Title/Abstract]))) AND "durvalumab" [Supplementary Concept]

Records: 54

Embase (Embase.com) (1974 a XXXX)

#1 'lung tumor'/exp OR 'non small cell lung cancer'/exp

#2 'lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'lung tumor' OR 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nsc:ti,ab

#3 #31 OR #32

#4 durvalumab

#5 #3 AND #4

Records: 353

selezionati 1 record

Q10: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni attivanti classiche del gene *EGFR* (Ex19dels, L858R), il trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di EGFR gefitinib, erlotinib o afatinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

Q11: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni attivanti classiche del gene *EGFR* (Ex19dels e L858R), il trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di EGFR osimertinib è raccomandato (rispetto agli inibitori tirosino-chinasici gefitinib e/o erlotinib)?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2018)

((((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/drug therapy"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/pathology"[Mesh])) OR ("Lung Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Lung Neoplasms/pathology"[Mesh]))) OR (("lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung neoplasms"[Title/Abstract] OR "lung tumor"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung carcinoma"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung carcinoma"[Title/Abstract]) OR NSCLC[Title/Abstract]))) AND (((((((("grade III" OR "stage III" OR advanced OR "advanced disease")))) AND (((("Receptor, Epidermal Growth Factor"[Mesh] OR ("protein kinase inhibitor"[Title/Abstract] OR "tyrosine kinase"[Title/Abstract] OR TKI[Title/Abstract] OR erlotinib[Title/Abstract] OR tarceva[Title/Abstract] OR gefitinib[Title/Abstract] OR tarceva[Title/Abstract] OR osimertinib[Title/Abstract] OR gilotrif[Title/Abstract]))) OR ("Epidermal Growth Factor Receptor"[Title/Abstract] OR "EGF Receptor"[Title/Abstract] OR "EGFR mutated"[Title/Abstract] OR EGFR inhibitors"[Title/Abstract] OR EGFR[Title/Abstract] OR (((("Erlotinib Hydrochloride"[Mesh] OR "gefitinib" [Supplementary Concept])

Records: 4167

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2018)

#1 'lung tumor'/exp OR 'non small cell lung cancer'/exp

#2 'lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'lung tumor' OR 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nsc:ti,ab

#3 'grade iii' OR 'stage iii' OR advanced OR 'advanced disease' NEAR/7 (egfr OR 'egfr mutated')

#4 (#1 OR #2) AND #3

#5 'osimertinib'/exp
 #6 'epidermal growth factor receptor'/exp OR 'erlotinib'/exp OR 'gefitinib'/exp
 #7 'protein kinase inhibitor' OR 'tyrosine kinase' OR tki OR erlotinib OR gefitinib OR tarceva OR osimertinib OR gilotrif OR 'epidermal growth factor receptor' OR 'egf receptor' OR 'egfr mutated' OR 'egfr inhibitors' OR egfr:ti,ab
 #8 #5 OR #6 OR #7
 #9 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
 #10 #4 AND #8 AND #9
Records: 4021

selezionati 2 records

Q12: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni non comuni di EGFR, il trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di EGFR gefitinib, erlotinib o afatinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2018)

((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Majr]) AND "EGFR, uncommon"[Majr])) OR (((((((lung cancer*[Title/Abstract]) OR lung tumor*[Title/Abstract]) OR lung tumour*[Title/Abstract]) OR lung neoplasm*[Title/Abstract]) OR lung carcinoma*[Title/Abstract]) OR non-small cell lung cancer*[Title/Abstract]) OR non small cell lung cancer*[Title/Abstract]) OR NSCLC*[Title/Abstract]) AND EGFR, uncommon*[Title/Abstract]))

Records: 203

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2018)

#1 'lung tumor'/exp OR 'non small cell lung cancer'/exp
 #2 'lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'lung tumor' OR 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nsclc:ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'egfr uncommon':ti,ab
 #5 #3 AND #4

Records: 24

selezionati 1 record

Q13: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazioni classiche di EGFR (Ex19dels, L858R), e con mutazione T790M dimostrata (mediante biopsia solida o liquida) al momento della progressione a gefitinib, erlotinib o afatinib, un trattamento con osimertinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2018)

((((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/drug therapy"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/pathology"[Mesh])) OR ("Lung Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Lung Neoplasms/pathology"[Mesh]))) OR (("lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung

neoplasms"[Title/Abstract] OR "lung tumor"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung carcinoma"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung carcinoma"[Title/Abstract]) OR NSCLC[Title/Abstract]))) AND (((((((("grade III" OR "stage III" OR advanced OR "advanced disease")))) AND (((("Receptor, Epidermal Growth Factor"[Mesh] OR ("protein kinase inhibitor"[Title/Abstract] OR "tyrosine kinase"[Title/Abstract] OR TKI[Title/Abstract] OR erlotinib[Title/Abstract] OR tarceva[Title/Abstract] OR gefitinib[Title/Abstract] OR osimertinib[Title/Abstract] OR gilotrif[Title/Abstract]))) OR ("Epidermal Growth Factor Receptor"[Title/Abstract] OR "EGF Receptor"[Title/Abstract] OR "EGFR mutated"[Title/Abstract] OR EGFR inhibitors"[Title/Abstract] OR EGFR[Title/Abstract] OR (((("Erlotinib Hydrochloride"[Mesh]) OR "gefitinib" [Supplementary Concept])

Records: 4167

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2018)

#1 'lung tumor'/exp OR 'non small cell lung cancer'/exp
 #2 'lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'lung tumor' OR 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nsccl:ti,ab
 #3 'grade iii' OR 'stage iii' OR advanced OR 'advanced disease' NEAR/7 (egfr OR 'egfr mutated')
 #4 (#1 OR #2) AND #3
 #5 'osimertinib'/exp
 #6 'epidermal growth factor receptor'/exp OR 'erlotinib'/exp OR 'gefitinib'/exp
 #7 'protein kinase inhibitor' OR 'tyrosine kinase' OR tki OR erlotinib OR gefitinib OR tarceva OR osimertinib OR gilotrif OR 'epidermal growth factor receptor' OR 'egf receptor' OR 'egfr mutated' OR 'egfr inhibitors' OR egfr:ti,ab
 #8 #5 OR #6 OR #7
 #9 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
 #10 #4 AND #8 AND #9

Records: 4021

selezionati 1 record

Q14: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, un trattamento di prima linea con crizotinib o ceritinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

Q15. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, un trattamento di prima linea con alectinib è raccomandato (rispetto al crizotinib)?

Q16: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamento di ALK in progressione a una terapia con crizotinib, un trattamento con ceritinib o alectinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2018)

((((((((((((((((((((((((((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/drug therapy"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/pathology"[Mesh])) OR ("Lung Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Lung Neoplasms/pathology"[Mesh])) OR (("lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung neoplasms"[Title/Abstract] OR "lung tumor"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung

cancer"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung carcinoma"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung carcinoma"[Title/Abstract]) OR NSCLC[Title/Abstract])))]))) AND (((((((("grade III"[Title/Abstract] OR "stage III"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR "advanced disease")))))[Title/Abstract] OR "grade IV"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract]))) AND (("Gene Rearrangement"[Mesh]) OR (alk[Title/Abstract] OR "alk rearrangement"[Title/Abstract])) AND (((((((("crizotinib" [Supplementary Concept]) OR "ceritinib" [Supplementary Concept]) OR "CH5424802" [Supplementary Concept]) OR "AP26113" [Supplementary Concept])) OR (Crizotinib[Title/Abstract] OR Xalkori[Title/Abstract] OR Zykadia[Title/Abstract] OR ceritinib[Title/Abstract] OR alectinib[Title/Abstract] OR brigatinib[Title/Abstract] OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR chemotherapy[Title/Abstract])))

Records: 678

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2018)

#1 'lung tumor'/exp OR 'non small cell lung cancer'/exp
 #2 'lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'lung tumor' OR 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nsclc:ti,ab
 #3 'grade iii' OR 'stage iii' OR advanced OR 'advanced disease' NEAR/7 (egfr OR 'egfr mutated')
 #4 (#1 OR #2) AND #3
 #5 'gene rearrangement'/exp/mj
 #6 alk OR 'alk rearrangement':ti,ab
 #7 #5 OR #6
 #8 crizotinib OR xalkori OR zykadia OR ceritinib OR alectinib OR brigatinib OR 'adjuvant chemotherapy':ti,ab
 #9 'crizotinib'/exp/mj OR 'ceritinib'/exp/mj OR 'alectinib'/exp/mj OR 'brigatinib'/exp/mj OR 'adjuvant chemotherapy'/exp/mj
 #10 #8 OR #9
 #11 #4 AND #7 AND #10

Records: 1547

selezionati 6 records

Q17. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di *ROS1*, un trattamento di prima linea con crizotinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2018)

((((((((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/drug therapy"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/pathology"[Mesh]) OR ("Lung Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Lung Neoplasms/pathology"[Mesh])) OR ("lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung neoplasms"[Title/Abstract] OR "lung tumor"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung carcinoma"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung carcinoma"[Title/Abstract]) OR NSCLC[Title/Abstract]))) AND (((("Recurrence"[Mesh]) OR ("stage 4"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR Recurrence*[Title/Abstract] OR relapse*[Title/Abstract]))) AND (((("Liquid Biopsy"[Mesh]) OR "Biopsy"[Mesh]) OR (biopsy[Title/Abstract] OR "liquid biopsy"[Title/Abstract])) AND (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR

randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))

Records: 704

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2018)

#1 'lung tumor'/exp OR 'non small cell lung cancer'/exp
 #2 'lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'lung tumor' OR 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nsc:ti,ab
 #3 'stage 4' OR 'stage iv' OR advanced OR recurrence* OR relapse*:ti,ab
 #4 'recurrent disease'/exp/mj
 #5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)
 #6 biopsy[Title/Abstract] OR "liquid biopsy"
 #7 'liquid biopsy' OR 'biopsy':ti,ab
 #8 #6 OR #7
 #9 #5 AND #8

Records: 369

Selezionati 5 records

Q18: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con mutazione BRAF-V600, un trattamento di prima linea con dabrafenib in combinazione con trametinib è raccomandato?

Pubmed

((((((((((((((((((((((((((("Lung Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR ("lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung neoplasms"[Title/Abstract] OR "lung tumor"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung cancer"[Title/Abstract])) OR NSCLC[Title/Abstract])))))) AND (((("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR "Recurrence"[Mesh]) OR ("neoplasm metastasis"[Title/Abstract] OR metasta*[Title/Abstract] OR "stage 4"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR Recurrence*[Title/Abstract] OR relapse*[Title/Abstract]))) AND ((("BRAF V600 mutation"[Text Word])) OR ("BRAF V600 mutation"[Title/Abstract] OR "BRAF- mutation"[Title/Abstract] OR "Val600 BRAF- mutation"[Title/Abstract]))) AND (((("trametinib" [Supplementary Concept]) OR (trametinib[Title/Abstract] OR Mekinist[Title/Abstract])) AND ((("dabrafenib" [Supplementary Concept]) OR (Dabrafenib[Title/Abstract] OR Tafinlar[Title/Abstract]))) AND (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))))

Embase

#55 #53 AND #54
 #54 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
 #53 #45 AND #52
 #52 #49 AND #51
 #51 #47 OR #50
 #50 trametinib OR mekinist:ti,ab
 #49 #46 OR #48
 #48 dabrafenib OR tafinlar:ti,ab

#47 'trametinib'/exp/mj
 #46 'dabrafenib'/exp/mj
 #45 #43 AND #44
 #44 'braf v600 mutation*' OR 'braf- mutation*' OR 'val600 braf-mutation*':ti,ab
 #43 #38 AND #42
 #42 #39 OR #40 OR #41
 #41 #39 OR #40
 #40 'neoplasm metastasis' OR metasta* OR 'stage 4' OR 'stage iv' OR advanced OR recurrence* OR relapse*:ti,ab
 #39 'metastasis'/exp/mj
 #38 #35 OR #36 OR #37
 #37 'lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'lung tumor' OR 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nslc:ti,ab
 #36 'lung cancer'/exp/mj
 #35 'non small cell lung cancer'/exp/mj

Q19: Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con espressione di PDL1 \geq 50%, senza mutazioni attivanti il gene di EGFR o riarrangiamenti di ALK, e con buon performance status (0-1), un trattamento di prima linea con pembrolizumab è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2018)

((((((((((((((("Lung Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR ("lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung neoplasms"[Title/Abstract] OR "lung tumor"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung cancer"[Title/Abstract])) OR NSCLC[Title/Abstract]))) AND (((("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR "Recurrence"[Mesh])) OR ("neoplasm metastasis"[Title/Abstract] OR metasta*[Title/Abstract] OR "stage 4"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR Recurrence*[Title/Abstract] OR relapse*[Title/Abstract]))) AND ((("Biomarkers, Tumor/analysis"[Mesh]) OR ((PD-L1 [Title/Abstract] OR PD L1[Title/Abstract]) AND (expression[Title/Abstract] OR antibody[Title/Abstract] OR diagnostic*[Title/Abstract] OR testing[Title/Abstract]))) AND (((("pembrolizumab" [Supplementary Concept]) OR (Ambrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR MK-3475[Title/Abstract])) OR ((("Drug Therapy/therapeutic use"[Mesh] OR "Drug Therapy/therapy"[Mesh]))) OR ("Drug Therapies"[Title/Abstract] OR Chemotherapy[Title/Abstract] OR Chemotherapies[Title/Abstract]))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial "[Publication Type]) OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract])) OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR groups[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR "drug therapy "[Subheading])) NOT "Animals"[Mesh]) NOT ((("Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))

Records: 41

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2018)

#1 'lung tumor'/exp OR 'non small cell lung cancer'/exp
 #2 'lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'lung tumor' OR 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nslc:ti,ab
 #3 'stage 4' OR 'stage iv' OR advanced OR recurrence* OR relapse*:ti,ab
 #4 'recurrent disease'/exp/mj
 #5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)
 #6 'tumor marker'/exp/mj
 #7 ('pd-l1' OR 'pd l1') NEAR/5 (expression OR antibody OR diagnostic* OR testing)
 #8 #6 OR #7
 #9 #5 AND #8

#10 'pembrolizumab'/exp/mj

#11 ambrolizumab OR keytruda OR 'mk 3475' OR 'drug therapies' OR chemotherapy OR chemotherapies:ti,ab

#12 #10 OR #11

#13 #9 AND #12

#14 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#15 #13 AND #14

Records:358

Selezionati 1 record

Q20: Nei pazienti affetti da NSCLC a istologia non-squamosa in stadio avanzato senza mutazioni attivanti di EGFR o riarrangiamenti di ALK, con espressione di PD-L1 < 50% e con buon performance status (0-1), un trattamento di prima linea a base di platino, pemetrexed e pembrolizumab, seguito da una terapia di mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

Pubmed

((((((((((((((((((((((((((("Lung Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR ("lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung neoplasms"[Title/Abstract] OR "lung tumor"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung cancer"[Title/Abstract]) OR NSCLC[Title/Abstract])))))) AND ((("non-squamous"[Title/Abstract] OR "non squamous"[Title/Abstract] OR nonsquamous[Title/Abstract]))) AND (((((((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR (Ambrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR MK-3475[Title/Abstract]))) AND ((("Pemetrexed"[Mesh]) OR ("Pemetrexed Disodium"[Title/Abstract] OR Alimta[Title/Abstract] OR pemetrexed[Title/Abstract]))) OR (((("Drug Therapy/therapeutic use"[Mesh] OR "Drug Therapy/therapy"[Mesh])) OR ("Drug Therapies"[Title/Abstract] OR Chemotherapy[Title/Abstract] OR Chemotherapies[Title/Abstract]))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial "[Publication Type]) OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR groups[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR "drug therapy "[Subheading])) NOT "Animals"[Mesh]) NOT ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh])))

Q21: Nei pazienti affetti da NSCLC a istologia squamosa in stadio avanzato con espressione di PD-L1 < 50% e con buon performance status (0-1), un trattamento di prima linea a base di carboplatino, paclitaxel o nabpaclitaxel, e pembrolizumab , seguito da una terapia di mantenimento con pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

Pubmed:

((((((((((((((((((((((((((("Lung Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR ("lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung neoplasms"[Title/Abstract] OR "lung tumor"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung

cancer"[Title/Abstract]) OR NSCLC[Title/Abstract]) AND (("Carcinoma, Squamous Cell"[Majr:NoExp] OR ("Squamous cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "squamous cell carcinoma of the lung"[Title/Abstract] OR "epidermoid carcinoma"[Title/Abstract] OR "lung squamous cell carcinoma"[Title/Abstract] OR "metastatic squamous non-small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "squamous cell lung carcinoma"[Title/Abstract])) AND (((((((("Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR "Recurrence"[Mesh])) OR ("neoplasm metastasis"[Title/Abstract] OR metasta*[Title/Abstract] OR "stage 4"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR Recurrence*[Title/Abstract] OR relapse*[Title/Abstract]))) AND (((((((("Cisplatin"[Mesh] OR (Cisplatin[Title/Abstract] OR "cis-Diamminedichloroplatinum(II)"[Title/Abstract] OR "Platinum Diamminodichloride"[Title/Abstract] OR "Diamminodichloride, Platinum"[Title/Abstract] OR "cis-Platinum"[Title/Abstract] OR "cis Platinum"[Title/Abstract] OR Dichlorodiammineplatinum[Title/Abstract] OR "cis-Diamminedichloroplatinum"[Title/Abstract] OR "cis Diamminedichloroplatinum"[Title/Abstract] OR "cis-Dichlorodiammineplatinum(II)"[Title/Abstract] OR "NSC-119875"[Title/Abstract] OR Platino[Title/Abstract] OR Platinol[Title/Abstract] OR Biocisplatinum[Title/Abstract] OR Platidiam[Title/Abstract])) OR ("Carboplatin"[Mesh] OR (Carboplatin[Title/Abstract] OR "cis-Diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum II"[Title/Abstract] OR CBDCA[Title/Abstract] OR Paraplatin[Title/Abstract] OR Paraplatine[Title/Abstract] OR Platinwas[Title/Abstract] OR Ribocarbo[Title/Abstract] OR Carboplat[Title/Abstract] OR Neocarbo[Title/Abstract] OR Carbosin[Title/Abstract] OR Carbotec[Title/Abstract] OR ErCAR[Title/Abstract] OR "JM-8"[Title/Abstract] OR "JM 8"[Title/Abstract] OR JM8[Title/Abstract] OR Nealorin[Title/Abstract] OR "NSC-241240"[Title/Abstract] OR "NSC 241240"[Title/Abstract] OR NSC241240[Title/Abstract] OR Blastocarb[Title/Abstract])) OR (((((((("gemcitabine-oxaliplatin regimen" [Supplementary Concept]) OR "Pemetrexed"[Mesh] OR "Docetaxel"[Mesh] OR "Paclitaxel"[Mesh] OR "Vinorelbine"[Mesh])) OR (Gemcitabine[Title/Abstract] OR pemetrexed[Title/Abstract] OR "Pemetrexed Disodium"[Title/Abstract] OR Alimta[Title/Abstract] OR docetaxel[Title/Abstract] OR Taxotere[Title/Abstract] OR "Docetaxel Trihydrate"[Title/Abstract] OR Docetaxol[Title/Abstract] OR "Docetaxel Hydrate"[Title/Abstract] OR "Taxoltere Metro"[Title/Abstract] OR paclitaxel[Title/Abstract] OR Anzatax[Title/Abstract] OR Taxol[Title/Abstract] OR "Taxol A"[Title/Abstract] OR "Bris Taxol"[Title/Abstract] OR "Taxol, Bris"[Title/Abstract] OR "Paclitaxel, (4 alpha)-Isomer"[Title/Abstract] OR Paxene[Title/Abstract] OR Praxel[Title/Abstract] OR Onxol[Title/Abstract] OR vinorelbina[Title/Abstract] OR Navelbine[Title/Abstract] OR "Vinorelbine Tartrate"[Title/Abstract])) OR ("Drug Therapy"[Mesh] OR ("Drug Therapies"[Title/Abstract] OR Chemotherapy[Title/Abstract] OR Chemotherapies[Title/Abstract] OR Pharmacotherapy[Title/Abstract] OR Pharmacotherapies[Title/Abstract]))) AND (("Paclitaxel"[Mesh] OR (Paclitaxel [Title/Abstract] OR Anzatax[Title/Abstract] OR "NSC-125973"[Title/Abstract] OR "NSC 125973"[Title/Abstract] OR "NSC125973"[Title/Abstract] OR Taxol[Title/Abstract] OR "Taxol A"[Title/Abstract] OR "Bris Taxol"[Title/Abstract] OR "Paclitaxel, (4 alpha)-Isomer"[Title/Abstract] OR Paxene[Title/Abstract] OR Praxel[Title/Abstract] OR "7-epi-Taxol"[Title/Abstract] OR "7 epi Taxol"[Title/Abstract] OR Onxol[Title/Abstract] OR nab-paclitaxel[Title/Abstract] OR nabpaclitaxel[Title/Abstract] OR "nab paclitaxel"[Title/Abstract])) AND ("pembrolizumab" [Supplementary Concept]) OR (pembrolizumab [Title/Abstract] OR "SCH-900475"[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR "MK-3475"[Title/Abstract] OR lambrolizumab[Title/Abstract]))

Embase:

#24

#10 AND #22 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

#23

#10 AND #22

#22

#13 AND #16 AND #21

109,081

#21

#19 OR #20

109,081

#20

paclitaxel OR anzatax OR 'nsc-125973' OR 'nsc 125973' OR 'nsc125973' OR taxol OR 'taxol a'
OR 'bris taxol' OR 'paclitaxel, (4 alpha)-isomer' OR paxene OR praxel OR '7-epi-taxol' OR '7 epi
taxol' OR onxol OR 'nab paclitaxel' OR nabpaclitaxel OR 'nab paclitaxel':ti,ab

27,488

#19

'paclitaxel'/exp/mj

6

#18

#10 AND #16 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR
[controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

47

#17

#10 AND #16

13,680

#16

#14 OR #15

13,680

#15

pembrolizumab OR 'sch-900475' OR keytruda OR 'mk-3475' OR lambrolizumab:ti,ab

3,855

#14

'pembrolizumab'/exp/mj

1,088,510

#13

#11 OR #12

1,069,393

#12

cisplatin OR 'cis-diamminedichloroplatinum(ii)' OR 'platinum diamminodichloride' OR
'diamminodichloride, platinum' OR 'cis-platinum' OR 'cis platinum' OR
dichlorodiammineplatinum OR 'cis-diamminedichloroplatinum' OR 'cis
diamminedichloroplatinum' OR 'cis-dichlorodiammineplatinum(ii)' OR 'nsc-119875' OR platino
OR platinol OR biocisplatin OR platidiam OR carboplatin OR 'cis-
diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum ii' OR cbdca OR paraplatin OR paraplatine OR
platinwas OR ribocarbo OR carboplat OR neocarbo OR carbosin OR carbotec OR ercar OR 'jm-
8' OR 'jm 8' OR jm8 OR nealorin OR 'nsc-241240' OR 'nsc 241240' OR nsc241240 OR blastocarb
OR 'drug therapies' OR chemotherapy OR chemotherapies OR pharmacotherapy OR

pharmacotherapies:ti,ab

110,732

#11

'cisplatin'/exp/mj OR 'carboplatin'/exp/mj OR 'gemcitabine'/exp/mj OR 'pemetrexed'/exp/mj OR
'docetaxel'/exp/mj OR 'paclitaxel'/exp/mj OR 'vinorelbine tartrate'/exp/mj

1,383

#10

#3 AND #6 AND #9

11,704

#9

#7 OR #8

10,099

#8

'squamous cell lung cancer' OR 'squamous cell carcinoma of the lung' OR 'epidermoid carcinoma' OR 'lung squamous cell carcinoma' OR 'metastatic squamous non-small cell lung cancer' OR 'squamous cell lung carcinoma':ti,ab

3,641

#7

'squamous cell lung carcinoma'/exp/mj

2,273,568

#6

#4 OR #5

2,261,489

#5

'neoplasm metastasis' OR metasta* OR 'stage 4' OR 'stage iv' OR advanced OR recurrence* OR relapse*:ti,ab

237,864

#4

'metastasis'/exp/mj OR 'recurrent disease'/exp/mj

148,782

#3

#1 OR #2

148,782

#2

'small cell lung cancer' OR 'oat cell lung cancer' OR 'small cell cancer of the lung' OR 'carcinoma, small cell lung' OR 'oat cell carcinoma of lung':ti,ab

13,911

#1

'small cell lung cancer'/exp/mj

Q23: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico in progressione dopo una prima linea di chemioterapia, una immunoterapia con nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab è raccomandata (rispetto a una chemioterapia di seconda linea)?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2018)

```
((((((((((((((((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/drug therapy"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/pathology"[Mesh])) OR ("Lung Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Lung Neoplasms/pathology"[Mesh])) OR (("lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung neoplasms"[Title/Abstract] OR "lung tumor"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung carcinoma"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung carcinoma"[Title/Abstract])) OR NSCLC[Title/Abstract]))) AND (((("Recurrence"[Mesh])) OR ("stage 4"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR Recurrence*[Title/Abstract] OR relapse*[Title/Abstract]))) AND (((nivolumab[Title/Abstract] OR pembrolizumab[Title/Abstract] OR atezolizumab[Title/Abstract])) OR (((("nivolumab" [Supplementary Concept]) OR "pembrolizumab" [Supplementary Concept]) OR "atezolizumab" [Supplementary Concept]) OR "Antibodies, Monoclonal"[Mesh]))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))))
```

Records: 1644

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2018)

#1 'lung tumor'/exp OR 'non small cell lung cancer'/exp

#2 'lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'lung tumor' OR 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nsclc:ti,ab
 #3 'stage 4' OR 'stage iv' OR advanced OR recurrence* OR relapse*:ti,ab
 #4 'recurrent disease'/exp/mj
 #5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)
 #6 'pembrolizumab'/exp/mj
 #7 'nivolumab'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj OR 'monoclonal antibody'/exp/mj
 #8 #6 OR #7
 #9 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
 #10 #5 AND #8 AND #9

Records: 1530

Selezionati 5 records

Q25: Nei pazienti affetti da SCLC in stadio limitato e in buone condizioni generali, il trattamento chemio-radioterapico è raccomandato?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2018)

(((((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR ("Non-small-cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung cancer"[Title/Abstract]) OR NSCLC[Title/Abstract]))) AND ((("Chemoradiotherapy/therapeutic use"[Mesh]) OR "Chemoradiotherapy"[Title/Abstract])) AND (((((((("systematic review"[Title] OR "meta-analysis "[Publication Type] OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "ntegrative review"[Title] OR "integrative research review "[Title]) OR "systematic literature review"[Title] OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])) OR (("systematic review"[Title/Abstract] AND review[Publication Type]))))

Records: 47

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2018)

#1 'non small cell lung cancer'/exp/mj
 #2 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nsclc:ti,ab
 #3 #50 OR #51
 #4 'chemoradiotherapy'/exp/mj
 #5 'chemoradiotherapy':ti,ab
 #6 #53 OR #54
 #7 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 650

Selezionati 6 records

Q26: Nei pazienti affetti da SCLC in stadio limitato e in risposta dopo chemio-radioterapia, un'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) è raccomandata?

Q29 : Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa e in risposta dopo chemioterapia, l'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) è raccomandate?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2018)

((("Small Cell Lung Carcinoma"[Mesh]) OR ("Small Cell Lung Cancer"[Title/Abstract] OR "Oat Cell Lung Cancer"[Title/Abstract] OR "Small Cell Cancer Of The Lung" "Carcinoma, Small Cell Lung"[Title/Abstract] OR "Oat Cell Carcinoma of Lung"[Title/Abstract]))) AND (("Cranial Irradiation"[Mesh:NoExp]) OR ("Cranial Irradiation*" [Title/Abstract] OR "prophylactic cranial irradiation, PCI" [Title/Abstract] OR "prophylactic cranial irradiation"[Title/Abstract] OR "prophylactic cranial irradiation (PCI)"[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Randomized Controlled Trial "[Publication Type]) OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract])) OR placebo[Title/Abstract]) OR randomly[Title/Abstract]) OR groups[Title/Abstract]) OR trial[Title/Abstract]))

Records: 67**Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2018)**

#1 'non small cell lung cancer'/exp/mj
 #2 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nsccl:ti,ab
 #3 #50 OR #51
 #4 'skull irradiation'/exp/mj
 #5 'skull irradiation' OR 'cranial irradiation':ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 68**Selezionati 6 records**

Q27: Nei pazienti affetti da tumore del polmone a piccole cellule in stadio esteso, un trattamento di prima linea a base di platino, etoposide e atezolizumab, seguito da una terapia di mantenimento con atezolizumab, in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, è raccomandato rispetto a una chemioterapia a base di platino ?

Pubmed:

((((((((((("Small Cell Lung Carcinoma"[Mesh]) OR ("Small Cell Lung Cancer"[Title/Abstract] OR "Oat Cell Lung Cancer"[Title/Abstract] OR "Small Cell Cancer Of The Lung" "Carcinoma, Small Cell Lung"[Title/Abstract] OR "Oat Cell Carcinoma of Lung"[Title/Abstract]))) AND (((((((("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR "Recurrence"[Mesh])) OR ("neoplasm metastasis"[Title/Abstract] OR advansta*[Title/Abstract] OR "stage 4"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR Recurrence*[Title/Abstract] OR relapse*[Title/Abstract])))))))) AND (((((((("Cisplatin"[Mesh]) OR (Cisplatin[Title/Abstract] OR "cis-Diamminedichloroplatinum(II)"[Title/Abstract] OR "Platinum Diamminodichloride"[Title/Abstract] OR "Diamminodichloride, Platinum"[Title/Abstract] OR "cis-Platinum"[Title/Abstract] OR "cis Platinum"[Title/Abstract] OR Dichlorodiammineplatinum[Title/Abstract] OR "cis-Diamminedichloroplatinum"[Title/Abstract] OR "cis Diamminedichloroplatinum"[Title/Abstract] OR "cis-Dichlorodiammineplatinum(II)"[Title/Abstract] OR "NSC-119875"[Title/Abstract] OR Platino[Title/Abstract] OR Platinol[Title/Abstract] OR Biocisplatinum[Title/Abstract] OR Platidiam[Title/Abstract])) OR ((("Carboplatin"[Mesh]) OR (Carboplatin[Title/Abstract] OR "cis-Diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum II"[Title/Abstract] OR CBDCA[Title/Abstract] OR Paraplatin[Title/Abstract] OR Paraplatine[Title/Abstract] OR Platinwas[Title/Abstract] OR Ribocarbo[Title/Abstract] OR Carboplat[Title/Abstract] OR Neocarbo[Title/Abstract] OR Carbosin[Title/Abstract] OR Carbotec[Title/Abstract] OR Ercar[Title/Abstract] OR "JM-8"[Title/Abstract] OR "JM 8"[Title/Abstract] OR JM8[Title/Abstract] OR Nealorin[Title/Abstract] OR "NSC-241240"[Title/Abstract] OR "NSC 241240"[Title/Abstract] OR NSC241240[Title/Abstract] OR Blastocarb[Title/Abstract])) OR (((((((("gemcitabine-oxaliplatin regimen" [Supplementary Concept]) OR

"Pemetrexed"[Mesh]) OR "Docetaxel"[Mesh]) OR "Paclitaxel"[Mesh]) OR "Vinorelbine"[Mesh])) OR (Gemcitabine[Title/Abstract] OR pemetrexed[Title/Abstract] OR "Pemetrexed Disodium"[Title/Abstract] OR Alimta[Title/Abstract] OR docetaxel[Title/Abstract] OR Taxotere[Title/Abstract] OR "Docetaxel Trihydrate"[Title/Abstract] OR Docetaxol[Title/Abstract] OR "Docetaxel Hydrate"[Title/Abstract] OR "Taxoltere Metro"[Title/Abstract] OR paclitaxel[Title/Abstract] OR Anzatax[Title/Abstract] OR Taxol[Title/Abstract] OR "Taxol A"[Title/Abstract] OR "Bris Taxol"[Title/Abstract] OR "Taxol, Bris"[Title/Abstract] OR "Paclitaxel, (4 alpha)-Isomer"[Title/Abstract] OR Paxene[Title/Abstract] OR Praxel[Title/Abstract] OR Onxol[Title/Abstract] OR vinorelbina[Title/Abstract] OR Navelbine[Title/Abstract] OR "Vinorelbine Tartrate"[Title/Abstract])) OR (("Drug Therapy"[Mesh]) OR ("Drug Therapies"[Title/Abstract] OR Chemotherapy[Title/Abstract] OR Chemotherapies[Title/Abstract] OR Pharmacotherapy[Title/Abstract] OR Pharmacotherapies[Title/Abstract]))) AND (((("Etoposide"[Mesh]) OR (Eposide[Title/Abstract] OR "Demethyl Epipodophyllotoxin Ethylidene Glucoside"[Title/Abstract] OR "Eto-GRY"[Title/Abstract] OR "Eto GRY"[Title/Abstract] OR "Etoposide, (5a alpha,9 alpha)-Isomer"[Title/Abstract] OR "Etoposide, (5S)-Isomer"[Title/Abstract] OR "Etoposide, alpha-D-Glucopyranosyl Isomer"[Title/Abstract] OR "Etoposide, alpha D Glucopyranosyl Isomer"[Title/Abstract] OR "alpha-D-Glucopyranosyl Isomer Etoposide"[Title/Abstract] OR "Etoposido Ferrer Farma"[Title/Abstract] OR Exitop[Title/Abstract] OR Lastet[Title/Abstract] OR "NSC-141540"[Title/Abstract] OR "NSC 141540"[Title/Abstract] OR "NSC141540"[Title/Abstract] OR Onkoposid[Title/Abstract] OR Riboposid[Title/Abstract] OR Toposar[Title/Abstract] OR "Etoposide Teva"[Title/Abstract] OR Vepesid[Title/Abstract] OR "VP 16-213"[Title/Abstract] OR "VP 16 213"[Title/Abstract] OR "VP-16"[Title/Abstract] OR "VP 16"[Title/Abstract] OR "VP16"[Title/Abstract] OR "Vépéside-Sandoz"[Title/Abstract] OR "Vépéside Sandoz"[Title/Abstract] OR Celltop[Title/Abstract] OR Etopos[Title/Abstract] OR Etomedac[Title/Abstract] OR Eposin[Title/Abstract] OR "Etoposide, (5a alpha)-Isomer"[Title/Abstract] OR "Etoposide Pierre Fabre"[Title/Abstract]) OR ("atezolizumab" [Supplementary Concept]) OR (atezolizumab[Title/Abstract] OR "anti-PDL1"[Title/Abstract] OR "anti-PD-L1" [Title/Abstract] OR MPDL3280A[Title/Abstract] OR "MPDL-3280"[Title/Abstract] OR Tecentriq[Title/Abstract] OR RG7446[Title/Abstract] OR "RG-7446"[Title/Abstract])))

Embase

#1 'small cell lung cancer'/exp/mj
 #2 'small cell lung cancer' OR 'oat cell lung cancer' OR 'small cell cancer of the lung' OR 'carcinoma, small cell lung' OR 'oat cell carcinoma of lung':ti,ab
 #4 'metastasis'/exp/mj OR 'recurrent disease'/exp/mj
 #3 #1 OR #2
 #5 'neoplasm metastasis' OR metasta* OR 'stage 4' OR 'stage iv' OR advanced OR recurrence* OR relapse*:ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'etoposide'/exp/mj OR 'atezolizumab'/exp/mj
 #8 etoposide OR 'demethyl epipodophyllotoxin ethylidene glucoside' OR 'eto-gry' OR 'eto gry' OR 'etoposide, (5a alpha,9 alpha)-isomer' OR 'etoposide, (5s)-isomer' OR 'etoposide, alpha-d-glucopyranosyl isomer' OR 'etoposide, alpha d glucopyranosyl isomer' OR 'alpha-d-glucopyranosyl isomer etoposide' OR 'etoposido ferrer farma' OR exitop OR lastet OR 'nsc-141540' OR 'nsc 141540' OR 'nsc141540' OR onkoposid OR riboposid OR toposar OR 'etoposide teva' OR vepesid OR 'vp 16-213' OR 'vp 16 213' OR 'vp-16' OR 'vp 16' OR 'vp16' OR 'vépéside-sandoz' OR 'vépéside sandoz' OR celltop OR etopos OR etomedac OR eposin OR 'etoposide, (5a alpha)-isomer' OR 'etoposide pierre fabre' OR atezolizumab OR 'anti-pdl1' OR 'anti-pd-l1' OR mpdl3280a OR 'mpdl-3280' OR tecentriq OR rg7446 OR 'rg-7446':ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10 'cisplatin'/exp/mj OR 'carboplatin'/exp/mj OR 'gemcitabine'/exp/mj OR 'pemetrexed'/exp/mj OR 'docetaxel'/exp/mj OR 'paclitaxel'/exp/mj OR 'vinorelbine tartrate'/exp/mj

#11 cisplatin OR 'cis-diamminedichloroplatinum(ii)' OR 'platinum diamminodichloride' OR 'diamminodichloride, platinum' OR 'cis-platinum' OR 'cis platinum' OR dichlorodiammineplatinum OR 'cis-diamminedichloroplatinum' OR 'cis diamminedichloroplatinum' OR 'cis-dichlorodiammineplatinum(ii)' OR 'nsc-119875' OR platino OR platinol OR biocisplatinum OR platidiam OR carboplatin OR 'cis-diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum ii' OR cbdca OR paraplatin OR paraplattine OR platinwas OR ribocarbo OR carboplat OR neocarbo OR carbosin OR carbotec OR ercar OR 'jm-8' OR 'jm 8' OR jm8 OR nealorin OR 'nsc-241240' OR 'nsc 241240' OR nsc241240 OR blastocarb OR 'drug therapies' OR chemotherapy OR chemotherapies OR pharmacotherapy OR pharmacotherapies:ti,ab
 #12 #10 OR #11
 #13 #3 AND #6 AND #9 AND #12
 #14 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
 #15 #13 AND #14
 #16 #13 AND #14 AND [embase]/lim

Q28: Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa, un trattamento sistemico di prima linea con platino/etoposide è raccomandabile?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2018)

(((((("Small Cell Lung Carcinoma"[Mesh]) OR ("Small Cell Lung Cancer"[Title/Abstract] OR "Oat Cell Lung Cancer"[Title/Abstract] OR "Small Cell Cancer Of The Lung" "Carcinoma, Small Cell Lung"[Title/Abstract] OR "Oat Cell Carcinoma of Lung"[Title/Abstract]))) AND (((("etoposide"[MeSH Terms] OR "etoposide"[All Fields]) AND ((("platinum"[MeSH Terms] OR "platinum"[All Fields]))) AND (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))

Records: 83

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2018)

#1 'non small cell lung cancer'/exp/mj
 #2 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nscl:ti,ab
 #3 #50 OR #51
 #4 'etoposide'/exp/mj OR etoposide:ti,ab
 #5 platinum:ti,ab
 #6 #4 AND #6
 #7 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 74

Selezionati 6 records

Q30: Nei pazienti affetti da SCLC in progressione a una prima linea di chemioterapia, un trattamento con topotecan è raccomandabile?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2018)

(((((("Small Cell Lung Carcinoma"[Mesh]) OR ("Small Cell Lung Cancer"[Title/Abstract] OR "Oat Cell Lung Cancer"[Title/Abstract] OR "Small Cell Cancer Of The Lung" "Carcinoma, Small Cell

Lung"[Title/Abstract] OR "Oat Cell Carcinoma of Lung"[Title/Abstract]))) AND (((("topotecan"
[Supplementary Concept]) OR topotecan[Title/Abstract])))

Records: 89

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2018)

#1 'non small cell lung cancer'/exp/mj

#2 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nslc:ti,ab

#3 #50 OR #51

#4 'topotecan'/exp/mj

#5 'topotecan':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

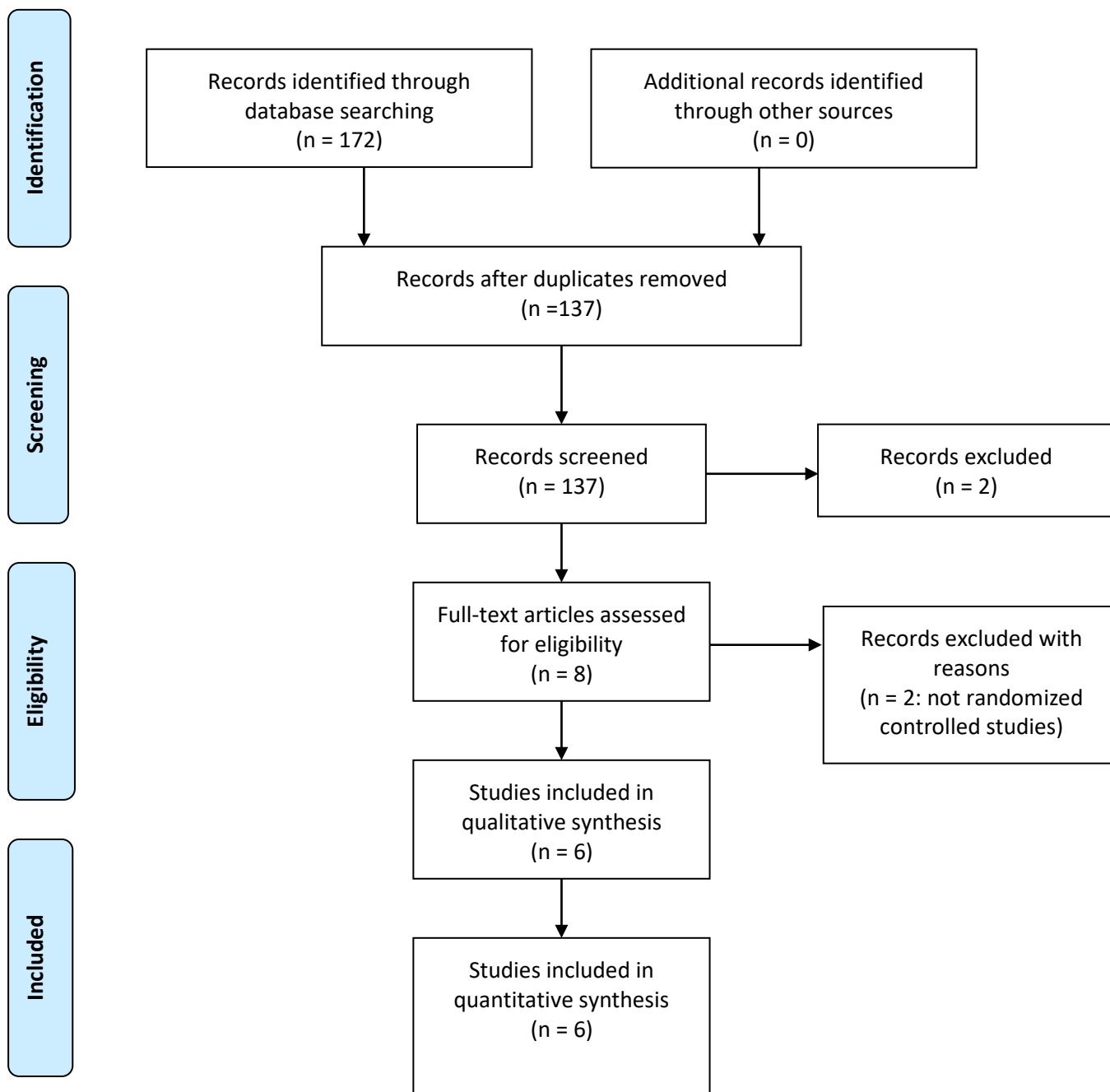
#8 #3 AND #6 AND [embase]/lim

#9 #3 AND #6 AND [embase]/lim AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta
analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 55

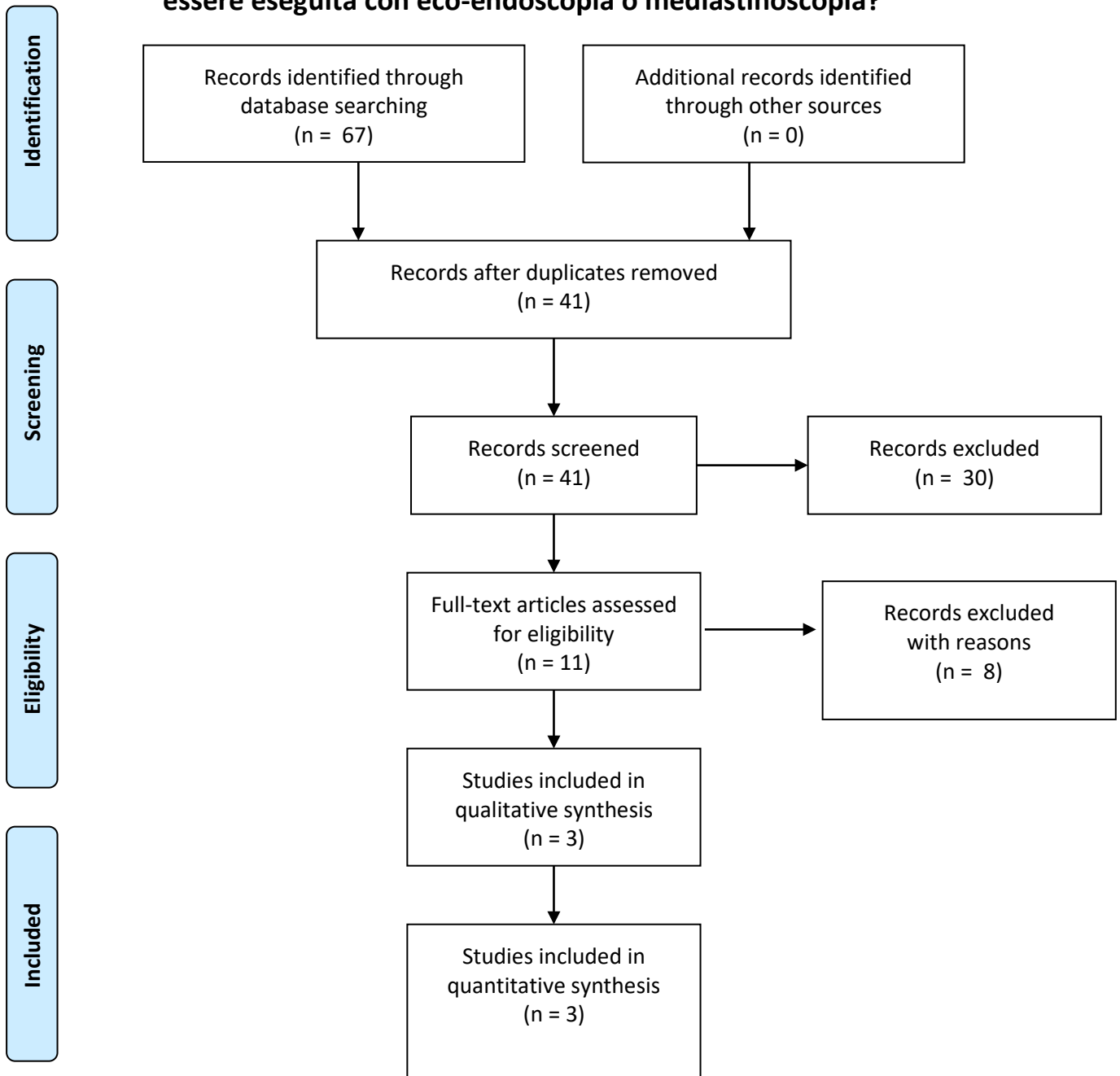
Selezionati 4 records

PRISMA 2009 Flow Diagram Q1



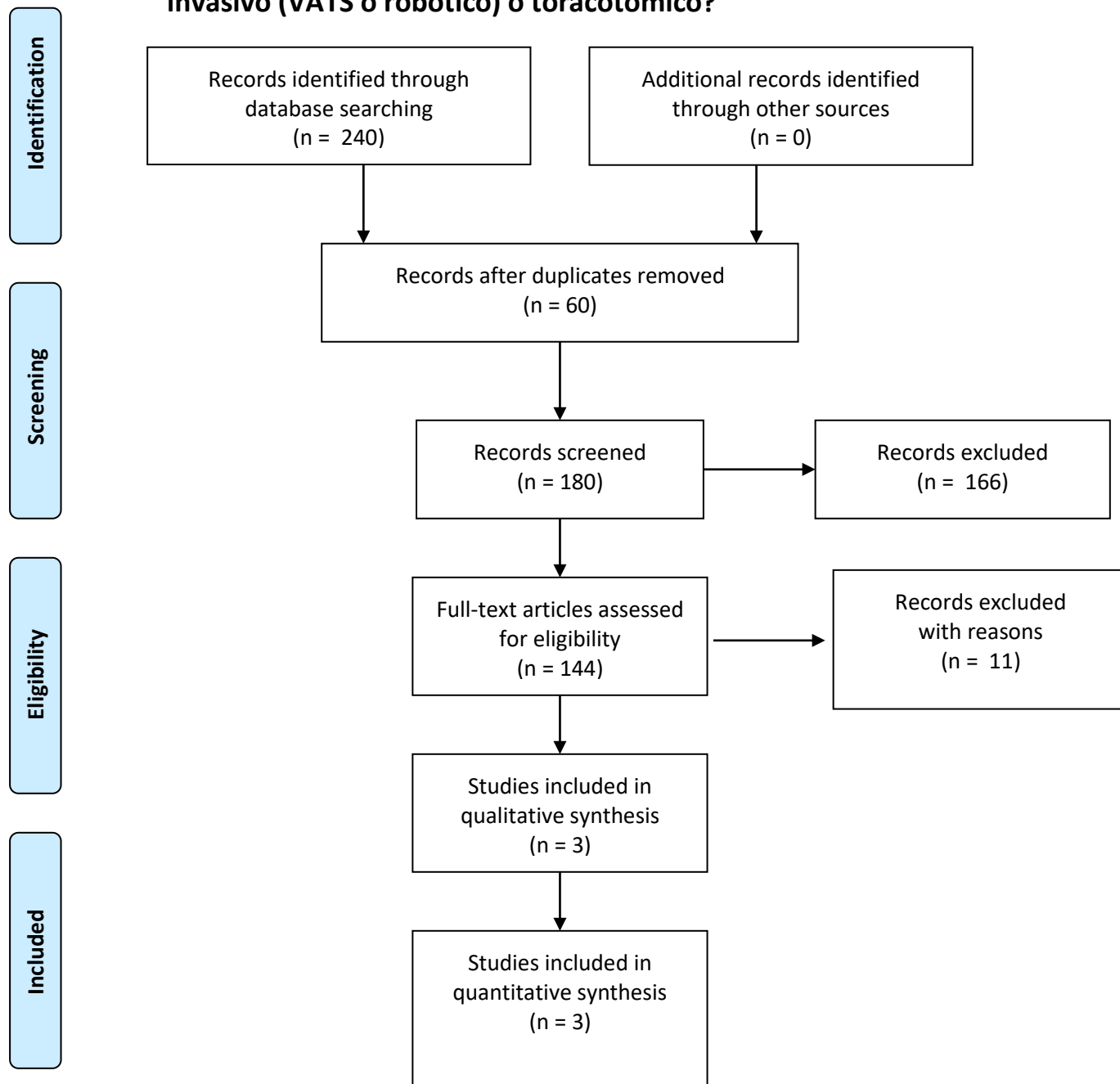


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2: Nel paziente con NSCLC potenzialmente operabile la stadiazione del mediastino dovrebbe essere eseguita con eco-endoscopia o mediastinoscopia?



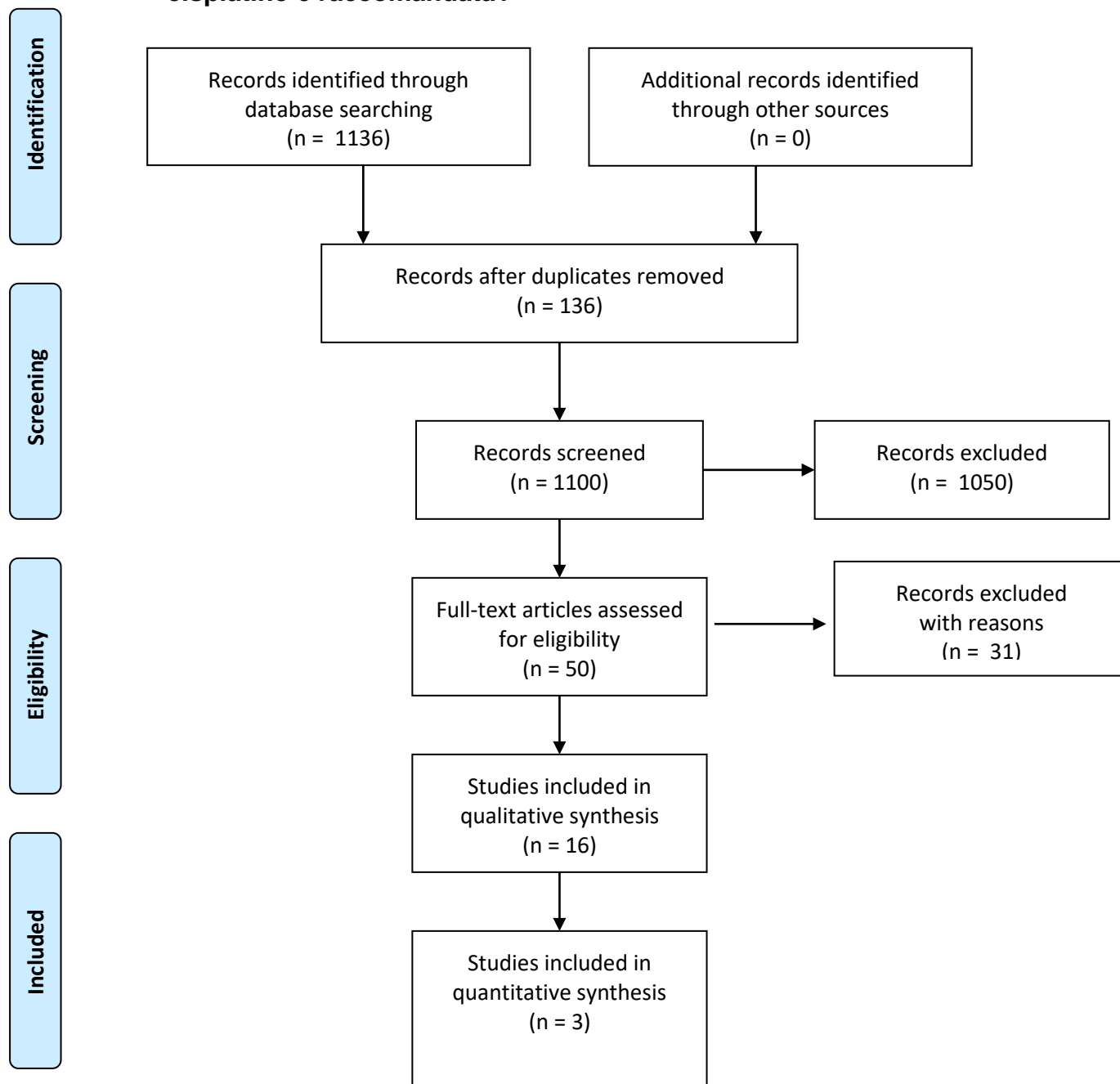


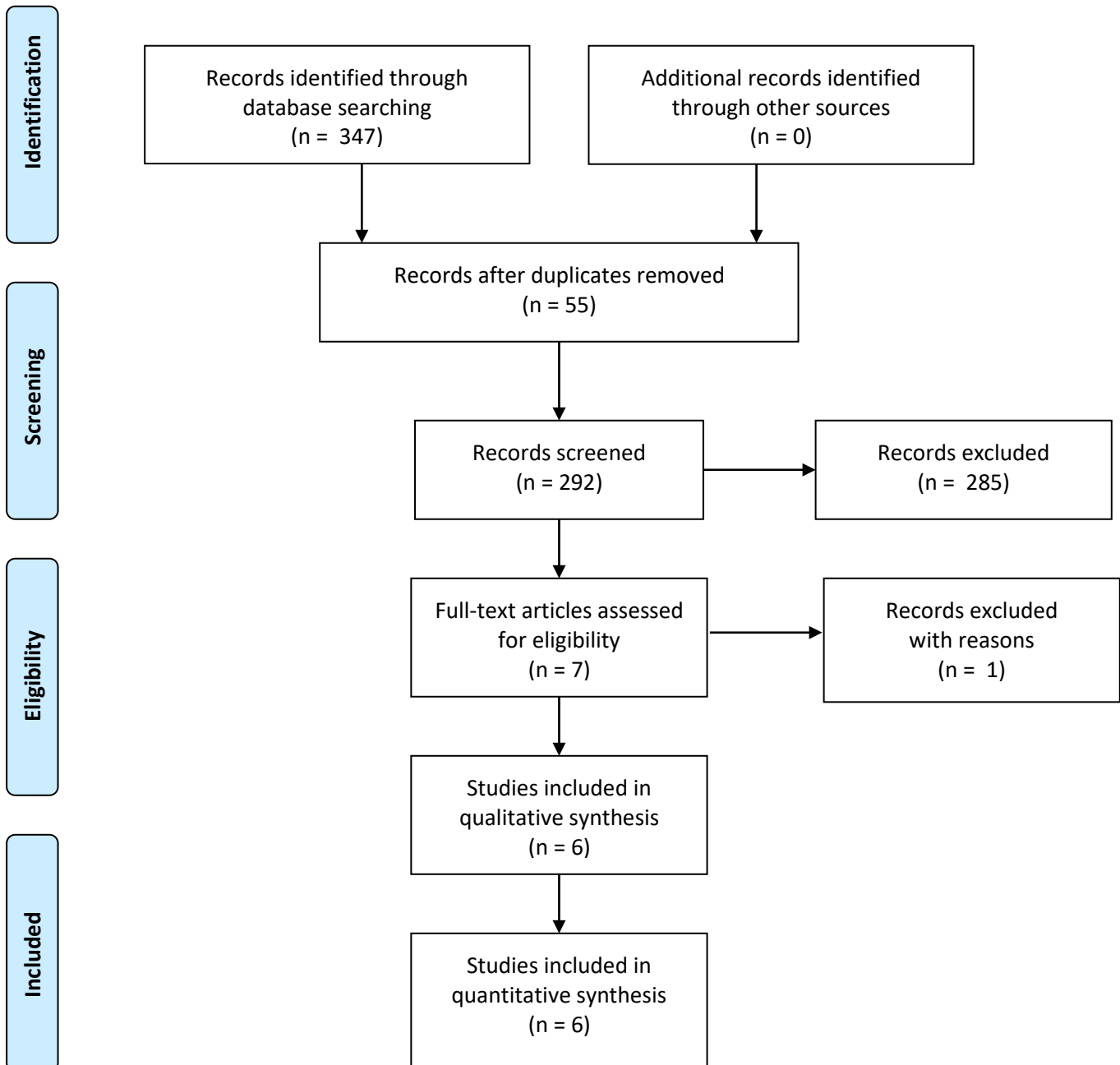
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3: Nei pazienti con NSCLC in stadio clinico I la lobectomia dovrebbe essere eseguita con approccio mini-invasivo (VATS o robotico) o toracotomico?





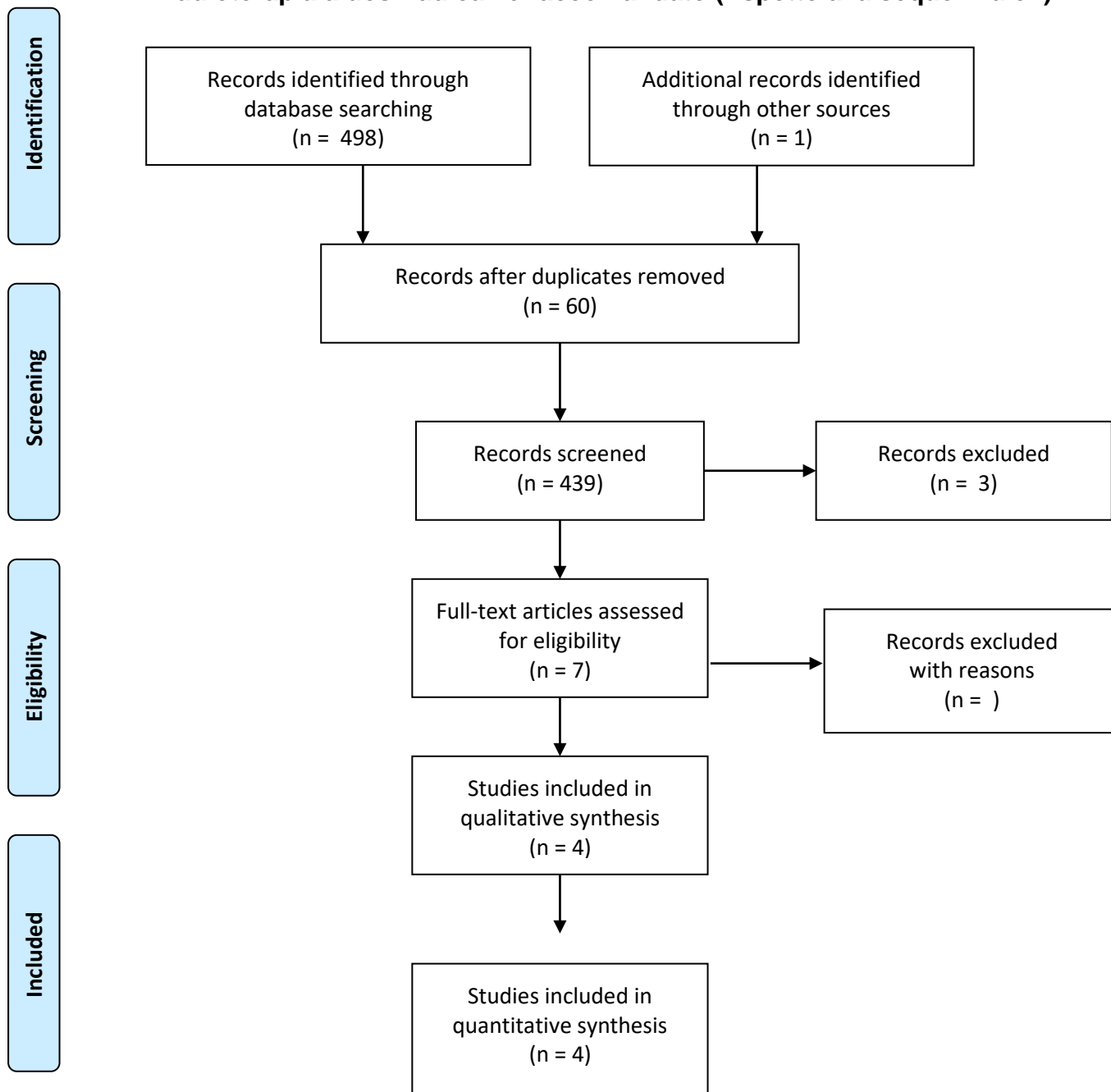
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5: Nei pazienti con NSCLC radicalmente operato una chemioterapia adiuvante con combinazioni a base di cisplatino è raccomandata?



**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q6: Nei pazienti con NSCLC in stadio I-II radicalmente operato una radioterapia post-operatoria è raccomandata?**

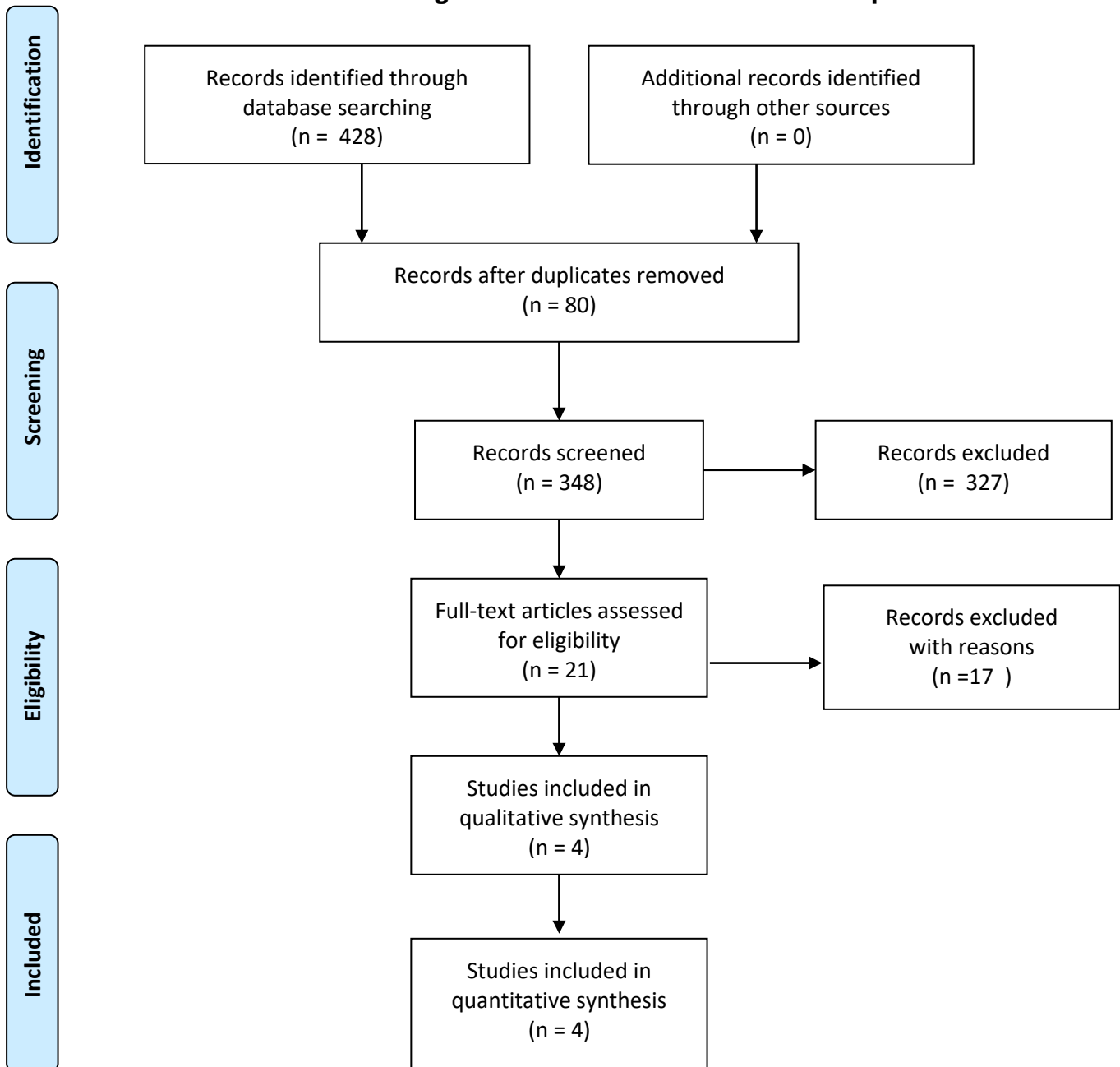


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7: Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC un trattamento concomitante di chemio-radioterapia a dosi radicali è raccomandato (rispetto alla sequenziale?)



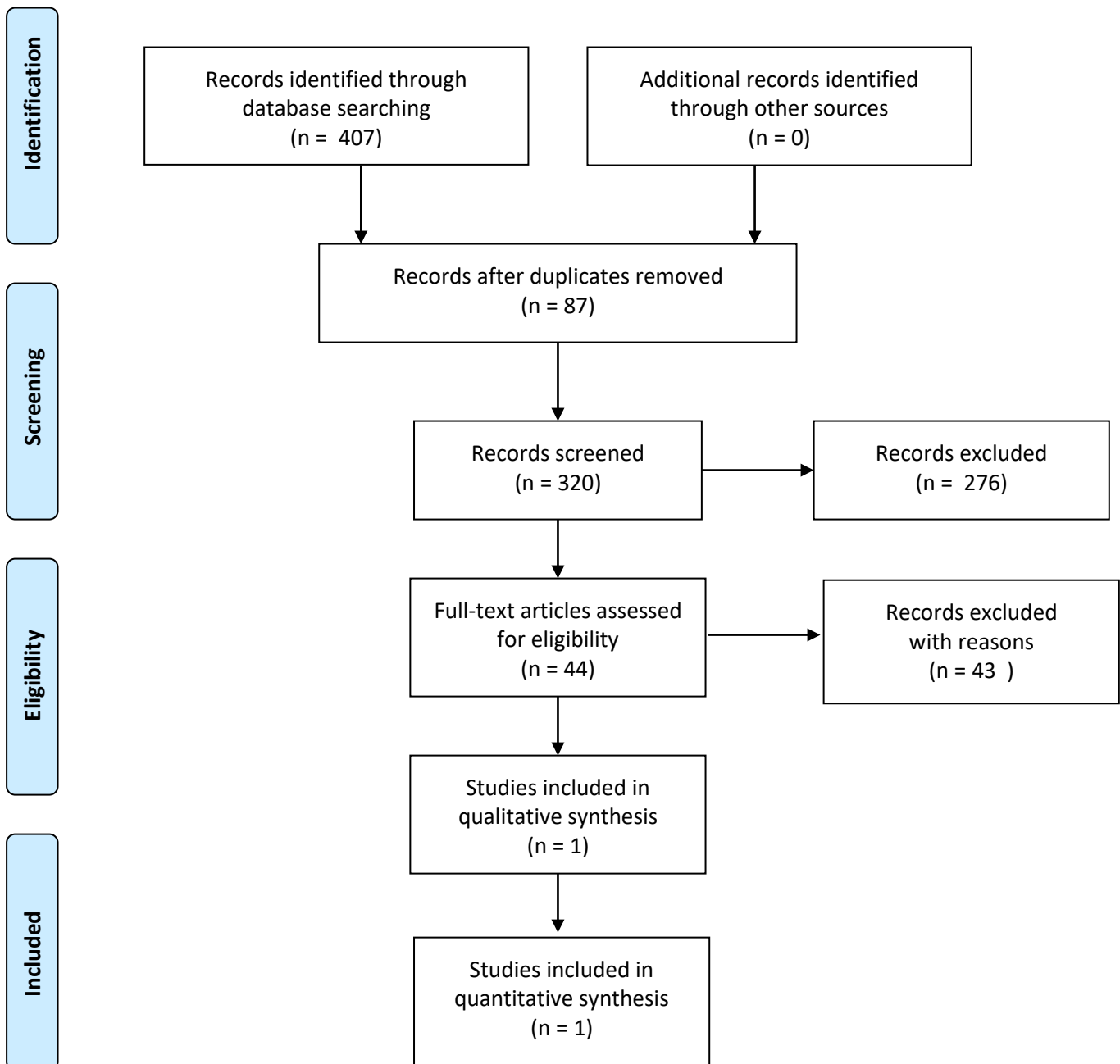


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q8: Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC, esiste un regime chemioterapico raccomandato da eseguire in associazione alla radioterapia?



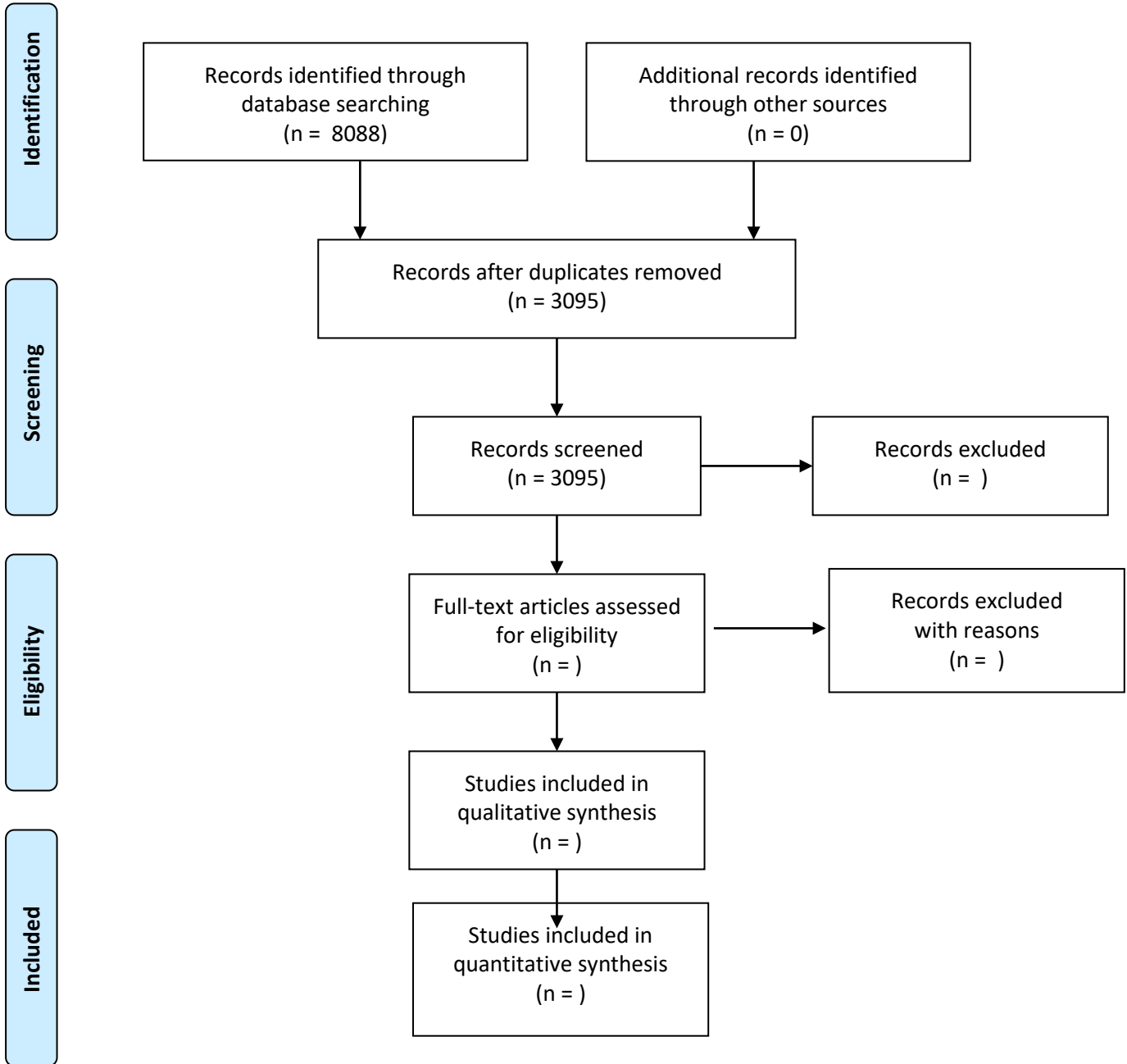


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q9: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio III non resecabile, in risposta o stabilità di malattia dopo trattamento chemio-radioterapico a dosi radicali e con espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali superiore o uguale a 1%, una terapia di consolidamento con durvalumab è raccomandata rispetto all'osservazione?



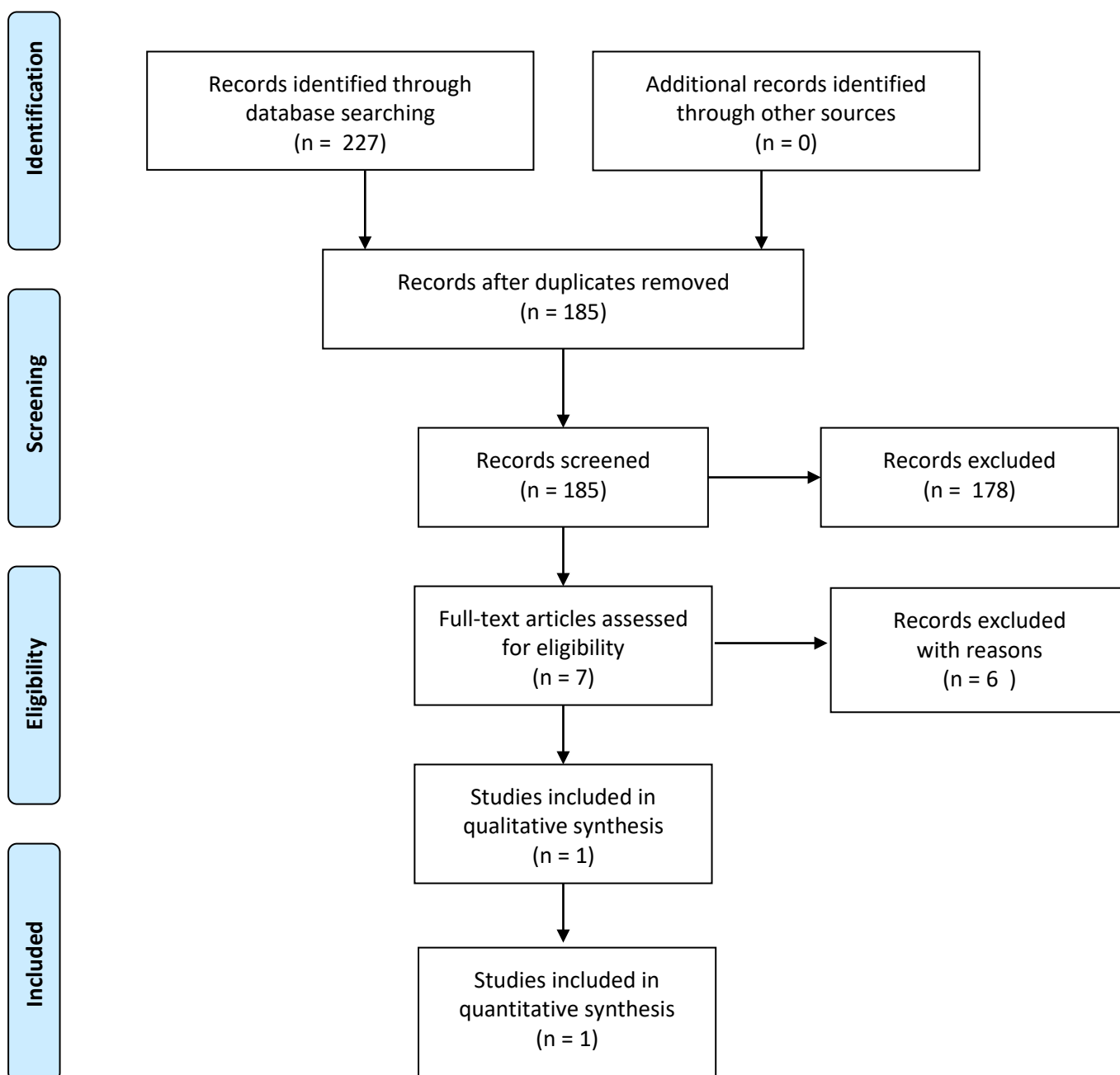


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10-11& 13



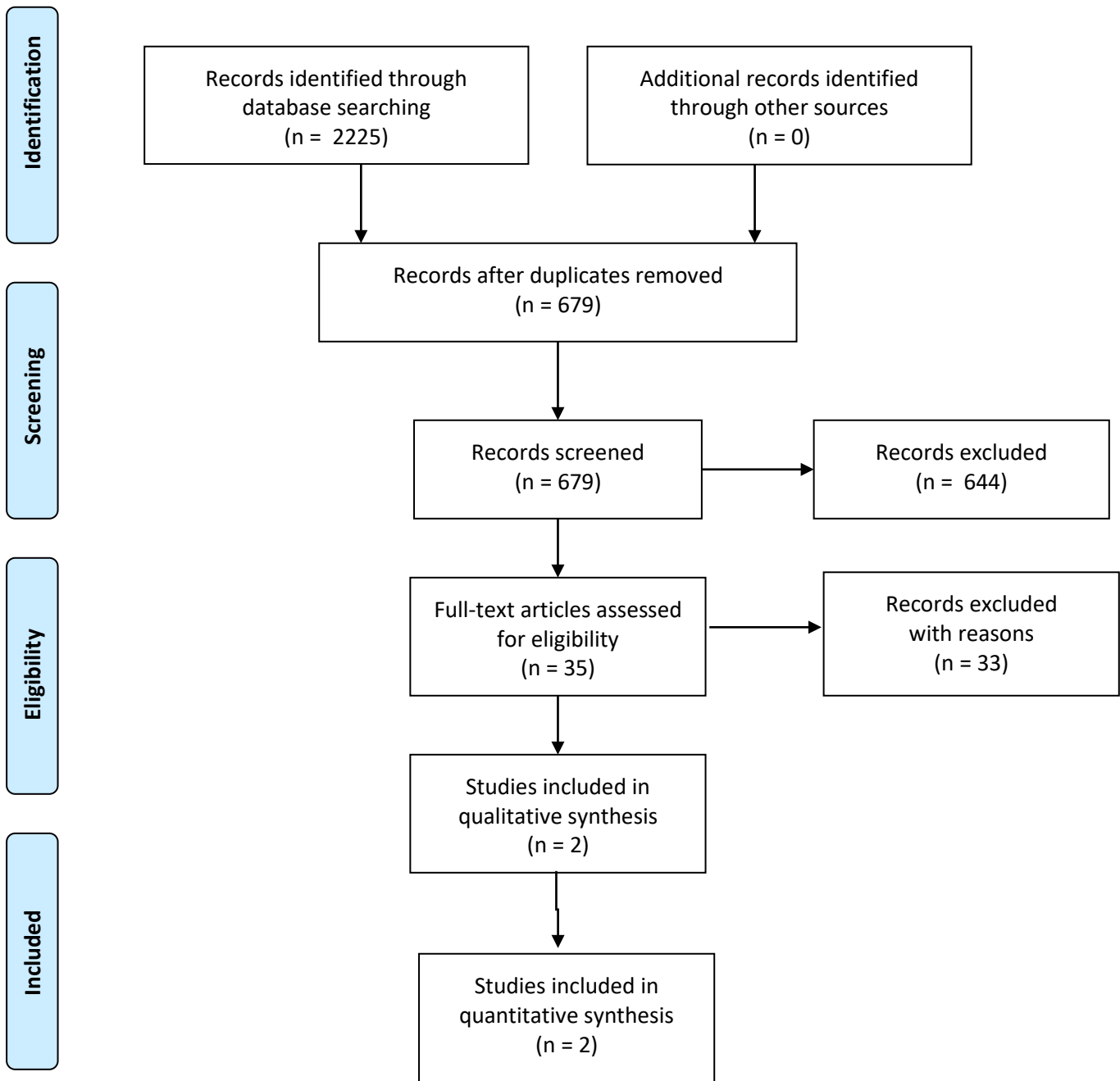


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q12: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni non comuni di *EGFR*, il trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di *EGFR* gefitinib, erlotinib o afatinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?



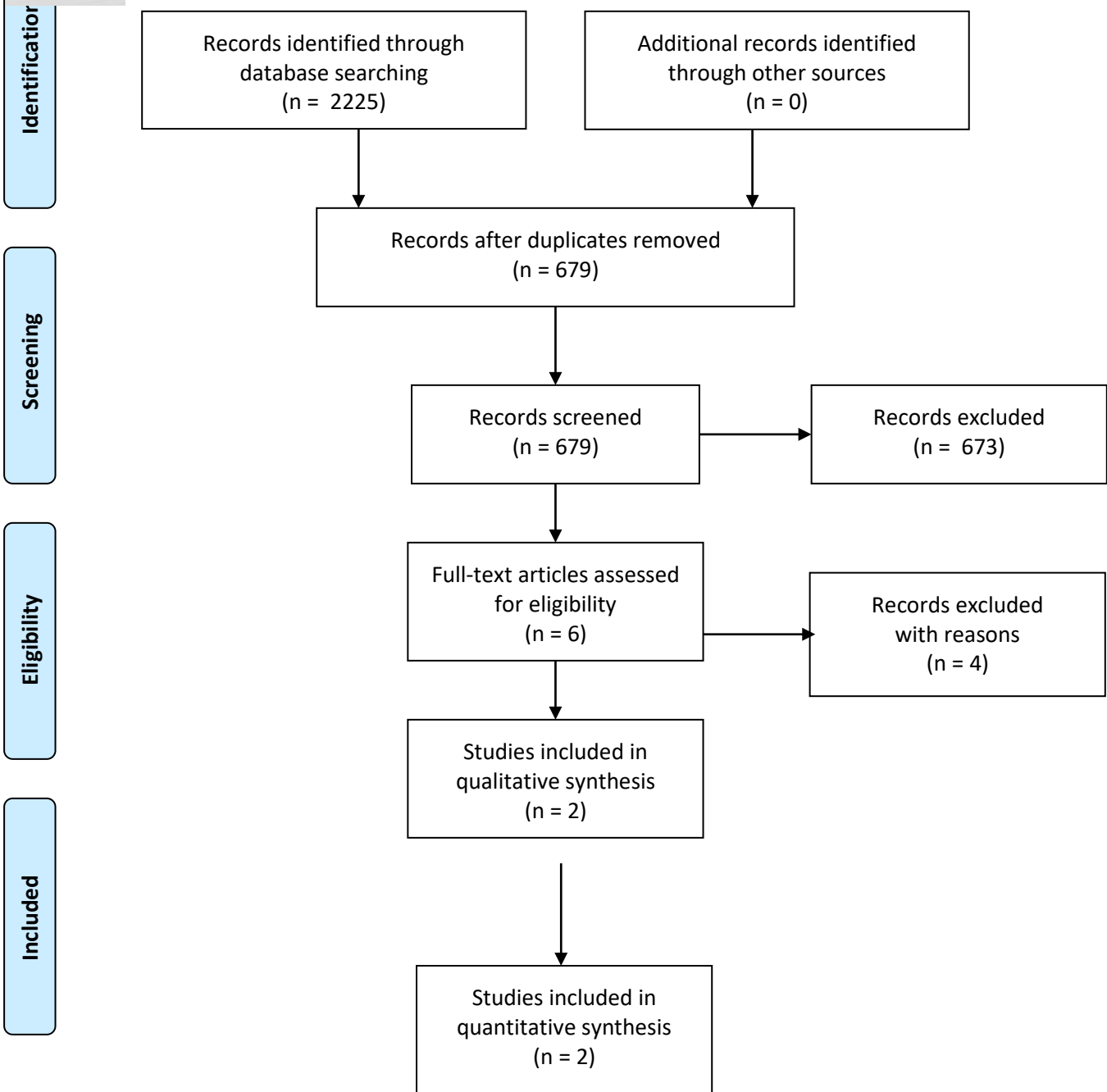


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q14: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, un trattamento di prima linea con crizotinib o ceritinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?



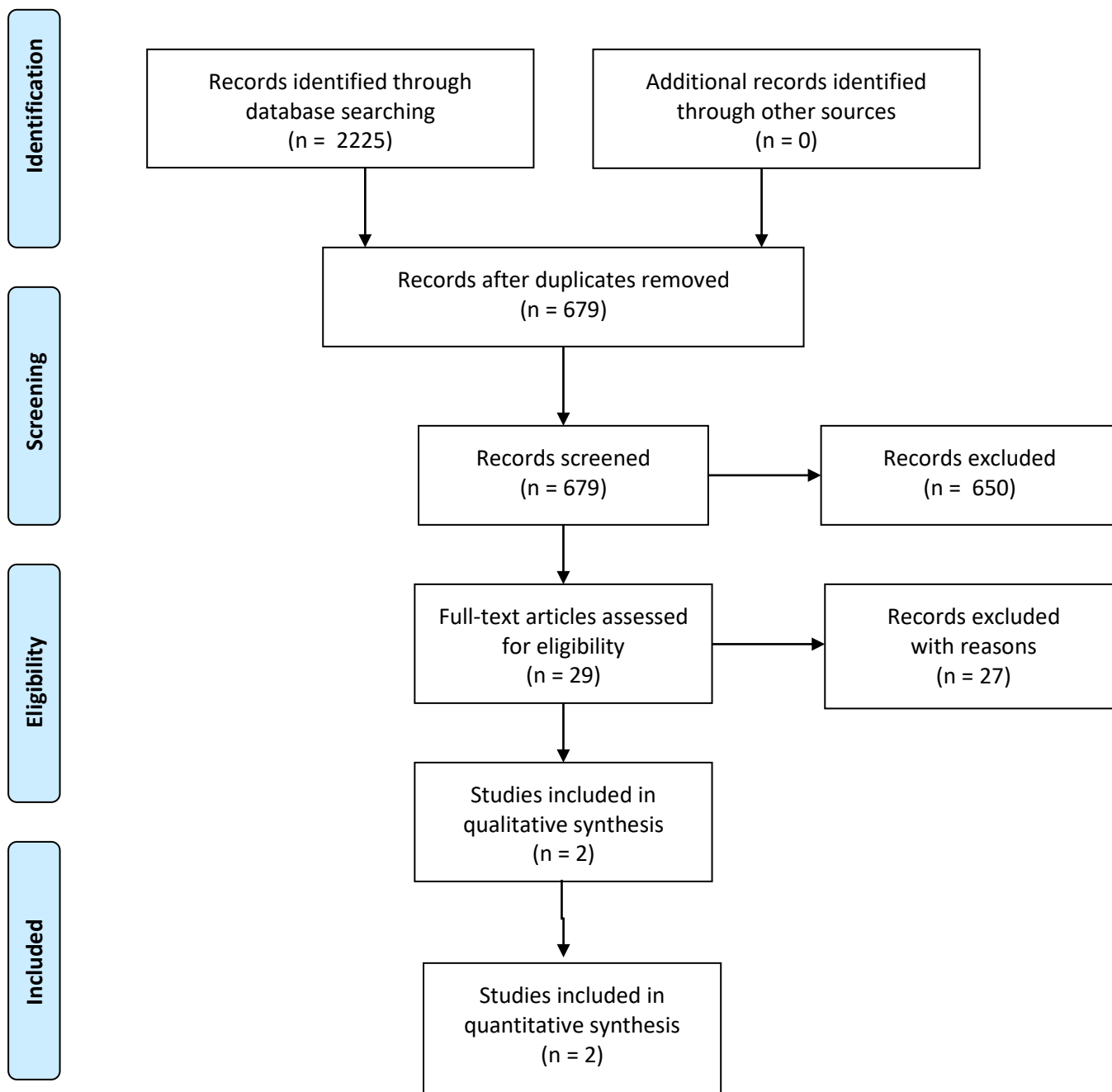


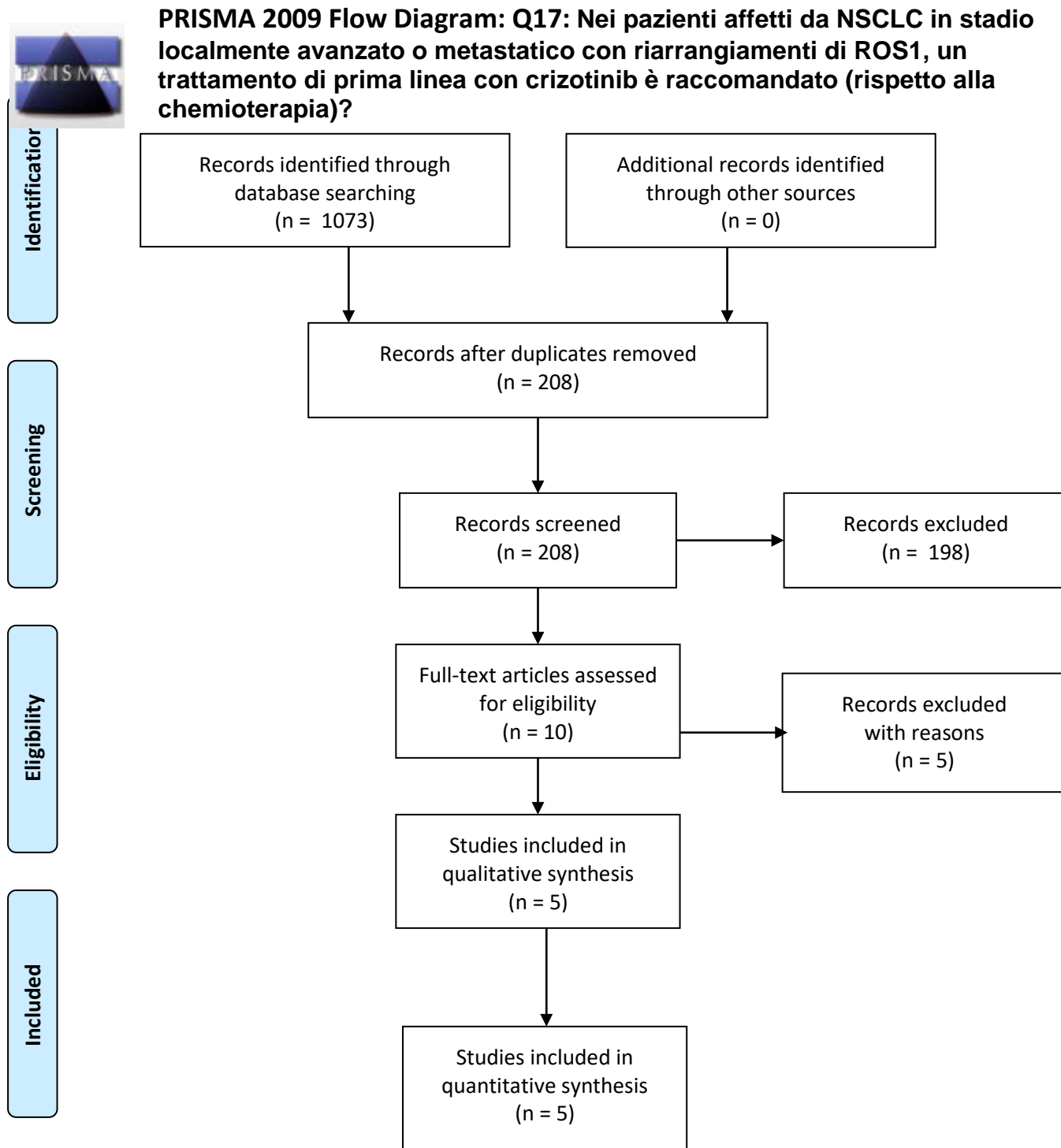
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q15: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, un trattamento di prima linea con alectinib è raccomandato (rispetto al crizotinib)?



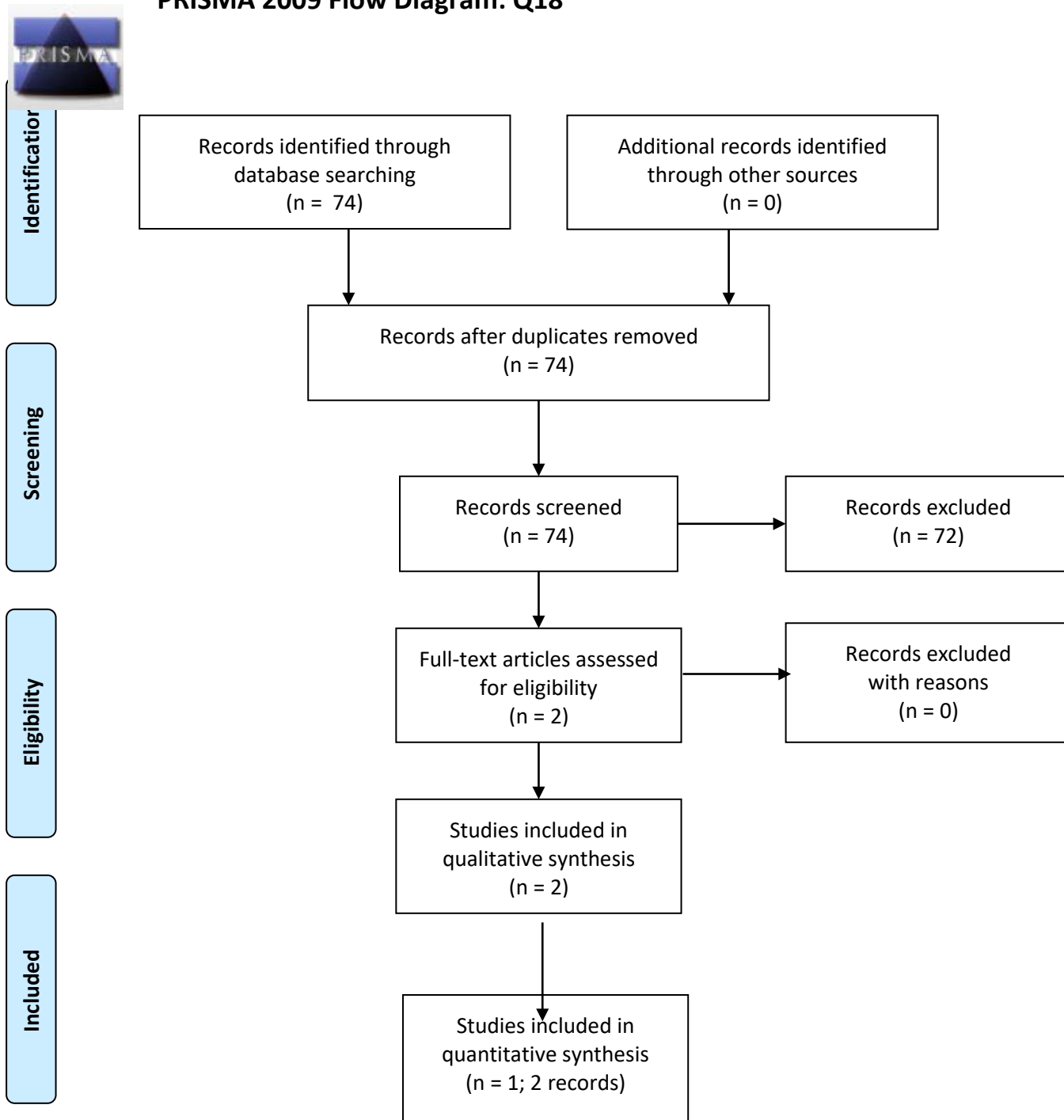


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q16: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamento di ALK in progressione a una terapia con crizotinib, un trattamento con ceritinib o alectinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?



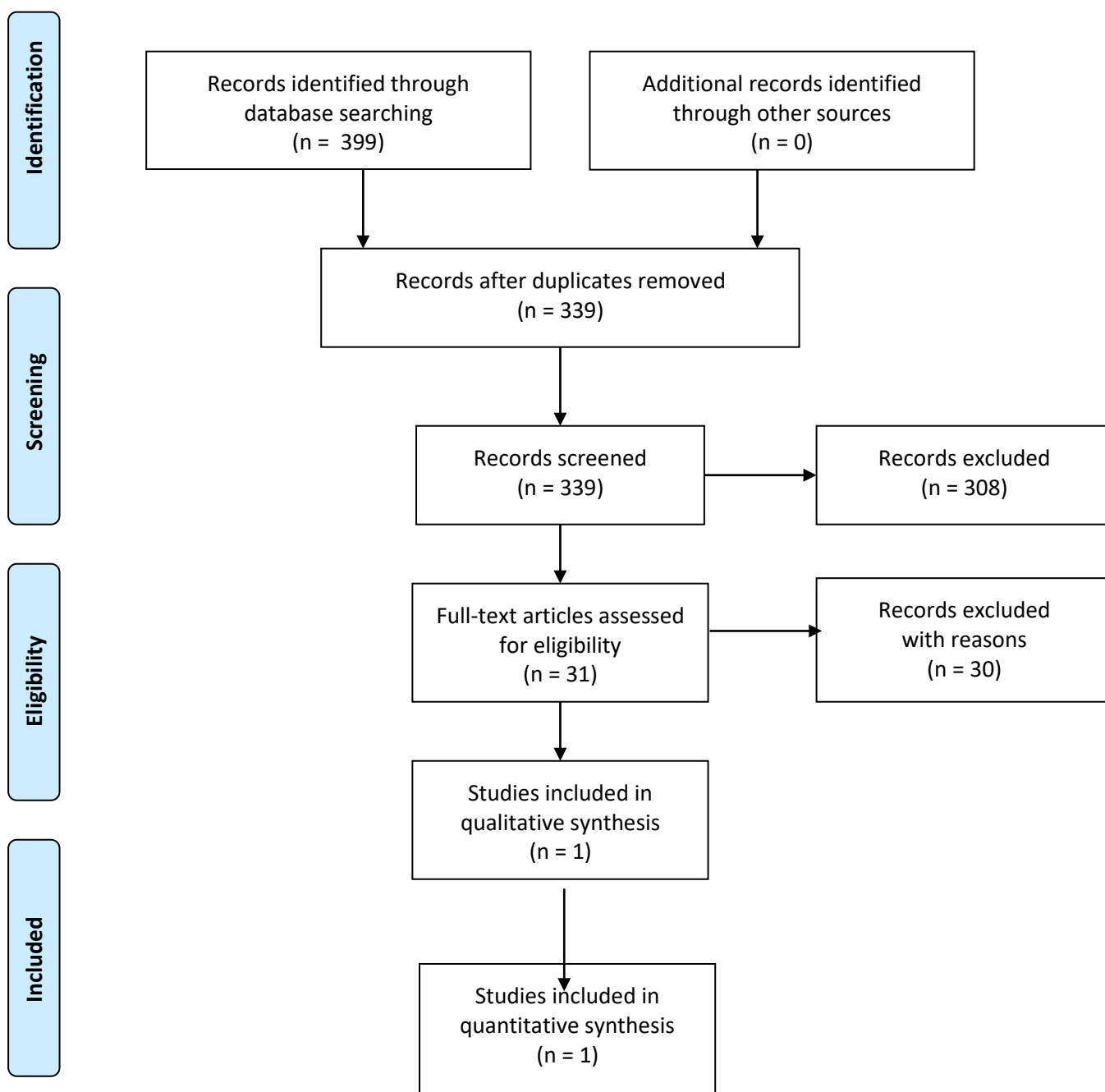


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q18

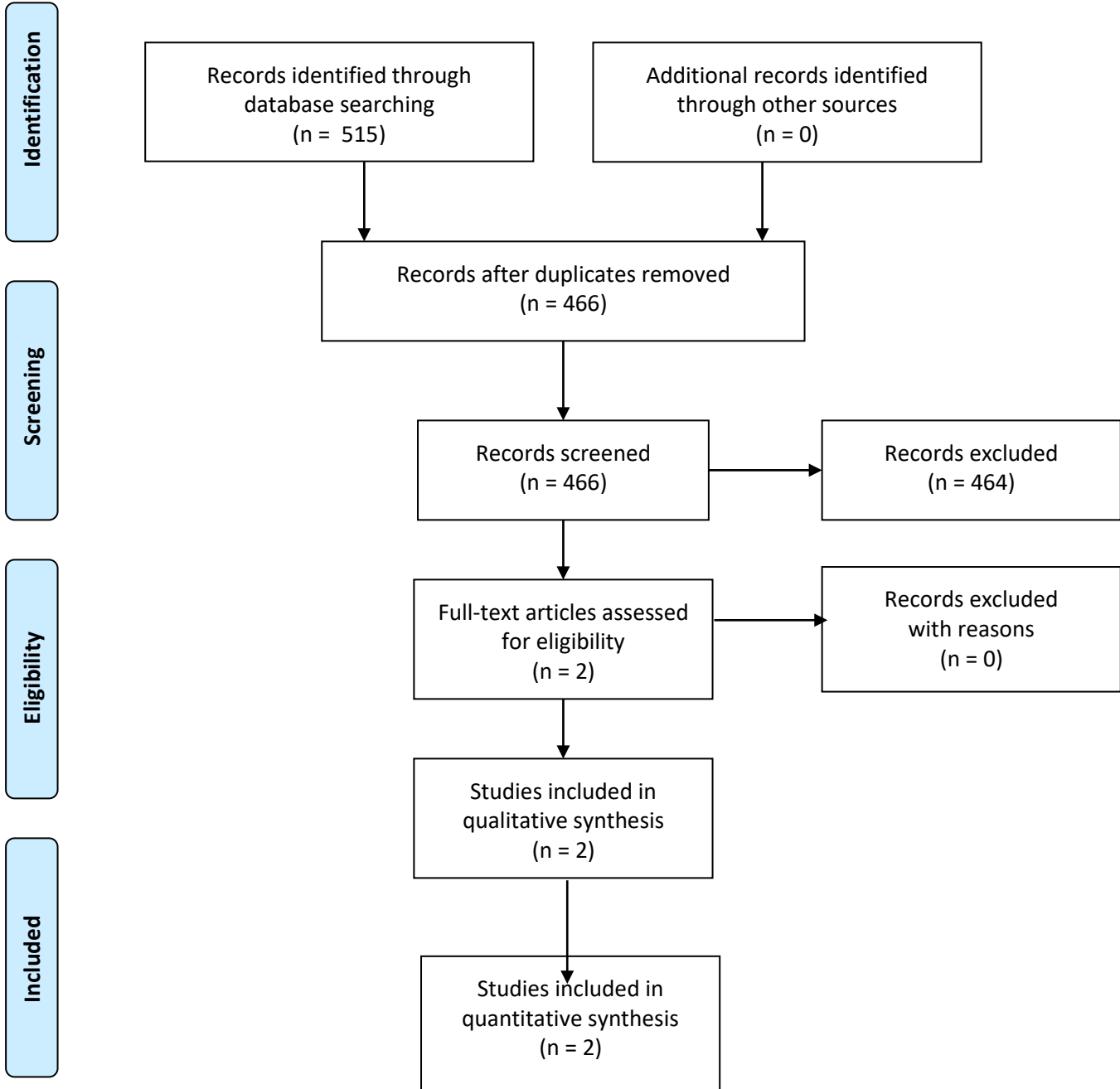




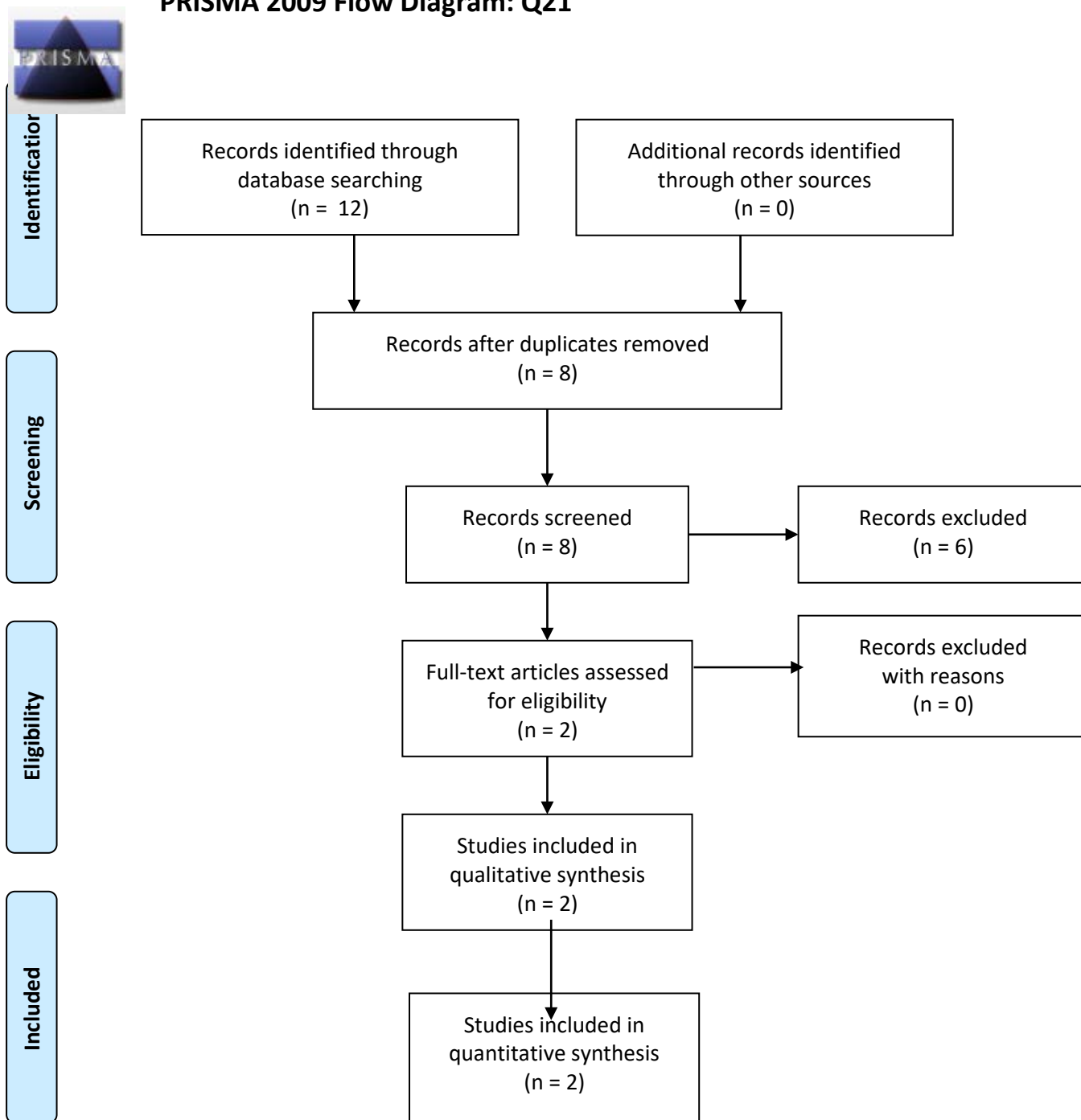
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q19 Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con espressione di PDL1 \geq 50%, senza mutazioni attivanti il gene di EGFR o riarrangiamenti di ALK, e con buon performance status (0-1), un trattamento di prima linea con pembrolizumab è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q20

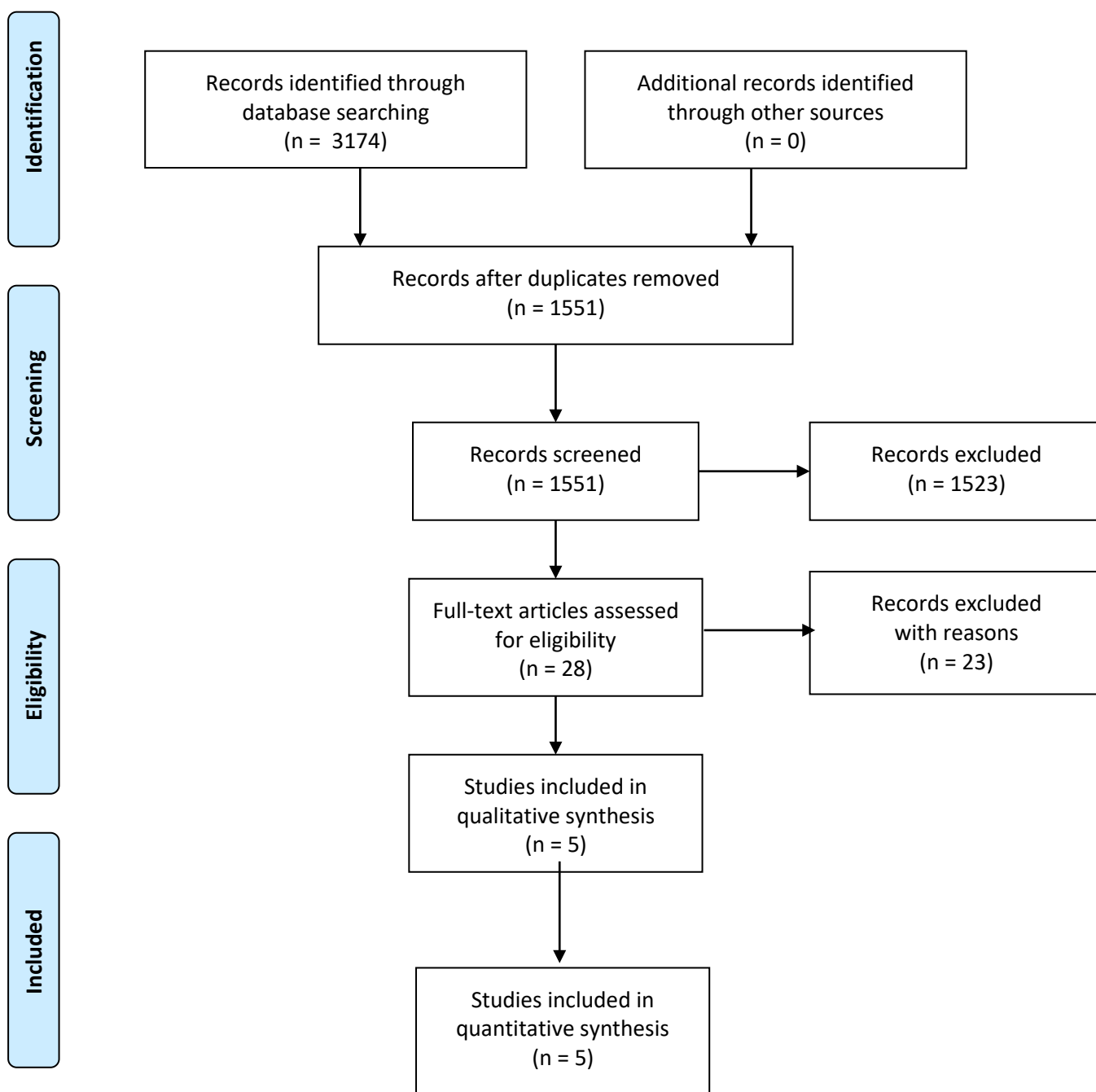


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q21



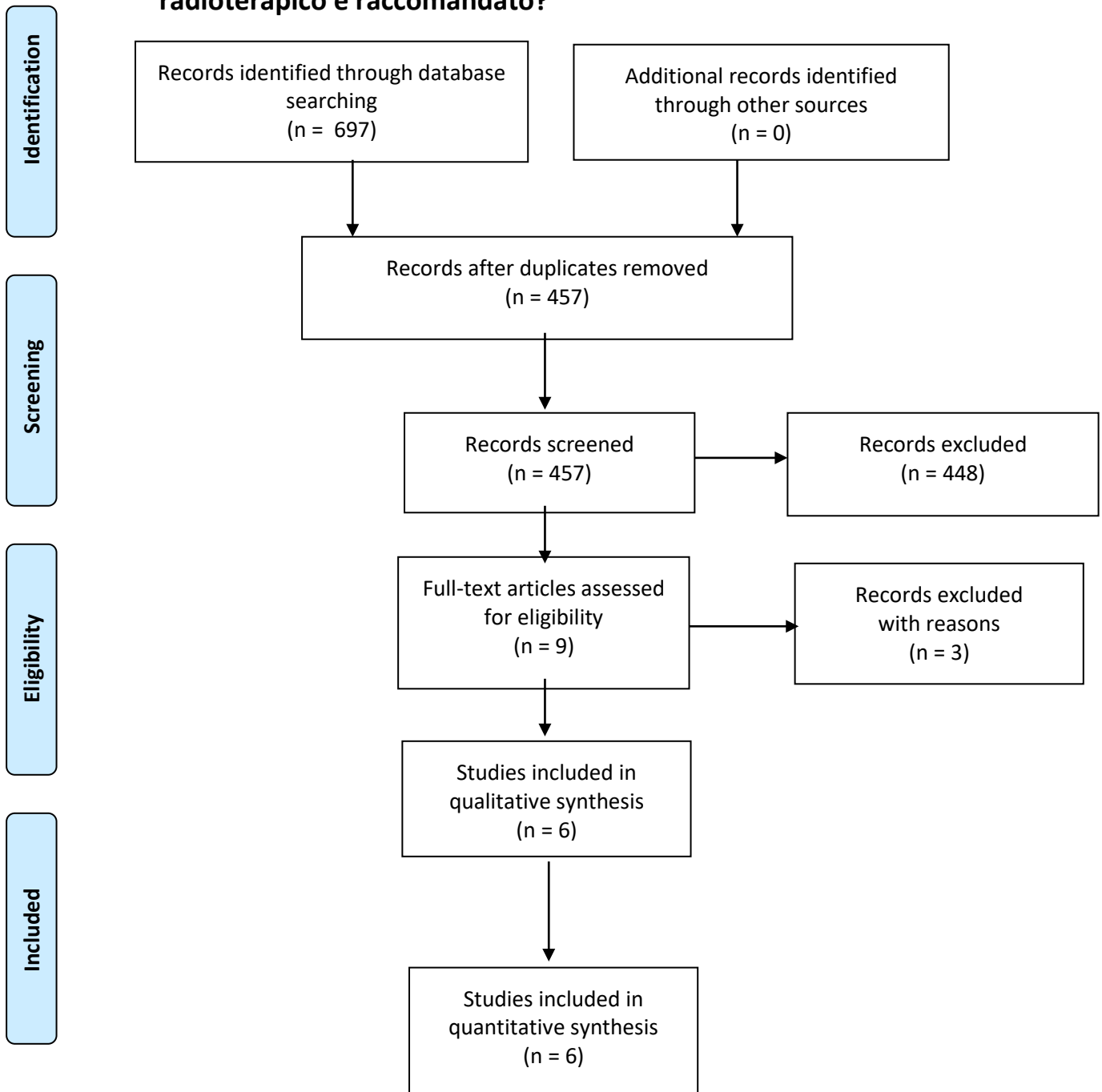


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q23 Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico in progressione dopo una prima linea di chemioterapia, una immunoterapia con nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab è raccomandata (rispetto a una chemioterapia di seconda linea)?



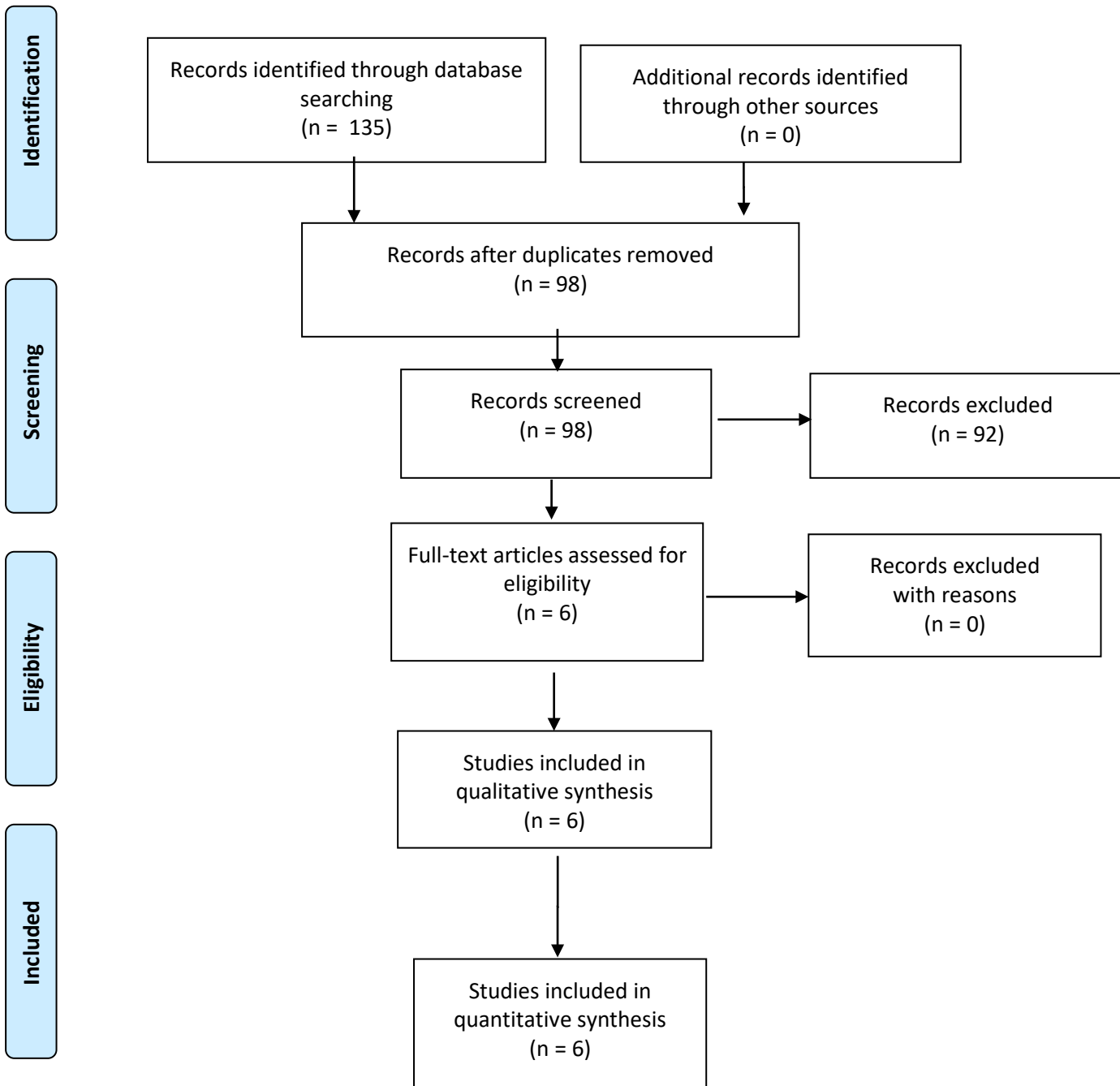


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q24 Nei pazienti affetti da SCLC in stadio limitato e in buone condizioni generali, il trattamento chemio-radioterapico è raccomandato?

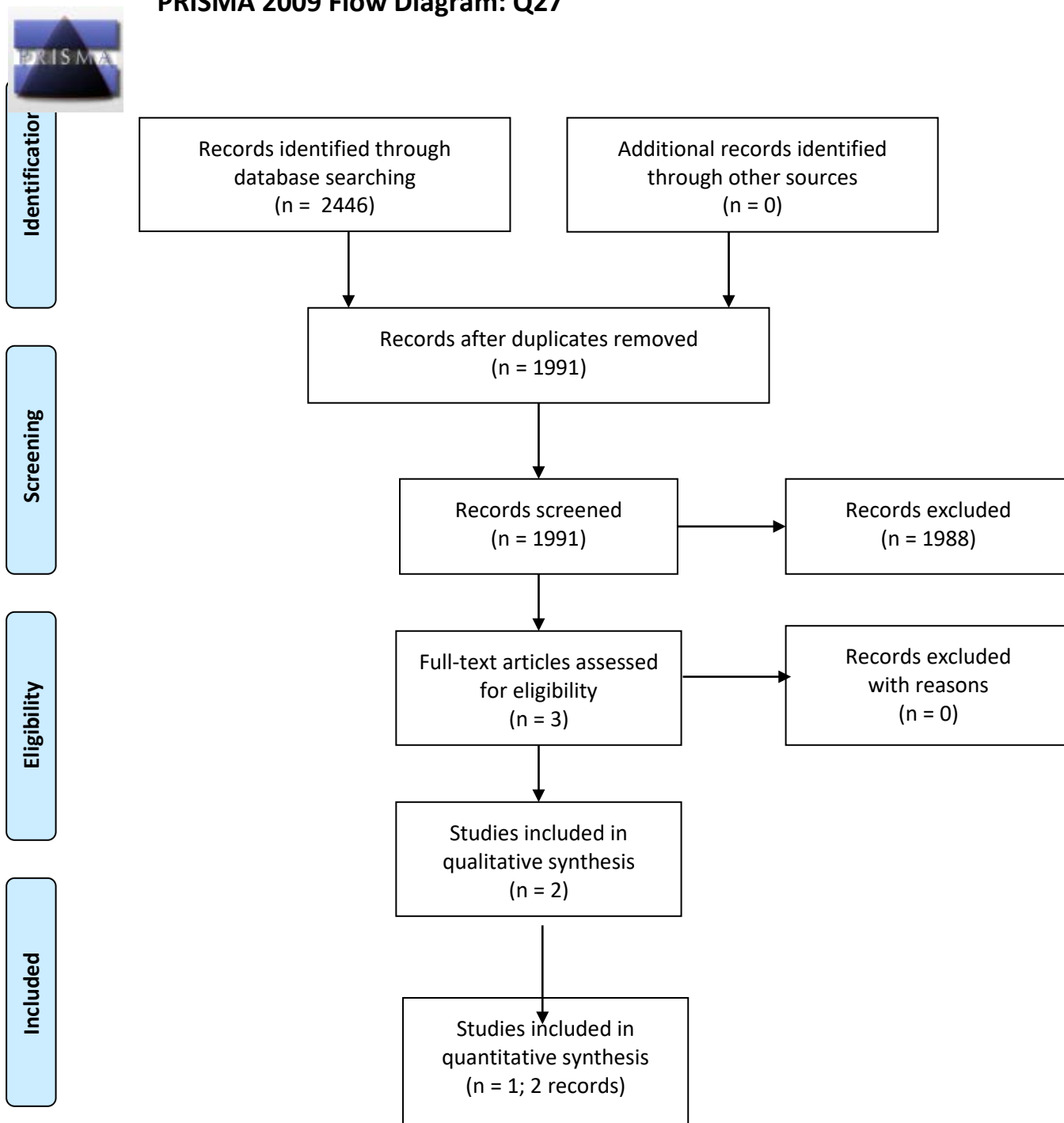




PRISMA 2009 Flow Diagram: Q25 & Q27

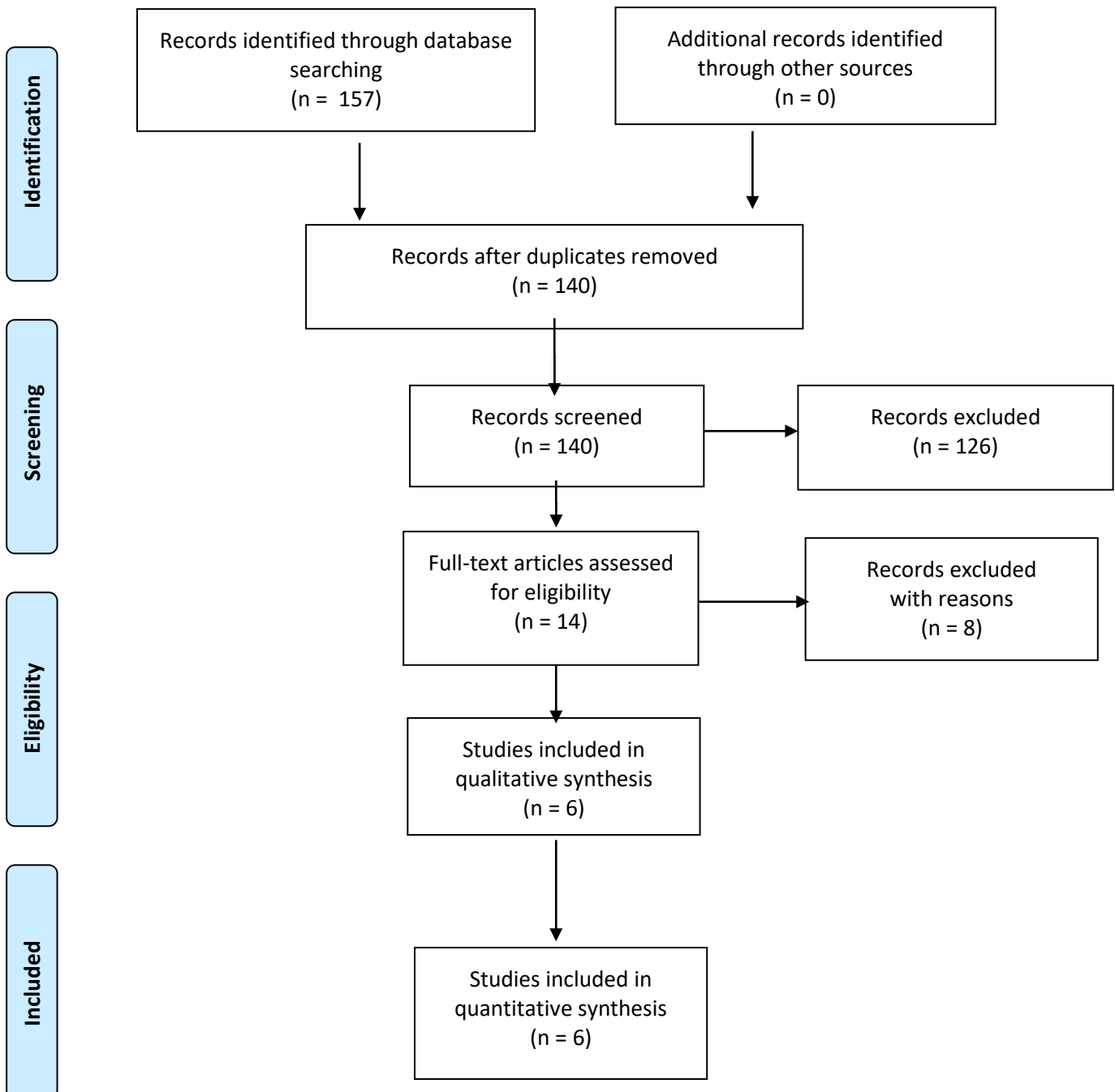


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q27



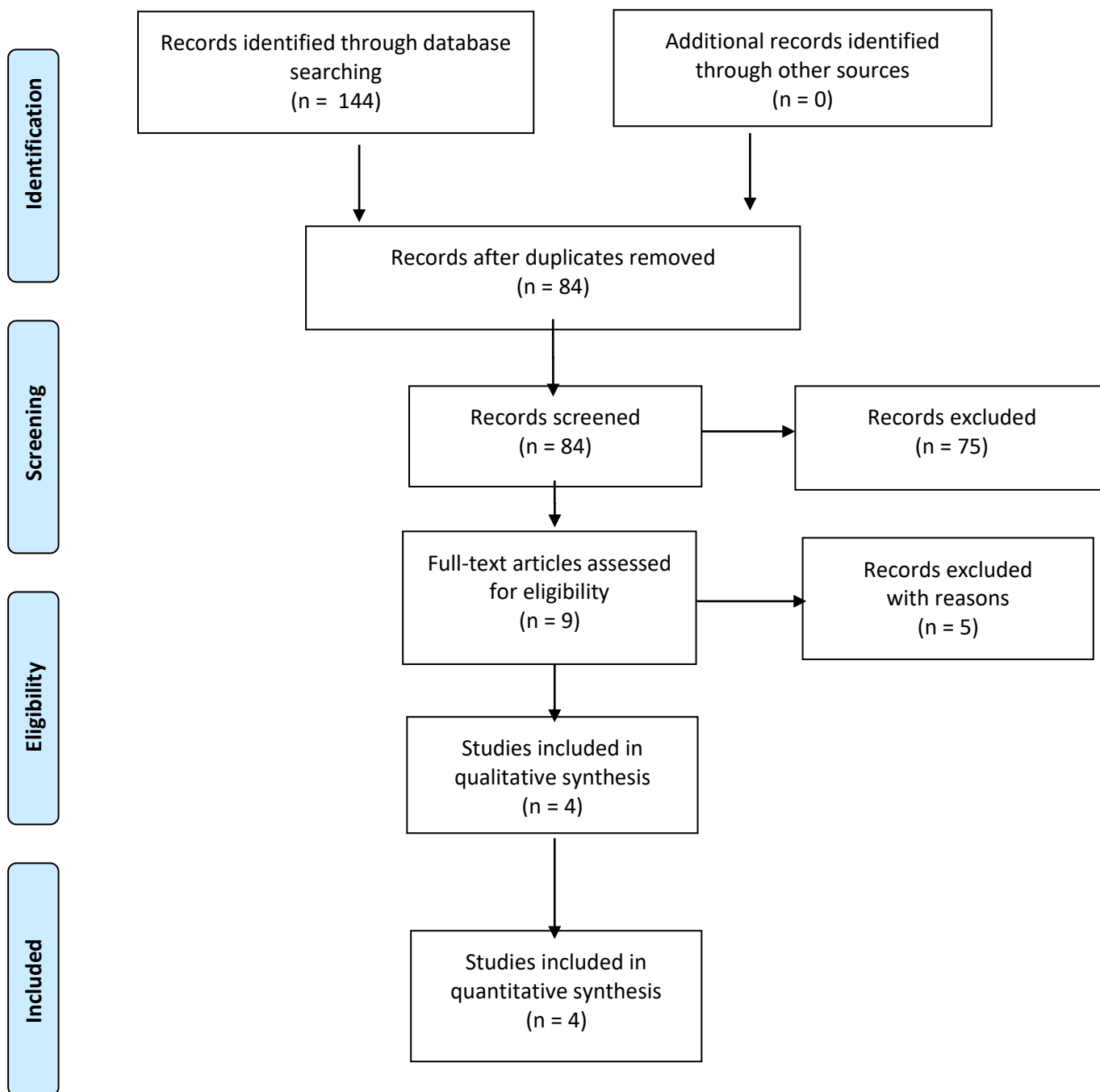


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q28 Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa, un trattamento sistemico di prima linea con platino/etoposide è raccomandabile?





**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q30 Nei pazienti affetti da SCLC in
progressione a una prima linea di chemioterapia, un trattamento con
topotecan è raccomandabile?**





Associazione Italiana Oncologia Medica

**LINEE GUIDA AIOM 2019.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

17 gennaio 2019

Indice

<i>LINEE GUIDA AIOM 2019: FINALITÀ E CARATTERISTICHE</i>	436
1. <i>FINALITÀ E UTENTI TARGET</i>	436
2. <i>CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM</i>	436
A. <i>STRUTTURA ORGANIZZATIVA</i>	436
B. <i>COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG</i>	437
C. <i>METODOLOGIA</i>	437
D. <i>REVISIONE DEI DOCUMENTI</i>	439
E. <i>INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE</i>	439
F. <i>AGGIORNAMENTO PERIODICO</i>	440
G. <i>PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM</i>	440
H. <i>VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE</i>	440
3. <i>CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI</i>	441
4. <i>BIBLIOGRAFIA</i>	443
<i>METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM</i>	445
1. <i>SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE</i>	445
2. <i>METODOLOGIA SCIENTIFICA</i>	445
2.1. <i>Formulazione del Quesito Clinico</i>	445
2.2. <i>Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche</i>	446
2.3. <i>Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche</i>	447
2.3.1..... <i>La descrizione degli studi per esteso</i>	447
2.3.2..... <i>Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015</i>	448
2.3.2.1..... <i>Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”</i>	449
2.4. <i>Qualità dell'evidenza (GRADE)</i>	451
2.4.1..... <i>Bilancio tra benefici e danni</i>	453
3. <i>Raccomandazioni cliniche</i>	454
3.1. <i>Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche</i>	455
3.2. <i>Sintesi della raccomandazione e del rapporto beneficio/danno</i>	457
4. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>	458
5. <i>Voci bibliografiche</i>	461

1. LINEE GUIDA AIOM 2019: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Stefania Gori, Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti, Valter Torri

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza e rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.

Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica"
2. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura"
3. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

E' inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 39 e la maggior parte è ancora composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al, 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In 6 Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2017, www.aiom.it) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del").

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

P: Nei pazienti con (*menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.*)

I: il trattamento con (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

C: è suscettibile di impiego in alternativa a (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)

O: con riferimento agli *outcome* di beneficio e di danno (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica*)"

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di un bibliometrista esperto.
- **Il panel indipendentemente dal Gruppo Metodologico** identifica gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper,

commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 5/7 della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).

- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome**, che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l'Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui manchino evidenze o una raccomandazione fosse per lo più basata sulle opinioni del panel, anche questo verrà esplicitato nel box della raccomandazione come di seguito: “* giudizio espresso dal panel” e la qualità delle evidenze sarà indicata con un asterisco (*).
- Inoltre alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Negativa Debole	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (<i>criteri di</i>	l'intervento in esame non deve essere in

	<i>selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)
--	--	--

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per "prendere in considerazione" non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc) e alle sue preferenze/attese/valori.
L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo "non categorico" è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)
- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al, 2013*)
Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi "Come leggere le raccomandazioni").
Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti "ancora aperti". Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I panelisti si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione

- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM (www.aiom.it) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

E' inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

E' prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezione strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.

Linee Guida AIOM

Valutazione dell'implementazione nella pratica clinica

RIGHT-1



RIGHT-2



RIGHT-3



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 2. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione *standard*) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfezionabili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 2. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		"SIGN"	"GRADE"	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso		√	Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili		√	Per GRADE: Esplicita ricerca bibliografica

8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze		√	Per GRADE: criteri di inclusione/esclusione evidenze esplicitati in corso d'opera; quasi mai a priori (quesiti a volte poco chiari)
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	Escludendo i quesiti risolti con GRADE, poche LG si attengono alla valutazione metodologica del corpo delle evidenze come espresso nel manuale operativo
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione		√	Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze)
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	√	Escludendo il GRADE, le raccomandazioni espresse raramente rispecchiano quanto descritto nel testo
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto		√	
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione		√	
14	Procedure di aggiornamento continuo		√	
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue		√	
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione		√	Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili			Richiesto ma non implementato dalla quasi totalità delle LG
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica			
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG		√	Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG		√	
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile		√	Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 3. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

	AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	√	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	√*	√		√	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	NR	NR	NR	√	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√&	NR	√	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	√&	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	NR	NR	NR	√	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√*	NR	NR	√	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√*	NR	NR	√	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√*	NR	NO	√	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√*	√	√	√	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√*	NR	√	√	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√	NA
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

*Solo per il processo GRADE; & solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

4. BIBLIOGRAFIA

- 1- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21;4:13.

-
- 2- Haynes BR: Physicians' and patients' choices in evidence based practice. *BMJ* 2002; 324:1350.
 - 3- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008 May 24; 336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
 - 4- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol*. 2013 Feb; 66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

2. METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo, Valter Torri

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.

Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)
- **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
- **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
- **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (panelisti) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")*
- *importanti ma non essenziali*
- *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei panelisti, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla

categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tab.1**.

Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab.1: Classificazione degli outcome

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I panelisti che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc, seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca deve essere esplicitata, disponibile (in appendice o *on demand*) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG..

Durante il processo di produzione di raccomandazioni con **il metodo GRADE**, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in “ricerca libera” (utilizzando l’operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

E’ auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)¹. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti che ancora non saranno affrontati con metodologia GRADE, rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l’intervento (farmacologico, chirurgico, etc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento “locale”, ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte “around the world”.

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all’abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (–) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l’intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (–) si intendono “risultati non affidabili”. In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i

¹ descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig.1**) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (**) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (-), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN** (**Tab.2**) viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN** (**Tab.3**) viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

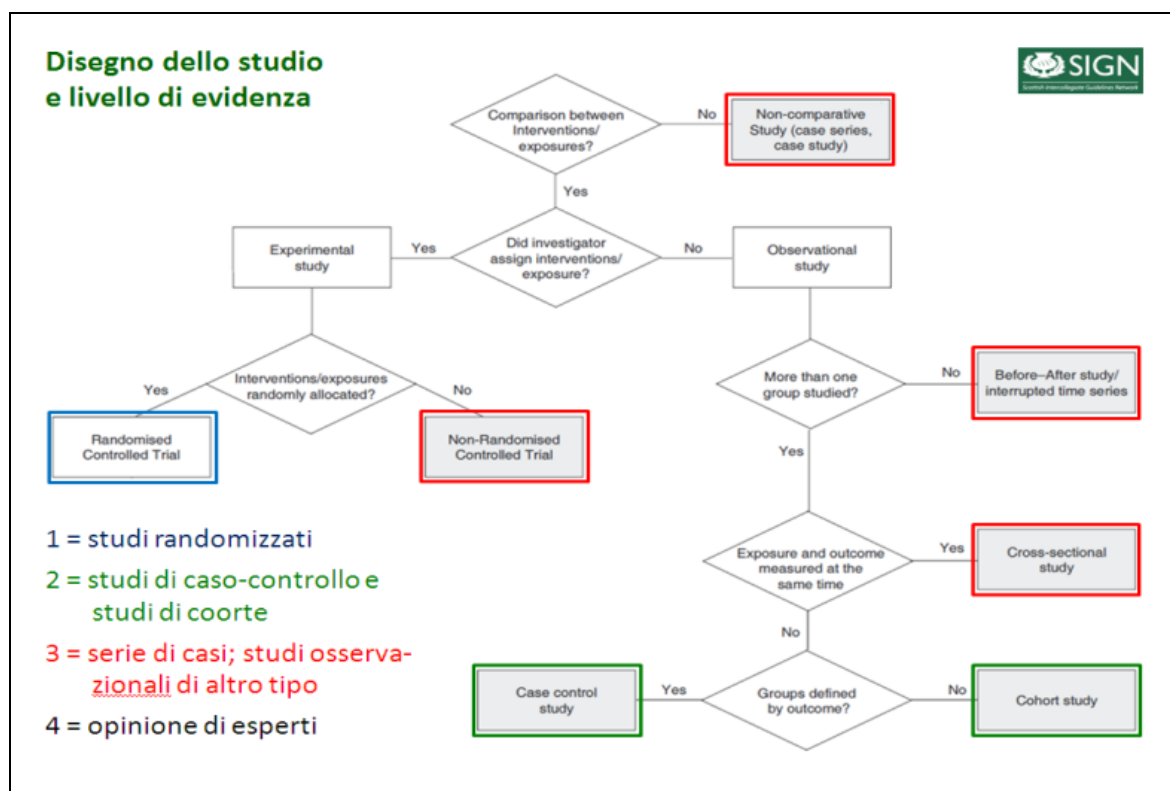


Fig.1

Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

2.3.2.1. Considerazioni sulla "estrapolazione delle evidenze"

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- a) studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
- b) studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
- c) popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, etc.
- d) differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
- e) differenze di etnia
- f) etc

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (**), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A**² a **B**³.

² RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

³ RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

2.4. Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ **Study design** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
 - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
 - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
 - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
 - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
 - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
 - altri bias outcome specifici: *crossover*.
 - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
- ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
 - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
 - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
- ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
 - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
 - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
 - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
 - Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.

- ✓ **Consistency** – valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- ✓ **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
 - Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "evidence profile o evidence table o ToEs) che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

In **Tab.4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato in **Tab.5**.

Tab.4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle

Tipo di prove	Studio controllato e randomizzato = alta
	Studio osservazionale = bassa
	Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso
A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> 1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>) 4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> 1. Associazione intervento-<i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento-<i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)

prove

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello qualità	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto
Bassa	I risultati sono poco credibili	È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- ✓ se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- ✓ se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

2.4.1. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- ✓ favorevole
- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- ✓ sfavorevole

2.4.2. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell' EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

3. Raccomandazioni cliniche⁴

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli (**Tab.6**):

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica"	l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
Negativa Debole	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in"	l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere

⁴ A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave

	considerazione come opzione terapeutica	suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- ✓ Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
 - una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- ✓ Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “debole”.
 - le raccomandazioni “deboli” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni negative) ma c'è ancora una non trascurabile incertezza.
 - una raccomandazione “debole” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione debole, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è verde (**Tab.7**).

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) ⁵	Positiva debole

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale

⁵ A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione

GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull'importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d'intestazione della tabella diverrà arancione (**Tab.8**).

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Positiva forte

Nel caso delle raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è arancione (**Tab.9**).

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Nei pazienti con adenocarcinoma della prostata metastatico, candidati inizialmente a terapia endocrina, un antiandrogeno non steroideo in aggiunta alla castrazione (BAT: Blocco Androgenico Totale) può essere preso in considerazione, in assenza di controindicazioni e se ben tollerato.	Positiva debole

A fine capitolo verrà inserita la tabella sinottica delle decisioni del panel nel merito della forza della raccomandazione e del rapporto tra benefici e danni.

3.2. Sintesi della raccomandazione e del rapporto beneficio/danno GRADE

1

QUESITO 1: Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr, il trattamento con **Nivolumab** può essere preso in considerazione in alternativa a un ritrattamento con inibitore di VEGF/VEGFr o un inibitore di mTOR?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare pretrattati con un VEGFr-TKi, il trattamento con Nivolumab dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **Positiva Forte**

Qualità delle Evidenze (confronto vs Everolimus): **Bassa**.

Outcome di beneficio: Bassa; *Outcome* di danno: Bassa

Motivazioni/Commenti al rapporto Beneficio/Danno (Confronto vs Everolimus):

Outcome di beneficio: 27% riduzione relativa del rischio di decesso, 22% riduzione relativa del rischio di progressione, miglioramento dei parametri di qualità della vita, della stomatite, della nausea e della anemia rispetto ad Everolimus.

Outcome di danno: maggiore incidenza di prurito (14%) rispetto ad everolimus (9.8%). Fatigue sovrapponibile

Votazione rapporto Beneficio/Danno

Favorevole	Incerto (favorevole)	Incerto (sfavorevole)	Sfavorevole
8	0	0	0

Votazione Forza della Raccomandazione

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte
8	0	0	0

Implicazioni per le ricerche future:

Necessità di uno studio randomizzato vs Axitinib a progressione da una prima linea di trattamento con VEGFr-TKi; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio $\geq 70\%$ dello strumento AGREE II e un punteggio $\geq 0\%$ nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati in **Tab.10** e **Tab.11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab.10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	

<p>E' presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?</p>	<p>Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.</p>
<p>CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?</p>	
<p>Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.</p>	<p>Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.</p>
<p>FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.</p>	
<p>Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.</p>	<p>Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.</p>
<p>MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?</p>	
<p>Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.</p>	<p>Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc). Tuttavia queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.</p>
<p>Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi</p>	
<p>QUALITA' STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?</p>	
<p>Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi</p>	<p>Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.</p>
<p>SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)?</p>	
<p>Se la revisione sistematica si conclude con una</p>	<p>Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in</p>

meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	particolare nelle figure
ETEROGENEITA' DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I ²), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensibilità, meta-regressioni)

Tab.11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
MANTENIMENTO	
Adeguate percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
MISURAZIONE	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato

ASSOCIAZIONE	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of **systematic reviews**, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

PRISMA: Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

CONSORT 2010: Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher, et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

RISK OF BIAS: per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org>.

NEWCASTLE-OTTAWA SCALE: per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali

STARD: linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

QUADAS-2: per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

EQUATOR network: Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org>. Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

E' preferibile utilizzare il metodo "Vancouver" (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell

carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.