Linee guida
NEOPLASIE DEL POLMONE

Edizione 2024

Aggiornata al mese di settembre 2024

In collaborazione con

AIPO Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri

Associazione Italiana Radioterapia e Oncologia clinica

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

Società Italiana di Chirurgia Toracica

SIF Società Italiana di Farmacologia

Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 5 marzo 2020

Aggiornamento 3 novembre 2021

Aggiornamento 9 ottobre 2024

Coordinatore	Silvia Novello (Oncologo Medico)	Dipartimento di Oncologia, Università di Torino; AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)
Segretario	Francesco Passiglia (Oncologo Medico)	Dipartimento di Oncologia, Università di Torino; AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)
Membri del panel di esperti	Luca Bertolaccini (Chirurgo)	Chirurgia Toracica, IEO - Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano
	Marzia Del Re (Farmacologa)	Saint Camillus International University of Health and Medical Sciences, Rome
	Francesco Facchinetti (Oncologo Medico)	Lowe Center for Thoracic Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
	Roberto Ferrara (Oncologo Medico)	Università Vita-Salute San Raffaele, Milano
	Tindara Franchina (Oncologo Medico)	UO Oncologia Medica, AOU “G. Martino”, Messina; Dipartimento di Patologia Umana dell’Adulto e dell’Età evolutiva “G. Barresi”, Università degli Studi di Messina
	Paolo Graziano (Patologo)	Anatomia Patologica, AOU Policlinico Umberto I; Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche ed Anatomo Patologiche, Sapienza Università di Roma
	Anna Rita Larici (Radiologo)	Dipartimento Diagnostica per Immagini, Radioterapia Oncologica ed Ematologia, Radiologia, Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli” IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
	Umberto Malapelle (Biologo Molecolare)	Dipartimento di Salute Pubblica, Università Federico II di Napoli
	Jessica Menis (Oncologo Medico)	Dipartimento di Oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Integrata di Verona
	Antonio Passaro (Oncologo Medico)	Oncologia Medica, IEO - Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano
	Sara Pilotto (Oncologo Medico)	Dipartimento di Ingegneria per la Medicina di Innovazione (DIMI), Università degli Studi di Verona

	Sara Ramella (Radioterapista)		Radioterapia Oncologica, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma
	Giulio Rossi (Patologo)		UO Anatomia Patologica, Fondazione Poliambulanza, Brescia
	Rocco Trisolini (Pneumologo)		Pneumologia Interventistica, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
	Rita Reggiani (Infermiera)		Gruppo Interdisciplinare Cure Neoplasie del Polmone, AO Ordine Mauriziano, Torino
Revisori	Federico Cappuzzo (Oncologo Medico)		Oncologia Medica, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Regina Elena, Roma
	Rita Chiari (Oncologo Medico)		Presidio Ospedaliero Unico AST Pesaro Urbino, Stabilimento di Pesaro e Stabilimento di Fano (PU)
	Salvatore Cappabianca (Radiologo)	SIRM	Radiologia 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Università della Campania "L. Vanvitelli", Caserta
	Roberto Crisci (Chirurgo)	SICT	Chirurgia Toracica, Università di L'Aquila
	Angelo Delmonte (Oncologo Medico)		Oncologia Medica, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, Meldola
	Stefano Gasparini (Pneumologo)	AIPO	Pneumologia, AOU Ospedali Riuniti, Ancona
	Antonio Marchetti (Patologo)	SIAPEC	Anatomia Patologica, Università di Chieti
	Giulio Metro (Oncologo Medico)		Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera di Perugia
	Alessandro Morabito (Oncologo Medico)		Oncologia Clinica Sperimentale Toraco-Polmonare, Istituto Tumori Fondazione G. Pascale, Napoli
	Erino A. Rendina (Chirurgo)	SICT	Chirurgia Toracica, AOU S. Andrea-Università di Roma
	Vieri Scotti (Radioterapista)	AIRO	Radioterapia, AOU Careggi-Università di Firenze

Gruppo metodologico	Michela Cinquini	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
	Ivan Moschetti	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
	Antonino Carmelo Tralongo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
	Veronica Andrea Fittipaldo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Ricerca bibliografica

Nel periodo di stesura di queste Linee Guida, si è spenta una luce nel mondo dell'oncologia toracica. Mente pensante, intelligenza viva, spirito critico, Giulio Rossi ci ha insegnato a guardare meglio e a guardare oltre. Patologo di capacità indiscussa, ci ha accompagnato nel cammino verso la medicina di precisione. Persona brillante, in grado di rendere concetti complessi semplici frasi accessibili a tutti, ha portato l'anatomia patologica ad un livello superiore e lo ha fatto sempre rimettendosi in gioco e con una luce negli occhi, che nessuno di noi dimenticherà mai. A volte "spinoso", a tratti sarcastico, ma sempre propositivo. Argento vivo, animo nomade, partendo da Modena, Giulio ha diretto le Divisioni di Anatomia Patologica di Aosta, Ravenna, Brescia, lasciando profondi segni di sé, umanamente e professionalmente. Sempre disponibile e attento alle esigenze dei pazienti.

È stato persona con cui confrontarsi e di cui fidarsi, un mentore per tanti e un amico per tutti. Ci ha insegnato fino all'ultimo a pensare diversamente e ad avere il coraggio di cambiare, spesso anche in modo non convenzionale. Nel lavoro di tutti noi la domanda da porsi costantemente è "siamo in grado di cambiare qualcosa in meglio?". Giulio Rossi sicuramente lo è stato, è stato capace di fare la differenza.

Indice

Come leggere le raccomandazioni 8
Scopo e obiettivi della Linea guida 10

Algoritmi 11

1. Dati epidemiologici 18
1.1 Incidenza 18
1.2 Mortalità 18
1.3 Sopravvivenza 18
1.4 Prevalenza 19

2. Aspetti correlati alla prevenzione 20
2.1 Fattori di rischio 20
2.2 Prevenzione primaria 21
2.3 Prevenzione secondaria 24

3. Inquadramento diagnostico, stadiazione e classificazione TNM 28
3.1 Inquadramento biologico-classificativo 28
3.1.1 Carcinomi invasivi 28
3.1.2 Patologia molecolare predittiva 32
3.1.3 Iter diagnostico/stadiativo conseguente al dubbio di neoplasia 41
3.2 Tipizzazione della malattia 45
3.3 Stadiazione del parametro N 47
3.4 Classificazione TNM 49

4. Trattamento della malattia in stadio precoce 52
4.1 Terapia chirurgica 52
4.1.1 Principi generali 52
4.1.2 Operabilità funzionale 53
4.1.3 Opzioni chirurgiche 55
4.2 Radioterapia 58
4.3 Terapia adiuvante post-chirurgica 61
4.3.1 Terapia adiuvante 61
4.3.2 Radioterapia adiuvante 73

5. Follow-up dopo terapia primaria 75
5.1 Imaging 75
5.2 Survivorship care 76
5.3 Durata del follow-up 77
5.4 Organizzazione 78

6. Trattamento della malattia localmente avanzata 80
6.1 Malattia localmente avanzata resecabile 80
6.1.1 Terapia chirurgica 80
6.1.2 Chemioterapia neoadiuvante 82
6.1.3 Chemio-radioterapia neoadiuvante 84
6.1.4 Radioterapia postoperatoria 85
6.1.5 Tumori infiltranti la parete toracica 87
6.1.6 Tumore di Pancoast 88
6.1.7 Tumori infiltranti i bronchi principali e i vasi polmonari 88
6.2 Malattia localmente avanzata non resecabile 89

7. Trattamento della malattia avanzata 97
7.1 Malattia oligometastatica 97
7.2 Malattia avanzata oncogene-addicted 100
7.2.1 Trattamento della malattia EGFR-mutata 100
7.2.2 Trattamento della malattia ALK-riarrangiata 110
7.2.3 Trattamento della malattia ROS1-riarrangiata 118
7.2.4 Trattamento della malattia BRAF-V600 mutata 121
7.2.5 Trattamento della malattia NTRK-riarrangiata 125
7.2.6 Trattamento della malattia RET-riarrangiata 125
7.2.7 Trattamento della malattia con skipping dell'esone 14 di MET 125
7.2.8 Trattamento della malattia con mutazione p.G12C di KRAS 125
7.3 Malattia avanzata non oncogene-addicted 134
7.3.1 Trattamento di prima linea: immunoterapia 134
7.3.2 Trattamento di prima linea: chemioterapia 144
7.4 Linee successive di trattamento 149
7.5 Pazienti anziani e performance status 2 156

8. Small cell lung cancer (SCLC) 160
8.1 Trattamento della malattia in stadio limitato..... 160
8.2 Trattamento della malattia in stadio esteso 167

9. Le cure simultanee nel paziente affetto da tumore del polmone.....178

Bibliografia 180

Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE) ……... 201

Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi …….…….. 531

Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche: Metodologia applicata alle linee guida AIOM……. 605

Appendice 4: Commenti dei revisori esterni ……..… 631

Appendice 5: Conflitti di interesse …….. 633

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 (vedi 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 prove (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione (3)
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)	**Forte a favore**

(1) QUALITÀ GLOBALE DELLE PROVE: 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) RACCOMANDAZIONE CLINICA
Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del PICO* 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: *Sono state rilevate le seguenti limitazioni:* *Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:*
Implicazioni per le ricerche future:
Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata ……. per i seguenti motivi:
Qualità globale delle prove: …….

(3) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA
La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su quattro livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	"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)
Condizionata a favore	"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)
Condizionata a sfavore	"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)
Forte a sfavore	"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)

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale metodologico LG AIOM 2021, 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).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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	**Forte a favore**
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".

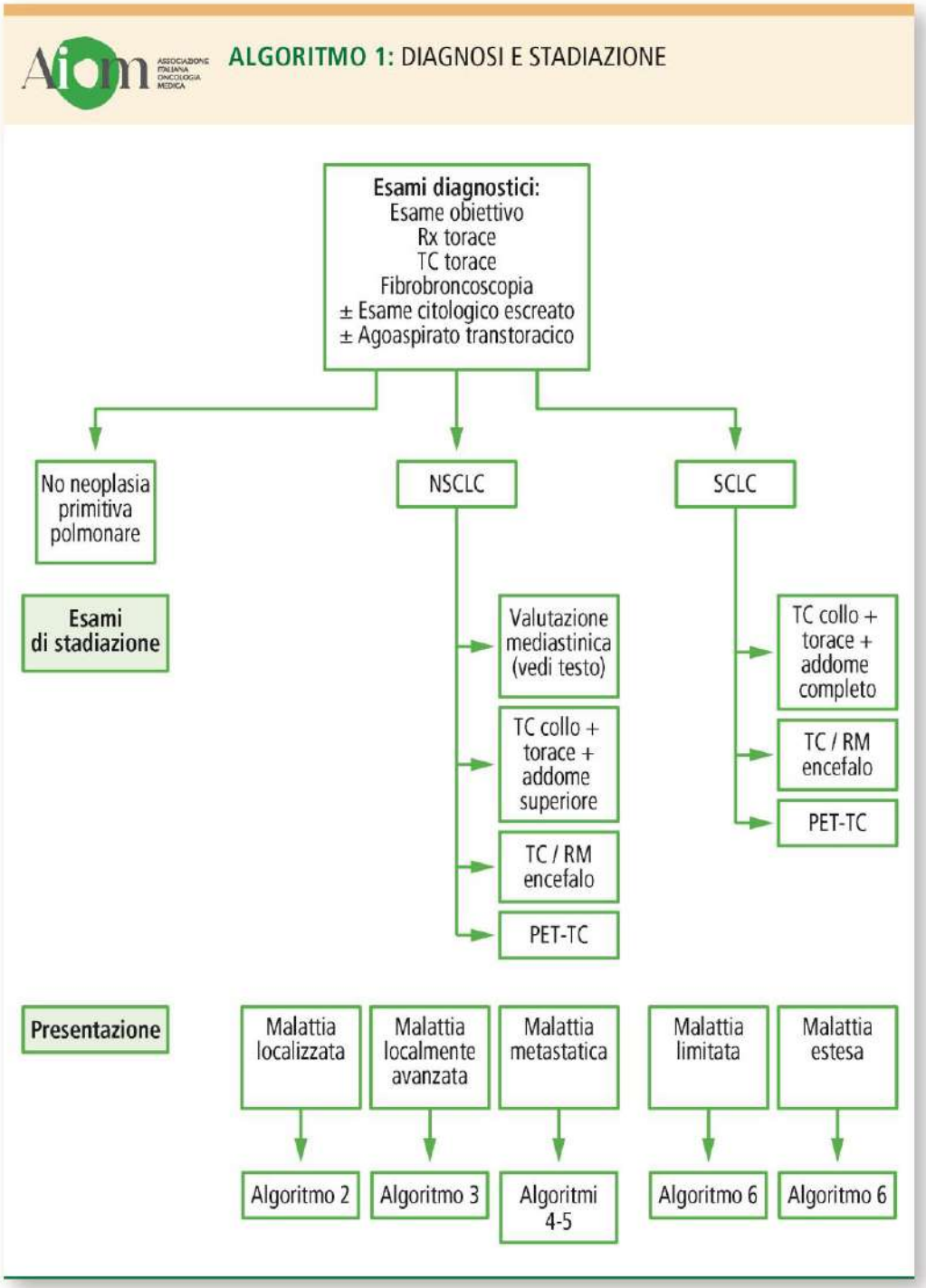
Attualmente le Linee guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee guida, in attesa di produrre anche Linee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

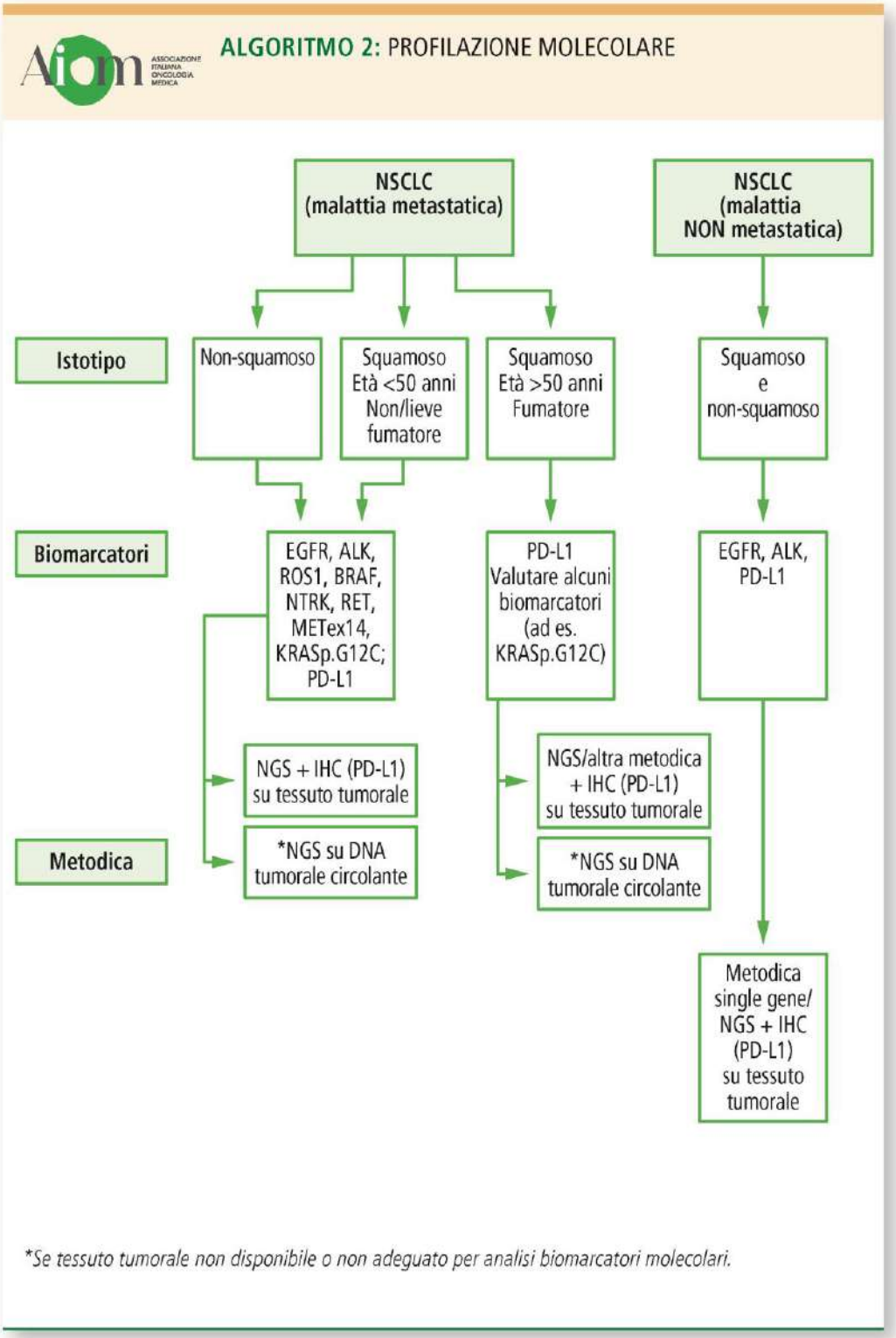
All'interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea guida intende rispondere, formulati secondo l'acronimo PICO. Per i quesiti NON sviluppati con l'intero processo GRADE, ma per i quali solo la qualità delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

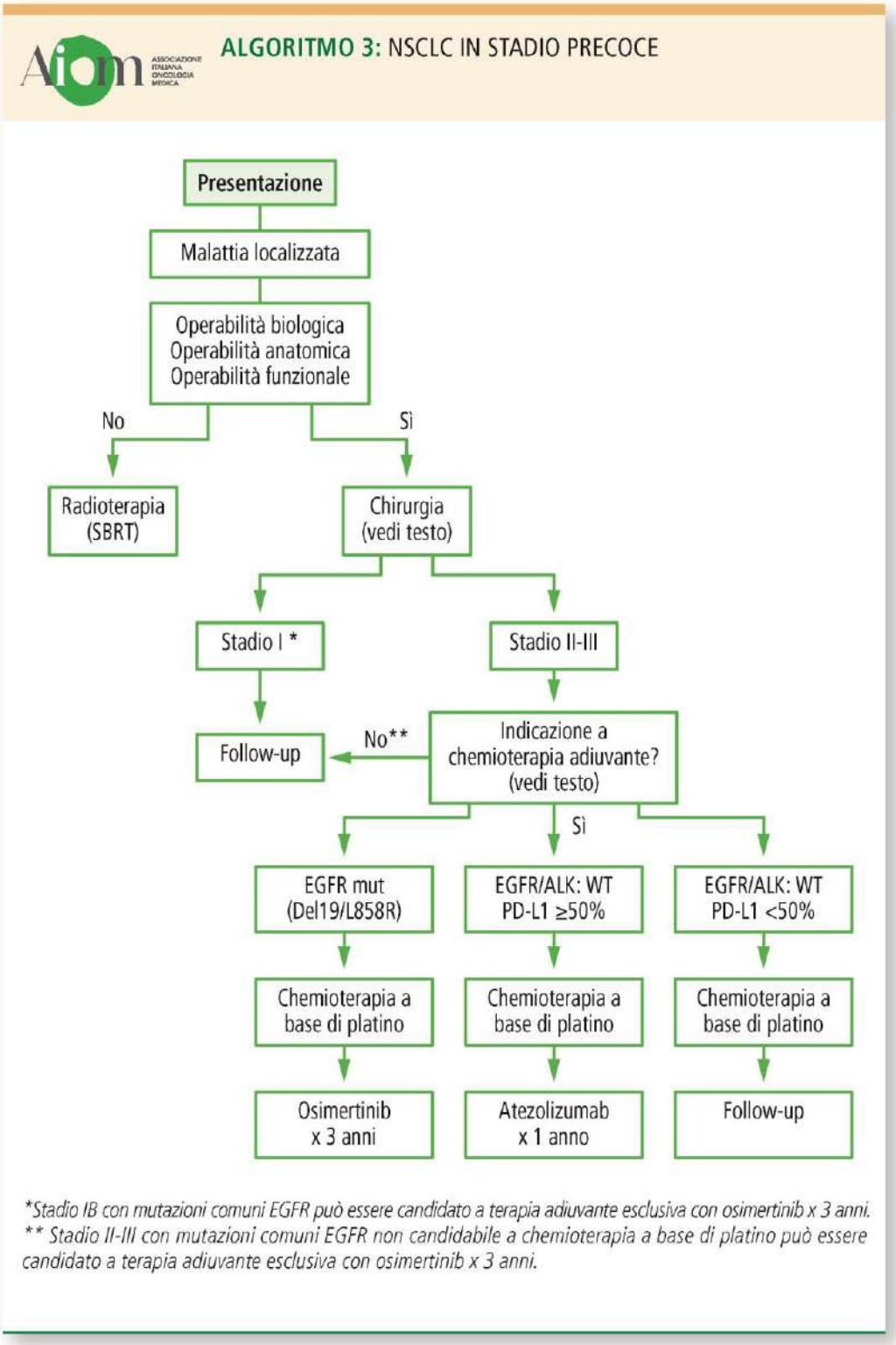
Le Linee guida AIOM Neoplasie del polmone hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: la prevenzione del tumore polmonare (capitolo 2); la diagnosi e la stadiazione del tumore polmonare (capitolo 3); il trattamento chirurgico e non (capitolo 4) del tumore polmonare non a piccole cellule in stadio precoce; il trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule in stadio localmente avanzato) (capitolo 6) e avanzato (capitolo 7) e del tumore polmonare a piccole cellule (capitolo 8). Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE. La popolazione cui si rivolgono 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 (ad es. età e comorbidità) si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto.

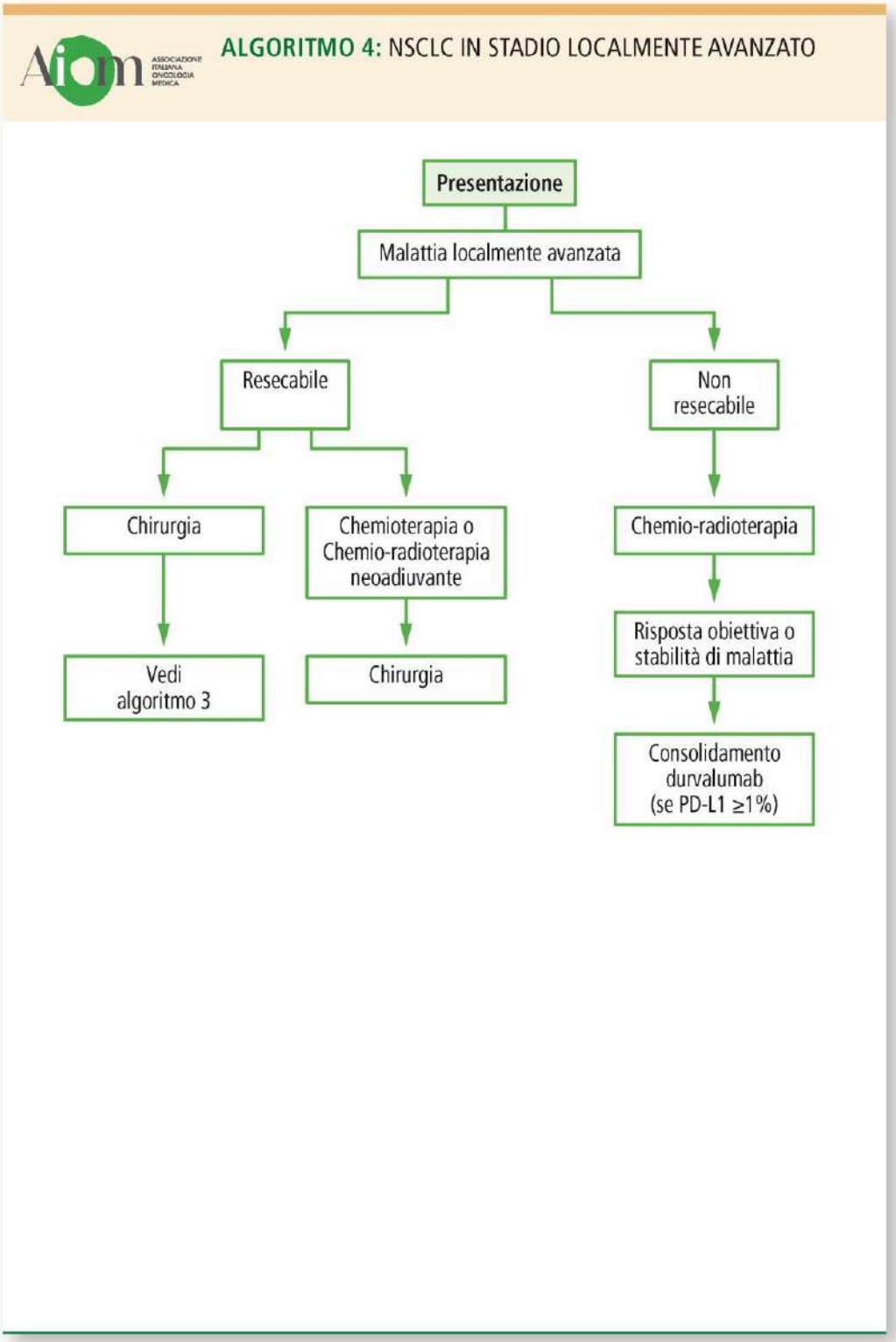
Si precisa che il capitolo 6 (trattamento della malattia localmente avanzata) sarà in futuro rivisto sulla base del manuale metodologico per quanto attiene alla formulazione dei quesiti e alle relative raccomandazioni.

ALGORITMI


ALGORITMO 1: DIAGNOSI E STADIAZIONE
Esami diagnostici:
Esame obiettivo
Rx torace
TC torace
Fibrobroncoscopia
± Esame citologico escreato
± Agoaspirato transtoracico
No neoplasia primitiva polmonare
NSCLC
SCLC
Esami di stadiazione
Valutazione mediastinica (vedi testo)
TC collo + torace + addome superiore
TC / RM encefalo
PET-TC
TC collo + torace + addome completo
TC / RM encefalo
PET-TC
Presentazione
Malattia localizzata
Malattia localmente avanzata
Malattia metastatica
Malattia limitata
Malattia estesa
Algoritmo 2
Algoritmo 3
Algoritmi 4-5
Algoritmo 6
Algoritmo 6


ALGORITMO 2: PROFILAZIONE MOLECOLARE
NSCLC (malattia metastatica)
NSCLC (malattia NON metastatica)
Istotipo
Non-squamoso
Squamoso Età <50 anni Non/lieve fumatore
Squamoso Età >50 anni Fumatore
Squamoso e non-squamoso
Biomarcatori
EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK, RET, METex14, KRASp.G12C; PD-L1
PD-L1 Valutare alcuni biomarcatori (ad es. KRASp.G12C)
EGFR, ALK, PD-L1
Metodica
NGS + IHC (PD-L1) su tessuto tumorale
*NGS su DNA tumorale circolante
NGS/altra metodica + IHC (PD-L1) su tessuto tumorale
*NGS su DNA tumorale circolante
Metodica single gene/ NGS + IHC (PD-L1) su tessuto tumorale
*Se tessuto tumorale non disponibile o non adeguato per analisi biomarcatori molecolari.

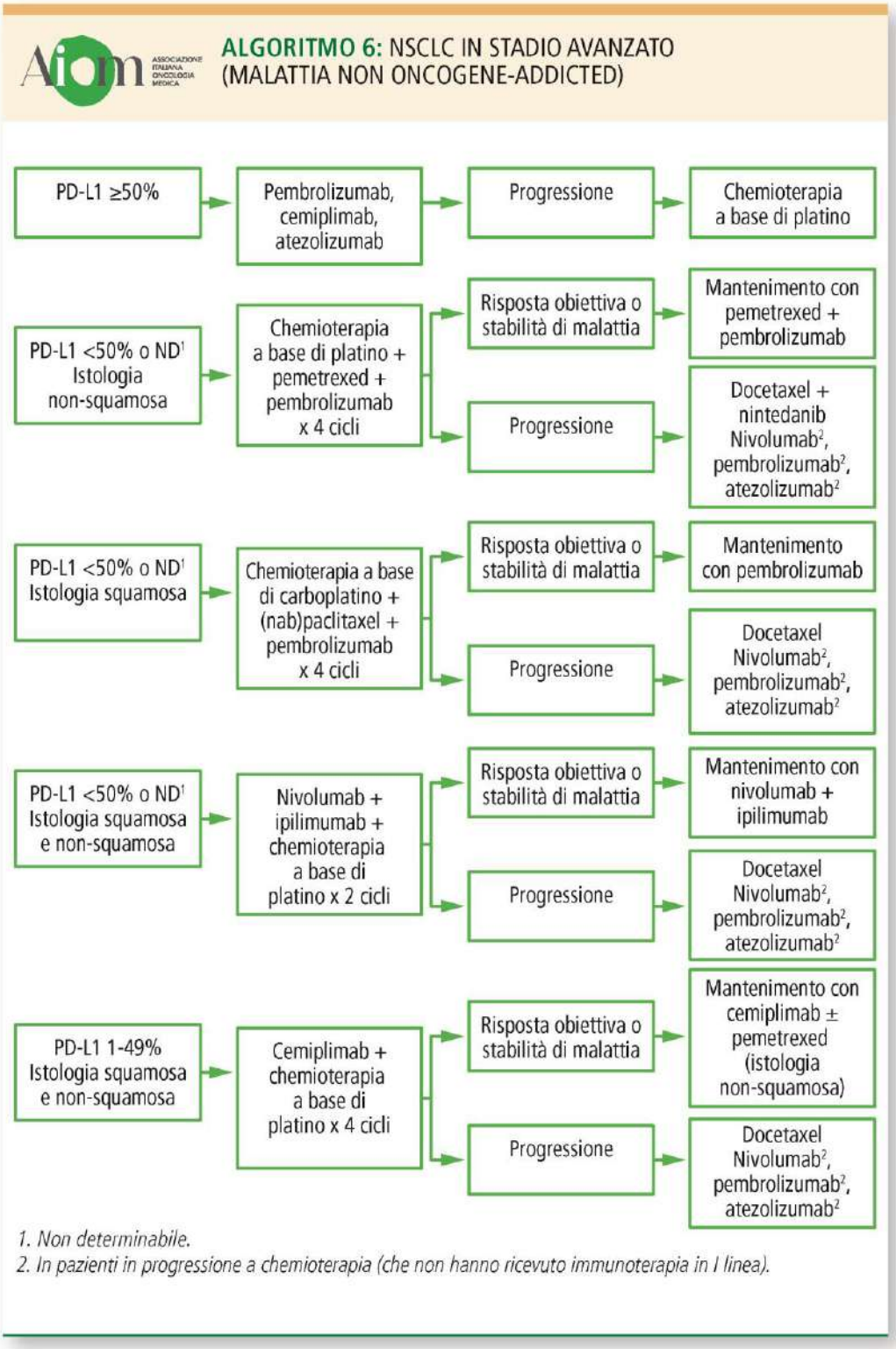

ALGORITMO 3: NSCLC IN STADIO PRECOCE
Presentazione
Malattia localizzata
Operabilità biologica
Operabilità anatomica
Operabilità funzionale
No
Sì
Radioterapia (SBRT)
Chirurgia (vedi testo)
Stadio I *
Stadio II-III
Follow-up
No**
Indicazione a chemioterapia adiuvante? (vedi testo)
Sì
EGFR mut (Del19/L858R)
EGFR/ALK: WT PD-L1 ≥50%
EGFR/ALK: WT PD-L1 <50%
Chemioterapia a base di platino
Chemioterapia a base di platino
Chemioterapia a base di platino
Osimertinib x 3 anni
Atezolizumab x 1 anno
Follow-up
*Stadio IB con mutazioni comuni EGFR può essere candidato a terapia adiuvante esclusiva con osimertinib x 3 anni.
** Stadio II-III con mutazioni comuni EGFR non candidabile a chemioterapia a base di platino può essere candidato a terapia adiuvante esclusiva con osimertinib x 3 anni.


ALGORITMO 4: NSCLC IN STADIO LOCALMENTE AVANZATO
Presentazione
Malattia localmente avanzata
Resecabile
Non resecabile
Chirurgia
Chemioterapia o Chemio-radioterapia neoadiuvante
Chemio-radioterapia
Vedi algoritmo 3
Chirurgia
Risposta obiettiva o stabilità di malattia
Consolidamento durvalumab (se PD-L1 ≥1%)

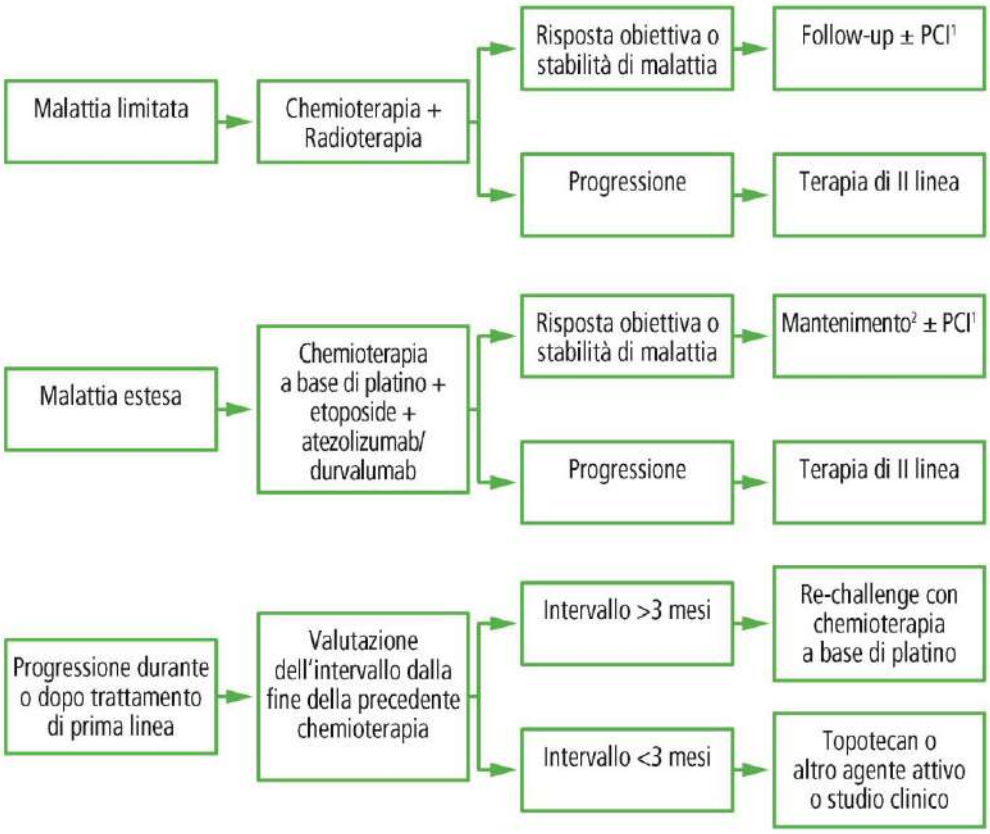
ALGORITMO 5: NSCLC IN STADIO AVANZATO (MALATTIA ONCOGENE-ADDICTED)

Mutazioni classiche di EGFR	Osimertinib	Progressione	Chemioterapia a base di platino
Mutazioni non comuni di EGFR (esoni 18-21) (eccetto inserzione esone 20)	Afatinib, osimertinib	Progressione	Chemioterapia a base di platino
Inserzioni esone 20 di EGFR	Chemioterapia a base di platino	Progressione	Amivantamab
Riarrangiamenti di ALK	Alectinib, brigatinib, lorlatinib	Progressione	Lorlatinib[1] (chemioterapia a base di platino[2])
Riarrangiamenti di ROS 1	Entrectinib, crizotinib	Progressione	Chemioterapia a base di platino
Mutazioni di BRAF-V600	Dabrafenib + trametinib	Progressione	Immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino
Riarrangiamenti di NTRK	Entrectinib, larotrectinib	Progressione	Chemioterapia a base di platino
Riarrangiamenti di RET	Chemioterapia a base di platino	Progressione	Selpercatinib
Skipping esone 14 MET	Immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino	Progressione	Capmatinib, tepotinib
Mutazione KRASp.G12C	Immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino	Progressione	Sotorasib

1. In pazienti in progressione a alectinib o ceritinib oppure crizotinib e almeno un altro TKI.
2. In pazienti in progressione a brigatinib o lorlatinib.


ALGORITMO 6: NSCLC IN STADIO AVANZATO (MALATTIA NON ONCOGENE-ADDICTED)
PD-L1 ≥50%
Pembrolizumab, cemiplimab, atezolizumab
Progressione
Chemioterapia a base di platino
PD-L1 <50% o ND[1] Istologia non-squamosa
Chemioterapia a base di platino + pemetrexed + pembrolizumab x 4 cicli
Risposta obiettiva o stabilità di malattia
Mantenimento con pemetrexed + pembrolizumab
Progressione
Docetaxel + nintedanib Nivolumab[2], pembrolizumab[2], atezolizumab[2]
PD-L1 <50% o ND[1] Istologia squamosa
Chemioterapia a base di carboplatino + (nab)paclitaxel + pembrolizumab x 4 cicli
Risposta obiettiva o stabilità di malattia
Mantenimento con pembrolizumab
Progressione
Docetaxel Nivolumab[2], pembrolizumab[2], atezolizumab[2]
PD-L1 <50% o ND[1] Istologia squamosa e non-squamosa
Nivolumab + ipilimumab + chemioterapia a base di platino x 2 cicli
Risposta obiettiva o stabilità di malattia
Mantenimento con nivolumab + ipilimumab
Progressione
Docetaxel Nivolumab[2], pembrolizumab[2], atezolizumab[2]
PD-L1 1-49% Istologia squamosa e non-squamosa
Cemiplimab + chemioterapia a base di platino x 4 cicli
Risposta obiettiva o stabilità di malattia
Mantenimento con cemiplimab ± pemetrexed (istologia non-squamosa)
Progressione
Docetaxel Nivolumab[2], pembrolizumab[2], atezolizumab[2]
1. Non determinabile.
2. In pazienti in progressione a chemioterapia (che non hanno ricevuto immunoterapia in I linea).

ALGORITMO 7: SCLC IN STADIO LIMITATO ED ESTESO



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

1. Dati epidemiologici

(Fonte: I numeri del cancro in Italia 2023. AIOM-AIRTUM)

1.1 Incidenza

Nel 2023 in Italia sono stati stimati circa 44.000 nuovi casi di tumore del polmone (30.000 negli uomini e 14.000 nelle donne): seconda neoplasia più frequente negli uomini (15%) e terza nelle donne (6%).

Il tumore del polmone è il secondo tumore per frequenza negli uomini dopo il carcinoma della prostata, con percentuali pari al 14,3% di tutti i tumori maschili. Nelle donne, la neoplasia è meno frequente essendo al terzo posto dopo i tumori della mammella e del colon-retto, con percentuali pari al 7,4% di tutti i tumori femminili. Non compare invece tra le prime 5 neoplasie più frequenti in entrambi i sessi prima dei 50 anni.

Nei prossimi decenni, il numero assoluto annuo di nuove diagnosi di tumore polmonare in Italia è destinato ad aumentare, in media, dell'1,3% per anno in entrambi i sessi.

1.2 Mortalità

Nel 2022 sono stati stimati 35.700 decessi per tumore del polmone in Italia (uomini: 23.600; donne: 12.100). Le stime per il 2023 non sono disponibili. Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di morte per cancro negli uomini e la seconda nelle donne.

Nei maschi si stima che il numero di morti evitate per tumore del polmone nell'arco temporale 2007-2019 sia stato pari a 73.197, che corrisponde ad una riduzione del 18,7%. Viceversa, nelle donne italiane è stato documentato un eccesso di 16.036 morti correlate al tumore del polmone nell'arco temporale 2007-2019, che corrisponde ad un incremento percentuale pari al 16%.

1.3 Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti affetti da tumore del polmone in Italia è pari al 16% negli uomini e al 23% nelle donne, influenzata negativamente dalla grande proporzione di pazienti per i quali ancora oggi la diagnosi di malattia viene effettuata in stadio avanzato. La sopravvivenza condizionata, che esprime la

probabilità di sopravvivere alla malattia, essendo sopravvissuti per un periodo prefissato, è pari al 37% negli uomini e al 44% nelle donne vivi dopo 4 anni dalla diagnosi.

1.4 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 all’8% negli uomini e al 13% nelle donne.

2. Aspetti correlati alla prevenzione

2.1 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 correlazione 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 (3-4). 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 (5-6).

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 (7) ha evidenziato un lieve decremento del 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 di questi più del 70% 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, che risulta una delle più elevate in Europa (https://ufficiostampa.iss.it/?p=1840). Parallelamente a un lieve decremento nel numero di sigarette vendute negli ultimi anni 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, e sono emersi sul mercato nuovi prodotti, promossi dall'industria come alternative meno dannose al fumo di tabacco, ma che in realtà attraggono nuovi soggetti consumatori e li rendono dipendenti dalla nicotina: sigarette elettroniche, prodotti del tabacco riscaldato e prodotti contenenti nicotina per uso orale.

Molte sostanze di origine lavorativa e/o ambientale (asbesto, radon, cromo, arsenico, berillio, cloruro di vinile, idrocarburi aromatici policiclici, clorometiletere 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, 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 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 d'insorgenza di tumore al polmone pari al 22% per ogni aumento di 10-$\mu g/m^3$ di PM2,5 nell'ambiente (8). Nell'analogo studio "ESCAPE" è stato evidenziato un aumento del 55% del rischio d'insorgenza di adenocarcinomi polmonari, istotipo più frequente nei non fumatori (9). Un ruolo crescente della predisposizione genetica e, 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).

2.2 Prevenzione primaria

L'Italia è stata 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'OMS. Tali provvedimenti, fra cui 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 fosse corredato 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'OMS del 2017 sul programma di controllo sul fumo dichiarava che l'Italia ha adottato in modo adeguato la maggior parte delle misure previste, rendendo l'accesso al fumo di sigaretta più difficile rispetto ad analoga situazione nel 2008.

Secondo un'indagine demoscopica effettuata da DOXA nel 2023 (www.iss.it/cndd), in Italia gli utilizzatori abituali e occasionali di sigarette elettroniche (e-cig) sono circa 1.300.000, di cui l'85% è rappresentato da consumatori che fumano contemporaneamente sigarette tradizionali ed e-cig e, in particolare, quelle contenenti nicotina. Invece gli utilizzatori abituali e occasionali di sigarette a tabacco riscaldato sono circa 1.900.000, di cui l'86% è rappresentato da consumatori che fumano contemporaneamente sigarette tradizionali ed e-cig. Un tema importante riguarda l'aumentato rischio di tossicità e patologie respiratorie e cardiovascolari correlato all'inalazione di vapori riscaldati generati da questi dispositivi, rispetto al quale l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) e l'American Heart Association hanno espresso una posizione critica (https://www.thoracic.org/professionals/clinical-resources/disease-related-resources/vaping-the-threat-to-public-health-and-the-ats-response.php / https://www.iaslc.org/About-IASLC/ News-Detail/declaration-from-iaslc-tobacco-cessation-after-cancer-diagnosis) (11).

Le evidenze scientifiche sull'argomento rimangono carenti. Una recente revisione sistematica Cochrane 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; IC95% 1,05-4,96). Tuttavia, gli studi valutati includevano pochi pazienti e utilizzavano dispositivi a 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 a 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. 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 a 1 anno pari al 18% vs 9,9% nei due bracci, rispettivamente (RR 1,83; IC95% 1,3-2,58; 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 di controllo (37,9% vs 31,3%). L'impossibilità di mantenere una randomizzazione in cieco e il follow-up limitato dello studio riducono, anche in questo caso, l'attendibilità dei risultati riportati (13). Per quanto riguarda le sigarette con riscaldamento del tabacco uno studio indipendente ha evidenziato 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 a 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.

Recentemente l'Istituto Superiore di Sanità ha pubblicato una Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, con l'obiettivo di formulare raccomandazioni evidence-based per promuovere la cessazione del fumo di sigaretta tradizionale, dei prodotti del tabacco riscaldato e del consumo di prodotti contenenti nicotina (ad es. sigaretta elettronica o altri prodotti nuovi ed emergenti contenenti nicotina) nella popolazione italiana, alla quale si rimanda per le specifiche raccomandazioni del caso (https://www.iss.it/documents/20126/8398221/LG+versione+breve_31+luglio+2023.pdf/e34cd5f0-0a06-ae31-e0b7-4df3138869f9?t=1690817631713).

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. Molte sono, ad esempio, le campagne di sensibilizzazione condotte da AIOM e molti i programmi di prevenzione primaria condotti da WALCE Onlus (https://www.womenagainstlungcancer.org/la-prevenzione-primaria/). Ulteriori provvedimenti e iniziative sono comunque necessari e auspicati, poiché 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.

2.3 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 sottoanalisi 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 LDCT da parte della Task Force dei servizi di prevenzione degli Stati Uniti (USPSFT) e del National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Recentemente la USPSFT ha aggiornato le raccomandazioni sullo screening del tumore polmonare con LDCT, in particolare ampliando il range di età dei soggetti da includere, tra 50 e 80 anni (vs tra 55 e 80 anni), e riducendo la storia di fumo a 20 pack/years (vs 30 pack-years) (17). In Europa, sono stati condotti 6 studi randomizzati (MILD [18], ITALUNG [19], DANTE [20], DLCST [21], LUSI [22], NELSON [23]) che hanno confrontato una strategia di screening annuale mediante LDCT vs sola osservazione o "usual care" in soggetti fumatori e/o ex-fumatori.

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: Forte a favore
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: Una recente metanalisi basata su dati pubblicati in letteratura ha combinato e analizzato tutti gli studi clinici randomizzati di confronto fra lo screening polmonare con LDCT rispetto a no screening (NS) o radiografia del torace (CXR) in soggetti con storia di fumo di sigaretta, per fornire una stima precisa e affidabile dei benefici e danni associati a LDCT. L'analisi aggregata ha mostrato che la LDCT è associata a: una significativa riduzione della mortalità correlata al cancro del polmone (RR complessivo 0,87; IC95% 0,78-0,98; NS RR 0,80; IC95% 0,69-0,92); un aumento significativo della diagnosi di tumori in fase iniziale (RR complessivo 2,84; IC95% 1,76-4,58; NS RR 3,33; IC95% 2,27-4,89; CXR RR 1,52; IC95% 1,04-2,23); una diminuzione significativa della diagnosi di tumori in fase avanzata (RR complessivo 0,75; IC95% 0,68-0,83; RR NS 0,67; IC95% 0,56-0,80); un aumento significativo del tasso di resecabilità chirurgica (NS RR 2,57; IC95% 1,76-3,74); nessuna riduzione della mortalità per tutte le cause (RR complessivo 0,99; IC95% 0,94-1,05); un aumento significativo del tasso di sovradiagnosi (NS 38%; IC95% 14-63). L'analisi della mortalità correlata al cancro del polmone per sesso non ha messo in evidenza differenze significative tra uomini e donne (p=0,21; I^2=33,6%). Nonostante vi sia ancora incertezza sulla stima precisa del tasso di sovradiagnosi, questa metanalisi ha suggerito che i benefici associati allo screening con LDCT superano i danni, in soggetti con storia di fumo di sigaretta, supportando in definitiva l'implementazione sistematica dello screening dei tumori polmonari in Italia e nel mondo (24).
Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata **MODERATA** a causa di rischio di distorsione.
Qualità globale delle prove: MODERATA
COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Al momento della stesura delle attuali Linee guida lo screening del tumore polmonare mediante TC torace non è ancora approvato e/o rimborsato dal Sistema Sanitario Nazionale. Al fine di ottimizzare l'accuratezza diagnostica della metodica e garantire la creazione di percorsi diagnostici dedicati sono attualmente in corso di definizione diversi aspetti specifici 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, e molti di questi aspetti sono al momento valutati in seno al progetto RISP (Rete Italiana Screening Polmonare).

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 (23). 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 (25). Lo studio NELSON (23) 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 di 1 e 2 anni, portando quindi alla conclusione che gli intervalli di screening LDCT non debbano superare i 2 anni.

Uno studio recente ha dimostrato che uno screening ogni 2 anni può essere fattibile in soggetti con test al baseline negativo (26). Un ulteriore aspetto che merita attenzione riguarda il rischio di falsi negativi dello screening e le potenziali conseguenze associate. I falsi negativi, per quanto non frequentemente riportati, possono costituire dall'8% al 15% di tutti i tumori polmonari diagnosticati in un programma di screening, come dimostrato in alcuni lavori inclusi in una recente revisione della letteratura internazionale condotta in

tale ambito (27). Gli autori della revisione argomentano sulle controversie attuali esistenti sulla definizione del falso negativo e della metodologia di valutazione del tasso di tali reperti negli studi finora condotti e sottolineano come questo aspetto probabilmente acquisirà maggiore rilevanza con il crescente sviluppo dello screening del tumore polmonare nei prossimi anni.

A livello europeo, negli ultimi anni, diverse società scientifiche hanno supportato l'implementazione dello screening del tumore polmonare mediante la pubblicazione di specifiche raccomandazioni, tra cui la European Respiratory Society (ERS), la European Society of Radiology (ESR), la European Society of Thoracic Surgeons (ESTS), la European Alliance for Personalized Medicine (EAPM), la European Society of Medical Oncology (ESMO) e la Swiss University Hospitals. Inoltre, sono stati pubblicati 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 ESR/ERS hanno prodotto una dichiarazione 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 (28).

In questo contesto, la Rete Italiana Screening Polmonare sta partecipando ad un più ampio progetto multicentrico europeo, 4-IN-THE-LUNG-RUN (4-iTLR), che ha già reclutato più di 10.000 soggetti ad alto rischio per lo sviluppo di neoplasie polmonari (di cui più di 8000 hanno già effettuato la prima LDCT) e avrà lo scopo di ottimizzare le metodiche di screening, associando le tecniche più avanzate di analisi radiomica della LDCT con la valutazione di biomarcatori per la definizione di protocolli personalizzati basati sul rischio individuale.

3. Inquadramento diagnostico, stadiazione e classificazione TNM

3.1 Inquadramento biologico-classificativo

3.1.1 Carcinomi invasivi

La classificazione istopatologica raccomandata per la diagnosi di tumore polmonare è la quinta edizione della World Health Organization (WHO) aggiornata nel 2021. Più del 95% dei carcinomi polmonari è riconducibile a 4 istotipi principali: carcinoma squamoso (CS), adenocarcinoma (ADC), carcinoma a grandi cellule (CGC) e carcinoma a piccole cellule (microcitoma) (29). Nei Paesi occidentali, la frequenza dell'ADC è in netto incremento (>50%), mentre CS e microcitoma sono in significativa riduzione (29). Negli ultimi anni, la precisa definizione istologica dei carcinomi del polmone non a piccole cellule (*Non-Small Cell Lung Cancer,* NSCLC) è divenuta critica grazie allo sviluppo di nuove terapie correlate con l'istotipo (29-32). La diagnosi può basarsi esclusivamente su criteri morfologici convenzionali osservabili in ematossilina-eosina o mediante colorazioni specifiche (ad es. May-Grunwald-Giemsa) adottate nei preparati citologici, ma le indagini immunoistochimiche (IHC) possono risultare dirimenti per la definizione precisa di istotipo in caso di NSCLC scarsamente differenziato o non altrimenti specificato (NAS) (29, 31, 33-34). Nell'ottica di preservare il tessuto neoplastico per indagini molecolari predittive, nei NSCLC poco differenziati/NAS privi di morfologia neuroendocrina, il pannello immunofenotipico minimo di base suggerito dalla WHO è rappresentato da TTF-1 (Thyroid Transcription Factor-1), marcatore di ADC e p40, marcatore di CS. Si segnala come per l'anticorpo anti-TTF-1 il clone 8G7G3/1 risulti maggiormente specifico rispetto ai corrispondenti cloni SPT24 e SP141.

Nelle neoplasie polmonari a citoarchitettura neuroendocrina, i marcatori da utilizzare per confermarne la differenziazione sono cromogranina, sinaptofisina e CD56 (29, 31, 33, 35). È opportuno rammentare che si possono osservare immunofenotipi anomali (ad es. ADC positivi per p40, ma questa solitamente mostra immunoreattività focale e non intensa) (29).

La nuova classificazione WHO pone particolare attenzione ad un'entità piuttosto rara, il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule (*Large Cell Neuroendocrine Carcinoma,* LCNEC) che morfologicamente può

simulare un NSCLC poco differenziato e che richiede necessariamente conferma diagnostica della differenziazione neuroendocrina mediante caratterizzazione immunoistochimica (29). Proprio l'utilizzo inappropriato delle indagini immunoistochimiche, che può rivelare aberrante e focale espressione di marcatori neuroendocrini poco specifici (ad es. CD56), ha evidenziato un significativo ma spesso infondato incremento nell'incidenza di questa entità che ha conseguentemente prodotto subottimali o inadeguati approcci terapeutici. Studi molecolari hanno infatti dimostrato che >50% dei LCNEC sono in realtà NSCLC poco differenziati ed in particolare ADC a pattern solido (36). Pertanto, è raccomandata un'attenta valutazione integrata dei marcatori neuroendocrini maggiormente specifici (ad es. cromogranina e sinaptofisina) nel corretto contesto morfologico. Utili il confronto con patologi di riferimento e l'eventuale utilizzo di indagini molecolari di nuova generazione (NGS).

Le indagini di IHC adottate per la definizione dell'istotipo possono essere applicate sia su campioni bioptici fissati in formalina, sia su preparati citologici (37-40). Di grande utilità pratica è l'efficace gestione dei campioni citologici provenienti da versamento o da citoaspirazione, che dovrebbe prevedere l'allestimento di citoinclusi (*cell-block*) 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) (41). Durante le procedure di agoaspirazione semplice/guidata (transbronchiale, transtoracica, transesofagea) o in occasione di versamenti, è fortemente raccomandabile l'allestimento di una o più inclusioni in paraffina da citoincluso (*cell-block*). L'allestimento del citoincluso, ad integrazione dei preparati citologici convenzionali, permette infatti di poter eseguire con maggiore facilità ed affidabilità le indagini molecolari in situ (immunoistochimica e di ibridazione in situ) a scopo diagnostico (ad es. TTF-1 e p40) e predittivo (ad es. ALK, ROS1, PD-L1) (37-41). Va tuttavia precisato che il campione citologico allestito per striscio o su 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 NSCLC in stadio avanzato, data la necessità di dover valutare l'espressione di PD-L1 e la presenza di eventuali traslocazioni del gene ALK mediante l'impiego di anticorpi validati su campioni fissati in formalina ed inclusi in paraffina, così come anche la

possibilità di effettuare uno screening in IHC per le alterazioni del gene ROS1, l'allestimento di un *cell-block* risulta un'opzione fortemente raccomandabile soprattutto laddove non si disponga di un campione istologico (biopsia o resezione chirurgica) (42-44).

Tabella 3.1: Classificazione dei tumori polmonari secondo la V edizione della WHO - 2021

Tumore	Precursore	Varianti	Note
Papilloma	-	Squamoso esofitico Squamoso invertito Ghiandolare Misto squamoso e ghiandolare	Comportamento benigno
Pneumocitoma sclerosante (cd. emangioma sclerosante)	-	Pattern: sclerotico, papillare, solido, emorragico (spesso combinazione di pattern)	Comportamento benigno
Adenoma	-	Alveolare Papillare Bronchiolare/tumore papillare ciliato muco nodulare Cistoadenoma mucinoso A ghiandole mucinose	Comportamento benigno
Adenocarcinoma	Iperplasia adenomatosa atipica (AAH); adenocarcinoma in situ (AIS) e minimamente invasivo (MIA) mucinoso e non-mucinoso	Pattern lepidico, acinare, papillare, micro-papillare, solido Mucinoso Fetale (basso/alto grado) Enterico Colloide	Importanza delle dimensioni: AAH ≤5 mm AIS ≤3 cm senza invasione stromale MIA ≤3 cm con invasione stromale ≤5 mm
Carcinoma squamocellulare	Displasia e carcinoma squamoso in situ	Cheratinizzante Non-cheratinizzante Basaloide	
Carcinoma a grandi cellule	-	-	Negativo per marcatori di differenziazione squamosa (p40, CK5/6), adenocarcinoma (TTF-1, napsina) e neuroendocrini
Carcinoma adenosquamoso	-	-	Le componenti squamosa e ghiandolare devono essere commiste e morfologicamente riconoscibili

Carcinoma sarcomatoide	-	A cellule fusate A cellule giganti A cellule fusate e giganti Pleomorfo (con componente convenzionale di NSCLC combinata a componente a cellule fusate e/o giganti) Carcinosarcoma (presenza di NSCLC convenzionale combinato a sarcoma: osteo/condro/leiomio/radbdo/angio-sarcoma) Blastoma	
Altri tumori epiteliali	-	Carcinoma linfoepiteliale Carcinoma con riarrangiamento NUT Tumore toracico indifferenziato con deficit di SMARCA4	
Tumori di derivazione dalle ghiandole salivari	-	Adenoma Carcinoma mucoepidermoide Carcinoma adenoide-cistico Mioepitelioma e carcinoma epiteliale/mioepiteliale Carcinoma ialinizzante a cellule chiare	
Tumori neuroendocrini	Iperplasia idiopatica diffusa delle cellule neuroendocrine (DIPNECH) (solo per alcuni carcinoidi periferici)	Carcinoide tipico Carcinoide atipico Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule Carcinoma a piccole cellule Carcinoma neuroendocrino combinato con NSCLC	Indice mitotico, necrosi e citoarchitettura sono i criteri classificativi Ki67 molto utile soprattutto nelle biopsie con artefatti da prelievo
Tumori da tessuto ectopico	-	Melanoma Timoma Meningioma Tumore a cellule germinali	
Tumori mesenchimali	-	Amartoma Condroma PECOMA Tumore miofibroblastico infiammatorio Linfangioleiomiomatosi Tumori vascolari (emangioendotelioma epitelioide, angiosarcoma, sarcoma di Kaposi) Tumore fibroso solitario Sarcoma sinoviale Blastoma pleuropolmonare Sarcoma intimale Sarcoma mixoide con traslocazione EWSR1-CREB1	
Linfomi e neoplasie istiocitarie	-	Linfoma della zona marginale (MALT) Linfoma diffuso a grandi cellule Linfoma intravascolare Granulomatosi linfomatoide Istiocitosi a cellule di Langerhans Malattia di Erdheim-Chester	
Metastasi	-	-	

3.1.2 Patologia molecolare predittiva

La caratterizzazione molecolare dei tumori del polmone, elemento fondamentale del percorso di diagnosi e cura del paziente, offre la possibilità di raccomandare trattamenti a bersaglio molecolare in popolazioni selezionate per la presenza o l'espressione di un determinato marcatore. In tutti i pazienti con NSCLC in stadio IIIB-IIIC (non candidati a trattamenti locoregionali) e stadio IV è necessario integrare la diagnosi morfologica con la caratterizzazione molecolare comprensiva della ricerca di mutazioni del gene *EGFR* (*Epidermal Growth Factor Receptor*), *BRAF (B-Raf proto-oncogene)* e *KRAS (Kirsten RAt Sarcoma virus),* delle traslocazioni di *ALK* (*Anaplastic Lymphoma Kinase*), *ROS1 (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS*), *RET* (*REarranged during Transfection*), *NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) 1, 2 e 3* e dello skipping dell'esone 14 di *MET (Mesenchymal Epithelial Transition factor)*, a cui deve essere associata la valutazione del livello di espressione del PD-L1 secondo i cut-off indicati dall'ente regolatore sulla base degli studi clinici registrativi (32, 45).

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, variabilmente al tipo di mutazione, predicono sensibilità alle terapie a bersaglio molecolare con inibitori tirosino-chinasici di prima (gefitinib ed erlotinib), seconda (afatinib, dacomitinib) e terza generazione (osimertinib) (46-51). Le inserzioni dell'esone 20 di *EGFR* includono un gruppo eterogeneo di alterazioni molecolari che predicono globalmente una bassa risposta agli inibitori tirosino-chinasici di EGFR. Questa classe di alterazioni, però, rappresenta attualmente un marcatore predittivo positivo di risposta a inibitori selettivi specifici disponibili nella pratica clinica (ad es. amivantamab) (52). I riarrangiamenti dell'oncogene *ALK* con *EML-4* o altri partner di fusione sul braccio corto del cromosoma 2 codificano per una specifica proteina dotata di attività tirosino-chinasica coinvolta nei processi di sopravvivenza e proliferazione cellulare. I riarrangiamenti cromosomici che coinvolgono il dominio tirosino-chinasico del gene *ALK* sono presenti nel 3-7% circa degli ADC polmonari ed identificano un sottogruppo di pazienti candidabili a trattamento con inibitori tirosino-chinasici di ALK di prima (crizotinib), seconda (alectinib, ceritinib, brigatinib) e nuova generazione (lorlatinib) (53-58). I riarrangiamenti

cromosomici del gene *ROS1* sono stati descritti in circa l'1-2% degli ADC polmonari ed identificano un sottogruppo di pazienti candidabili a trattamento con inibitori tirosino-chinasici di ROS1 di prima (crizotinib) e seconda generazione (entrectinib) (59-60). 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) sono riportate in circa il 3-4% dei pazienti affetti da tumore del polmone ad istotipo ADC (61) ed identificano un sottogruppo di pazienti candidabili a trattamento con inibitori tirosino-chinasici di BRAF-MEK (ad es. dabrafenib-trametinib). Ulteriori alterazioni molecolari dimostrabili nell'ADC per le quali sono attualmente disponibili terapie target includono: i riarrangiamenti dei geni *RET (1-2%)*, le mutazioni che causano una maturazione aberrante del trascritto *(exon skipping)* a livello dell'esone 14 del gene *MET (1-2%)* e la mutazione G12C dell'esone 2 del gene *KRAS (11%)* (62-66). Nonostante i riarrangiamenti cromosomici dei geni *NTRK 1, 2 e 3* siano riportati in circa lo 0,5-1% degli ADC polmonari, è fortemente suggerito ricercarli congiuntamente alle altre alterazioni molecolari, poiché rappresentano un fattore predittivo di risposta ad alcuni inibitori tirosino-chinasici (ad es. entrectinib) (67).

Infine, tra i biomarcatori predittivi approvati ed utili per la definizione della strategia terapeutica rientra l'espressione di PD-L1 per la selezione dei pazienti con NSCLC avanzato eleggibili a un trattamento immunoterapico di I linea. Una volta escluse eventuali alterazioni molecolari a carico dei geni *EGFR* ed *ALK*, la valutazione di PD-L1 è inoltre raccomandata nei pazienti con NSCLC in stadio precoce di malattia sottoposti a resezione chirurgica radicale e candidati a terapia adiuvante.

Potranno essere eleggibili per trattamento immunoterapico quei pazienti il cui campione tumorale contenga almeno 100 cellule neoplastiche vitali, sia testato con cloni anticorpali validati e mostri una positività per PD-L1 ≥50% delle cellule neoplastiche valutata secondo Tumor Proportional Score (TPS) (68). Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato, l'eleggibilità alla II linea di trattamento col pembrolizumab prevede invece un TPS ≥1%. Tra i biomarcatori emergenti, le mutazioni attivanti del gene *HER2* potrebbero avere implicazioni terapeutiche nell'ADC (69), mentre 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*, potrebbero guidare le scelte terapeutiche nel CS (70-73).

In sintesi, la valutazione, preferenzialmente mediante sequenziamento di nuova generazione (NGS), delle alterazioni molecolari a carico degli esoni 18, 19, 20 e 21 di *EGFR*, dei riarrangiamenti di *ALK, ROS1, RET* e *NTRK*, dello skipping dell'esone 14 di *MET,* delle mutazioni puntiformi V600 a carico dell'esone 15 del gene *BRAF*, della mutazione G12C a carico di *KRAS*, e la valutazione immunoistochimica (IHC) dell'espressione di PD-L1 sono necessarie per la definizione della strategia terapeutica di I linea in tutti i pazienti con NSCLC avanzato e istotipo ADC, ma anche nei pazienti con CS di età <50 anni e/o non fumatori. Nei pazienti con CS di età >50 anni e/o fumatori può essere presa in considerazione la valutazione mirata di specifici biomarcatori quali la mutazione KRASp.G12C o lo skipping dell'esone 14 di *MET*, unitamente all'espressione IHC di PD-L1 (algoritmo 2).

Nei pazienti in stadio precoce di malattia sottoposti a resezione chirurgica radicale, la valutazione, tramite metodica single gene o NGS, delle alterazioni molecolari a carico degli esoni 18, 19, 20 e 21 di *EGFR*, e dei riarrangiamenti di *ALK,* e la valutazione immunoistochimica (IHC) dell'espressione di PD-L1 sono raccomandate in pratica clinica per la definizione della strategia terapeutica adiuvante (algoritmo 2).

Determinazione dello stato mutazionale di *EGFR*

Devono essere sottoposti ad analisi mutazionale di *EGFR* i pazienti con NSCLC ad istotipo ADC, CGC, NSCLC misto comprendente componente neoplastica di ADC e NSCLC NAS; nei casi di carcinoma squamoso "puro" ($p40^+$/TTF-1-), il tumore potrebbe non dover essere testato in quanto molto probabilmente *EGFR* non mutato, con l'eccezione dei rari casi di carcinoma squamoso insorti in pazienti giovani o non fumatori nei quali l'analisi potrebbe essere effettuata. Inoltre, la ricerca di mutazioni di *EGFR* potrebbe essere richiesta nei casi di carcinoma squamoso diagnosticato su biopsie tissutali estremamente limitate o su campioni citologici in cui si sospetti e/o non sia possibile escludere completamente la presenza di una componente mista (adenosquamoso) non intercettata dalla procedura interventistica (74):

- la determinazione delle mutazioni di *EGFR* può essere eseguita sia su campione operatorio sia su prelievo bioptico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi (74);
- come specificato nella sezione 7.2.1 (Trattamento della malattia EGFR-mutata) la necessità di identificare tutte le mutazioni clinicamente rilevanti del gene *EGFR*, incluse le inserzioni dell'esone 20, che consentono la selezione di un paziente per il trattamento con inibitori specifici, impone l'impiego di procedure diagnostiche adeguate e dotate di adatto *reference range* che, unitamente alle corrette nomenclature internazionali, dovrebbero essere tracciate all'interno del referto (74).

Determinazione dello stato mutazionale di BRAF

Devono essere sottoposti ad analisi mutazionale di *BRAF* i pazienti con NSCLC ad istotipo ADC, CGC, NSCLC misto con ADC e NSCLC NAS; l'analisi molecolare potrebbe essere richiesta anche nei casi di carcinoma squamoso diagnosticato su biopsie tissutali estremamente limitate o su campioni citologici nei quali si sospetti e/o non sia possibile escludere completamente la presenza di una componente mista (adenosquamoso) non intercettata dalla procedura interventistica (61):

- la determinazione delle mutazioni di *BRAF* può essere eseguita sia su campione operatorio sia su prelievo bioptico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi (61);
- è fortemente consigliato l'impiego di tecnologie adeguate a caratterizzare le mutazioni di BRAF e di distinguere univocamente soprattutto tra p.V600 e non–p.V600 (61).

Determinazione dello stato mutazionale di *KRAS* per la rilevazione della mutazione p.G12C

Devono essere sottoposti ad analisi mutazionale di *KRAS* i pazienti con NSCLC ad istotipo ADC, CS, CGC, NSCLC misto con ADC e NSCLC NAS:

- la determinazione della mutazione p.G12C di *KRAS* può essere eseguita sia su campione operatorio, sia su prelievo bioptico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi (66);

- è fortemente consigliato l'impiego di tecnologie adeguate a caratterizzare le mutazioni di KRAS che distinguano univocamente, soprattutto tra p.G12C e non–p.G12C (66).

Determinazione dei riarrangiamenti di *ALK*

L'analisi di *ALK* trova indicazione nei pazienti con NSCLC ad istotipo ADC, CGC, NSCLC misto con ADC e NSCLC NAS (75-76):

- la determinazione delle alterazioni di *ALK* può essere eseguita sia su campione operatorio, sia su prelievo bioptico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi (75-76);
- nei pazienti affetti da ADC 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) per i quali non sia disponibile un adeguato campione tumorale, può essere clinicamente indicato eseguire un ulteriore prelievo bioptico per permettere la successiva determinazione molecolare (75-76).

Inizialmente, l'indagine diagnostica di riferimento per la determinazione dei riarrangiamenti del gene *ALK* era la FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*) anche se, nell'iniziale approvazione, l'ente regolatore faceva già riferimento alla positività di *ALK* con un "test validato" (ad es. IHC o RT-PCR). Negli ultimi anni, le evidenze a supporto dell'impiego dell'IHC sono notevolmente aumentate (77-79). L'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 sia la FISH. Per il test FISH è indicato un *cut-off* di almeno il 15% di cellule neoplastiche riarrangiate per definirlo positivo (80). In IHC, è possibile utilizzare differenti anticorpi anti-ALK. Il KIT Ventana con clone D5F3 prevede un risultato dicotomico di tipo positivo/negativo, mentre cloni alternativi come il 5A4 (Leica/Novocastra) e l'ALK1 (Dako) e/o l'impiego di differenti piattaforme prevedono uno score negativo (0), debole (1+), moderato (2+) e forte (3+). Lo *score* 0 identifica un tumore negativo per ALK, laddove lo *score* 3+ coincide con la positività per ALK, mentre in caso di positività con *score* 1+ e 2+ è necessaria l'ulteriore conferma con test FISH (77-

81). In seguito all'approvazione di *alectinib* come I 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 dalla comunità europea (CE-IVD), in sequenziamento genico di nuova generazione (NGS) (82-87).

Determinazione dei riarrangiamenti di *ROS1*

L'analisi dei riarrangiamenti di *ROS1* trova indicazione nei pazienti con NSCLC ad istotipo ADC, CGC, NSCLC misto con ADC e NSCLC NAS (88-89):

- la determinazione dei riarrangiamenti di *ROS1* può essere eseguita sia su campione operatorio, sia su prelievo bioptico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi (88-89);
- nei pazienti affetti da ADC 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) per i quali non sia disponibile un adeguato campione tumorale diagnostico, può essere clinicamente indicato un ulteriore prelievo bioptico per permettere la successiva determinazione molecolare (88-89).

Inizialmente, l'indagine diagnostica di riferimento per la determinazione dei riarrangamenti di *ROS1* era la FISH. Negli ultimi anni, le evidenze a sostegno della metodica IHC sono aumentate, supportando tale tecnica come modalità di screening (90-91), ma ad oggi, qualora un campione tumorale risultasse positivo in IHC, avrebbe comunque la necessità di essere confermato in FISH (92).

Per il test FISH è indicato un *cut-off* di almeno il 15% di cellule neoplastiche riarrangiate per considerarlo positivo. In IHC è possibile utilizzare diversi anticorpi anti-ROS1, tra cui D4D6 (Cell Signaling Technology) e SP384 (Ventana) (93-94). Anche nel caso di ROS1, è attualmente possibile determinare l'alterazione molecolare del gene attraverso NGS mediante specifici pannelli validati per uso diagnostico in vitro dalla comunità europea (CE-IVD) (93-95).

Determinazione dei riarrangiamenti del gene *RET*

L'analisi dei riarrangiamenti a carico di *RET* trova indicazione nei pazienti con NSCLC ad istotipo ADC, CGC, NSCLC misto con ADC e NSCLC NAS (62-63):

- la determinazione delle alterazioni di *RET* può essere eseguita sia su campione operatorio, sia su prelievo bioptico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi (62-63);
- considerato il crescente numero delle determinazioni molecolari da eseguire, sarebbe preferibile adottare una strategia di testing basata su NGS che comprenda anche le traslocazioni di *RET* (62-63, 96).

Determinazione dei riarrangiamenti dei geni *NTRK*

L'analisi dei riarrangiamenti a carico di *NTRK* trova indicazione nei pazienti con NSCLC ad istotipo ADC, CGC, NSCLC misto con ADC e NSCLC NAS (67):

- la determinazione delle alterazioni di *NTRK* può essere eseguita sia su campione operatorio, sia su prelievo bioptico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi (67);
- considerato il crescente numero delle determinazioni molecolari da eseguire, sarebbe preferibile adottare una strategia di testing basata su NGS che comprenda anche le traslocazioni di NTRK. Ove possibile, è applicabile anche uno screening in IHC con relativa conferma in FISH o NGS (67, 96).

Determinazione dello skipping dell'esone 14 di *MET*

L'analisi della determinazione dello skipping dell'esone 14 di *MET* trova indicazione nei pazienti con NSCLC ad istotipo ADC, CGC, NSCLC misto con ADC e NSCLC NAS (64-65):

- la determinazione può essere eseguita sia su campione operatorio, sia su prelievo bioptico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi (64-65);
- considerato il crescente numero delle determinazioni molecolari da eseguire e l'integrazione necessaria con gli altri biomarcatori predittivi, sarebbe preferibile adottare una strategia di testing basata su NGS (64-65, 96).

Valutazione dell'espressione di PD-L1 per la selezione dei pazienti al trattamento con farmaci immunoterapici

La valutazione dell'espressione di PD-L1 trova indicazione nei pazienti con NSCLC ad istotipo ADC, CS, CGC, NSCLC misto con ADC e NSCLC NAS (68):

- l'analisi dell'espressione di PD-L1 può essere eseguita sia su campione operatorio, sia su prelievo bioptico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi; per essere adeguatamente valutato, il prelievo citologico deve essere fissato in formalina ed incluso in paraffina (*cell-block*) (68, 97);
- nei pazienti che presentino negatività per le mutazioni di *EGFR* e per i 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 (68).

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*, possono essere utilizzati per l'analisi dei livelli di espressione di PD-L1 come dimostrato dalle più recenti evidenze della letteratura scientifica (68, 97).

Prima di eseguire l'analisi in IHC, è mandatorio valutare l'adeguatezza del campione tumorale. Ad oggi, l'unico parametro quantitativo derivante dai criteri di inclusione degli studi clinici è rappresentato dal numero di cellule neoplastiche vitali presenti, che non deve essere inferiore a 100 (97).

Gli studi di armonizzazione hanno suggerito che, oltre all'impiego del clone 22C3 su piattaforma Autostainer Link 48 (DAKO), anche l'impiego del medesimo clone su piattaforma BenchMark XT o ULTRA (Ventana) o del clone 263 o 28-8 su piattaforma BenchMark XT o ULTRA (Ventana) possono garantire, previa validazione interna dello specifico protocollo, risultati comparabili. Inoltre, per il clone 263 è oggi commercialmente disponibile un kit diagnostico marcato CE-IVD e validato su piattaforma BenchMark XT o ULTRA (Ventana) (68).

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 (TPS). Questo si basa sulla valutazione percentuale della positività di membrana, anche quando parziale, di PD-L1 nelle cellule neoplastiche. Non devono essere conteggiate la positività citoplasmatica e quella a carico delle cellule del sistema immunitario (68).

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.

È fondamentale riportare la positività in relazione ai cut-off clinicamente rilevanti (≥50% per la I linea di trattamento e ≥1% per la II 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 (ad es. 1+, 2+, 3+), perché è da considerarsi positiva per PD-L1 ogni cellula neoplastica vitale con immunoreattività di membrana, seppur parziale e di bassa intensità. Ove possibile, è preferibile riportare anche una stima puntuale della percentuale di espressione di PD-L1 (68).

Per la valutazione dei biomarcatori molecolari approvati nella pratica clinica in pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato, data la disponibilità di materiale frequentemente limitato rispetto alle tecnologie convenzionali, è consigliabile l'impiego del NGS che potrebbe consentire l'analisi simultanea di multipli biomarcatori. In linea con quanto recentemente suggerito dall'Associazione Europea di Oncologia Medica (ESMO), l'impiego di tale tecnologia risulta indicato anche in considerazione del numero crescente di biomarcatori molecolari predittivi emergenti per i quali vi sono terapie target efficaci disponibili nel contesto di programmi di uso compassionevole/accesso allargato e/o clinical trial in Italia (96). Considerando la crescita

costante del numero di biomarcatori predittivi di risposta terapeutica valutabili nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule e tenendo in considerazione la necessità di identificare tutte le specifiche eventuali alterazioni geniche, l'ottenimento di maggiori quantità di materiale neoplastico, l'appropriata conservazione delle cellule tumorali, la gestione adeguata dei campioni biologici da parte di patologi dedicati, l'impiego di metodologie capaci di massimizzare i risultati anche in presenza di quantità esigue di tessuto tumorale e l'eventuale integrazione dell'analisi mutazionale su DNA tumorale circolante (ctDNA) (98) rappresentano punti chiave nelle scelte decisionali dell'intero percorso di diagnosi e cura del paziente. In accordo con le ultime raccomandazioni elaborate da AIOM, SIAPeC-IAP, SIF e SIBIOC (https://www.aiom.it/raccomandazioni-2020-per-lesecuzione-di-test-molecolari-su-biopsia-liquida-in-oncologia/) in merito all'esecuzione dei test predittivi su biopsia liquida, in ben definite situazioni cliniche, nell'impossibilità di eseguire una biopsia tissutale oppure allorquando l'esiguità del tessuto tumorale prelevato non consenta di finalizzare una profilazione molecolare completa e adeguata, la valutazione delle suddette alterazioni molecolari su DNA tumorale circolante può rappresentare una valida alternativa per la definizione della strategia terapeutica di I linea nei pazienti affetti da NSCLC avanzato (algoritmo 2). È opportuno tuttavia condurre tali procedure in centri ad elevata specializzazione, come sottolineato anche dalle ultime indicazioni dell'International Association for the Study of Lung Cancer (98).

3.1.3 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 bioptico 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 del torace, dell'addome superiore e della regione cervicale inferiore, così da verificare nella stessa seduta l'eventuale interessamento di altri organi,

quali fegato, surreni e adenopatie sovraclaveari (90-100). 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 alla diagnosi in tutti i pazienti con malattia metastatica ed è richiesto in tutti i pazienti con segni e sintomi neurologici (99-100). 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), soprattutto in quei pazienti che possono essere potenzialmente trattati con intento curativo.

Collateralmente, occorre verificare l'operabilità del paziente in rapporto alle sue condizioni mediche, in particolare alla funzionalità respiratoria, cardiovascolare e metabolica (99-100). La TC con mezzo di contrasto (mdc) è l'esame di scelta per la stadiazione, poiché rispetto ad altri esami radiologici è in grado di fornire informazioni adeguate alla definizione iniziale dei parametri T, N ed M (con eventuali esami complementari) (99-100). 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 lesioni 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 o risultati indeterminati 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. L'estensione dell'esame TC con mdc anche alla valutazione dell'addome inferiore è indicata senza dubbio nel tumore polmonare con istotipo SCLC, come riportato nelle Linee guida NCCN (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer, Version 2.2024: www.nccn.org/patients).

La RM, come noto, è l'esame diagnostico elettivo per la valutazione del coinvolgimento metastatico del sistema nervoso centrale. In particolare, la RM dell'encefalo con mdc è indicata come completamento diagnostico in presenza di una sospetta metastasi all'esame TC cerebrale con mdc oppure, in prima istanza, nei pazienti con sintomatologia neurologica o in stadi II-IV di NSCLC che siano candidati ad un trattamento a scopo curativo o nell'istotipo SCLC dove sarebbe da preferire alla TC, come riportato nelle Linee guida NCCN. Peraltro, queste stesse Linee guida considerano opzionale la RM dell'encefalo anche per i pazienti in stadio IB di adenocarcinoma EGFR+, nei quali uno studio recente condotto su 1712 pazienti ha dimostrato una resa diagnostica della RM nell'identificazione delle metastasi cerebrali del 6,9% rispetto allo stadio IA (0,5%) (101).

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% e un potere predittivo negativo dell'83% (102). La maggior parte degli studi inclusi in questa revisione considerava un diametro linfonodale superiore a 1 cm nell'asse minore quale criterio per definire la positività del reperto radiologico (102). 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 (ad es. reazioni granulomatose simil-sarcoidee).

La PET-TC ha assunto un ruolo significativo sia nell'iter diagnostico del nodulo polmonare solitario, sia nella stadiazione preoperatoria 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" (103-105). 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 nell'identificazione di metastasi extratoraciche ed ossee (106-109). La PET-TC è sicuramente utile nella stadiazione linfonodale mediastinica (parametro N), ma con alcune cautele (102). Nel paziente in cui la presenza di adenopatie mediastiniche PET-TC positive non-bulky rappresenti l'unico ostacolo ad un trattamento chirurgico radicale "upfront", 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) (102). 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 (102, 110). 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 (111-112).

L'iter diagnostico-stadiativo di un tumore polmonare include, come parte integrante dei dati sanitari del paziente, il referto radiologico, che può essere redatto come testo libero ("free-text report", FTR) o come testo strutturato ("structured report", SR). Vi è accordo tra le principali società scientifiche internazionali nel ritenere che riportare dati sanitari in modalità strutturata possa migliorare l'outcome del paziente, e questo vale anche per il referto radiologico. Secondo la Società Europea di Radiologia (ESR), tre sono le ragioni per passare da un FTR a un SR: la qualità, la quantificazione e l'accessibilità dei dati. Il miglioramento della qualità è essenzialmente legato alla standardizzazione del referto; in particolare, l'utilizzo di un template nel SR fornisce

una sorta di check-list di caratteristiche e dati che devono essere valutati dal radiologo e, grazie a questa "struttura", i dati radiologici possono essere associati ai dati clinici al fine di giungere ad una diagnosi più precisa, requisito fondamentale per un più accurato trattamento personalizzato. In riferimento all'accessibilità, il referto radiologico è anche una fonte di dati per la ricerca in quanto consente di estrarre dati in modo automatico, che possono essere utilizzati per validare la rilevanza di biomarker di imaging nel contesto clinico o per elaborare nuovi potenziali domini di ricerca. Pertanto, il referto radiologico dovrebbe essere strutturato nel contenuto e nella terminologia standardizzata e dovrebbe essere accessibile attraverso meccanismi e protocolli di accesso standard. Nonostante i vantaggi descritti e i promettenti sviluppi, il SR non è ancora utilizzato regolarmente nella pratica clinica; le principali ragioni sono la mancanza di template fruibili e la scarsa disponibilità di soluzioni di software per SR. Proprio in questa direzione si è mossa la Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica (SIRM), creando un template di SR per la stadiazione del tumore polmonare allo scopo di guidare i radiologi nella refertazione sistematica degli esami TC e migliorare la comunicazione tra radiologi, membri del team multidisciplinare e pazienti. Il template include diversi domini, quali "Dati clinici del paziente", "Dati tecnici TC", "Descrizione dei reperti (TNM)" e "Conclusioni" e può essere consultato accedendo alla pubblicazione che è derivata da tale lavoro (113). L'implementazione del SR è un processo complesso, che richiede il supporto di una tecnologia avanzata che possa rispondere alle esigenze di facile utilizzo, interoperabilità con gli operatori e organizzazione del lavoro.

3.2 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 vs peribronchiale) e dall'eventuale presenza di metastasi linfonodali mediastiniche e/o a distanza (114).

I tumori "centrali", visibili endoscopicamente o localizzati nella porzione prossimale dell'albero bronchiale, vengono tipizzati nella maggioranza dei casi per via broncoscopica, con un rendimento diagnostico complessivo pari al 90% circa (114-115). Se la lesione ha estensione endotracheale/bronchiale, essa viene biopsiata mediante pinze flessibili standard o, in caso di superficie con aspetto estesamente necrotico o

infiltrazione sottomucosa, con aghi transbronchiali (TBNA) o criosonde che consentano di prelevare materiale in profondità dalla lesione. Tumori "centrali" che non abbiano un'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 transesofagea (EUS, endoscopic ultrasound) (116-118).

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, cone beam CT, broncoscopia robotica) 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 e 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, varia tra il 60% e il 90% a seconda della modalità di guida utilizzata (119-120), ma con un singolo esame è possibile ottenere anche informazioni stadiative, 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 (115, 121).

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 stadiative 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 (102, 122).

Nel paziente con malattia avanzata, infine, l'esame TC e/o PET-TC consente di identificare talora sospette metastasi "superficiali" (ad 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 (123-124). 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, sia il profilo molecolare della neoplasia (125-126).

3.3 Stadiazione del parametro N

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 approcciate 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 consente 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 (ad 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). 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 3 passaggi separati dell'ago per campionare il tessuto; è raccomandato il prelievo di campioni addizionali per analisi molecolari (124-125, 127-128). Secondo le attuali Linee guida di ACCP, National Comprehensive Cancer Network, European Respiratory Society e 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 nella positività PET (SUV >2) anche in linfonodi <1 cm. Specie in pazienti potenzialmente operabili con malattia cN0/N1, l'evidenza scientifica suggerisce che la stadiazione mediastinica andrebbe eseguita con esplorazione sistematica di tutte le stazioni mediastiniche sia per via transbronchiale (EBUS) che transesofagea (EUS); questo approccio garantisce, infatti, una sensibilità dell'utilizzo integrato dell'EBUS-TBNA/EUS del 93%, mentre il valore predittivo negativo è del 97% (129-130). Un recente studio multicentrico randomizzato ha comparato una stadiazione mediastinica eseguita con EBUS/EUS seguita o meno da mediastinoscopia confirmatoria in caso di stadiazione endoscopica negativa. Questo studio, che ha arruolato 360 pazienti con NSCLC potenzialmente operabile, ha dimostrato la non-inferiorità della stadiazione endoscopica rispetto a quella chirurgica e suggerisce che la mediastinoscopia di conferma dopo stadiazione ecoendoscopica negativa può essere omessa in pazienti con NSCLC resecabile (131-132). La mediastinoscopia consente invece di valutare il coinvolgimento linfonodale in sede paratracheale, pretracheale e precarenale. Prevede un'anestesia generale ed una breve ospedalizzazione. L'utilizzo della video-mediastinoscopia stadiativa si è ridotto dall'avvento dell'EBUS-TBNA. La mediastinoscopia trova indicazione nei casi di sospetto coinvolgimento linfonodale N2/N3 in caso di procedura endoscopica transbronchiale o transesofagea indisponibile o inconclusiva (102). Per completezza va ricordato che la videotoracoscopia (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 (128-129).

3.4 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 3 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 (133-136).

Recenti proposte di modifiche del TNM per il tumore polmonare, che genereranno la nuova classificazione (IX edizione), sono state pubblicate nel marzo 2024 (137) e diventeranno operative nel gennaio 2025. I principali cambiamenti riguardano l'espansione dei descrittori N ed M, con conseguente ulteriore espansione degli stadi clinici, a beneficio dell'utilizzo di trattamenti sempre più differenziati e complessi per i pazienti affetti da tumore polmonare.

Tabella 3.2

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

TNM VIII Edizione (Classificazione clinica)	
T2	Tumore superiore a 3 centimetri ma non superiore a 5 cm, o tumore con una qualunque delle seguenti caratteristiche: • 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) neoplastico(i) separato(i) 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 locoregionali	
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 controlaterali
M – metastasi a distanza	
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

Tabella 3.3: 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

4. Trattamento della malattia in stadio precoce

4.1 Terapia chirurgica

4.1.1 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 a quella dei pazienti trattati in centri a bassa attività chirurgica (138). È stato chiaramente descritto come un'attività esclusiva di chirurgia toracica e il suo volume siano i principali determinanti per quanto riguarda gli outcome 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 (139-141). Infine, in un ulteriore studio è stato nuovamente evidenziato che, 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, fornendo quindi ulteriori prove che il volume dei casi eseguiti influisce fortemente sulla sopravvivenza a lungo termine (142). 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 locoregionali.

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

4.1.2 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 4.1 e 4.2).

Figura 4.1: Algoritmo per la valutazione cardiologica in pazienti candidati a resezione polmonare per tumore del polmone

Modificata 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.

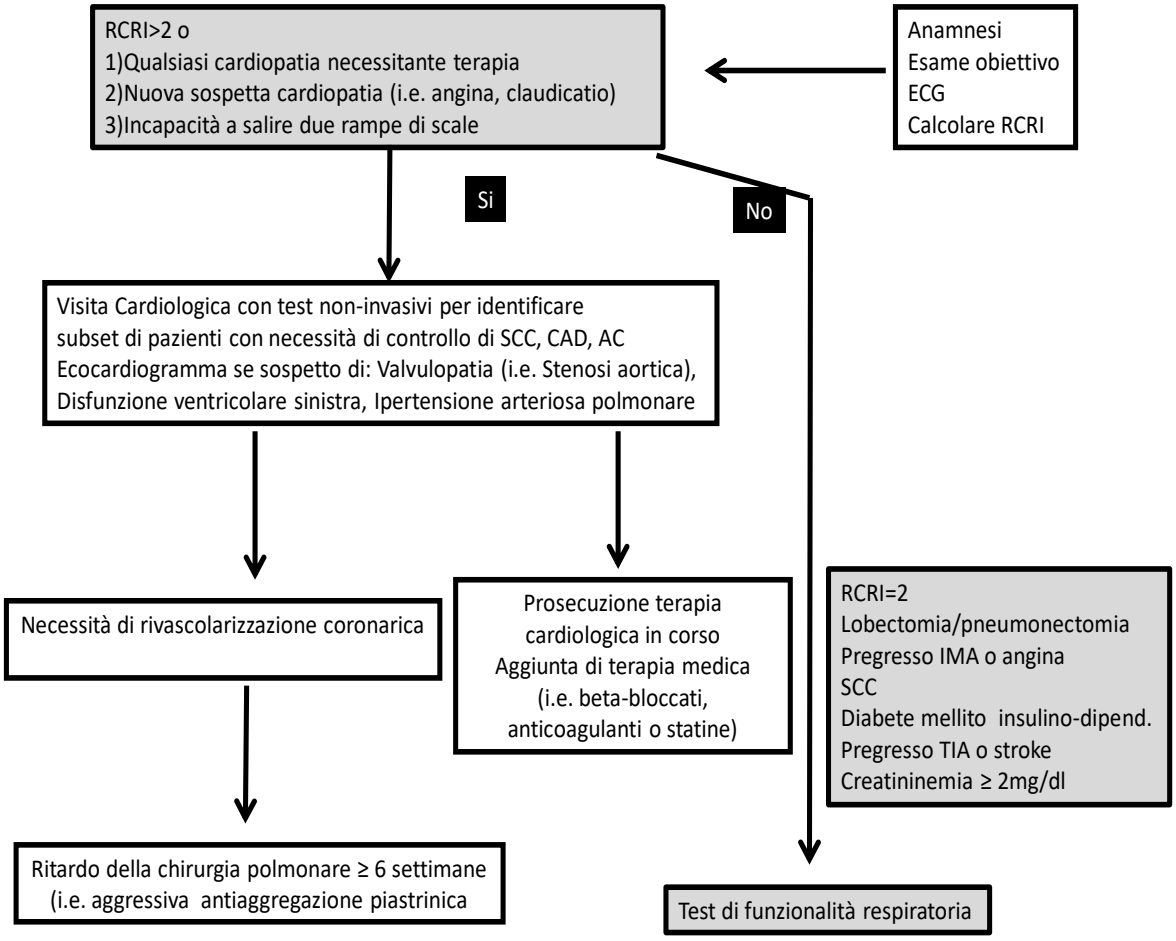
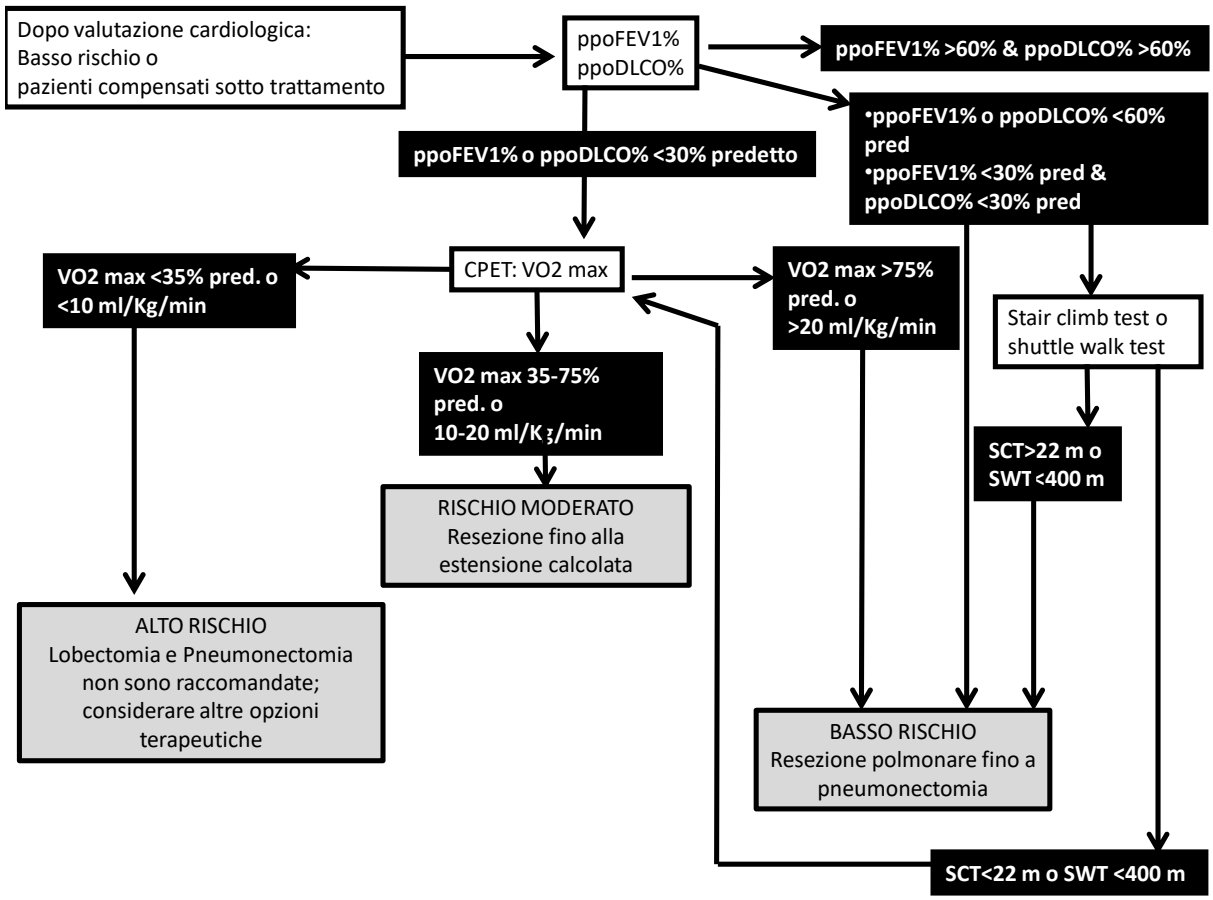


Figura 4.2: Algoritmo per la valutazione della riserva cardiopolmonare in pazienti candidati a resezione polmonare per tumore del polmone

Modificata 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 Edition. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2013; 143:e166S-e190S.



4.1.3 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 morbidità 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 (143). 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 (144).

Dal punto di vista tecnico, nel passato decennio sono state sviluppate procedure e tecnologie che hanno reso la chirurgia mini-invasiva (videotoracoscopica o robotica) applicabile alle resezioni polmonari maggiori (145-146). 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 morbidità che per mortalità postoperatoria (147). La chirurgia robotica presenta alcune limitazioni, tra cui tempi di preparazione più lunghi, maggiori costi, assenza di risposte tattili, necessità di attrezzature dedicate e formazione del personale.

Quesito 2. Nei pazienti con NSCLC in stadio clinico I la lobectomia dovrebbe essere eseguita con approccio mini-invasivo o toracotomico?

Una metanalisi di trial randomizzati e non randomizzati (148) con lo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia della lobectomia mini-invasiva ha evidenziato l'assenza di differenze statisticamente significative tra lobectomie mini-invasive 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 chirurgia mini-invasiva non ha dimostrato differenze statisticamente significative nelle recidive locoregionali ($p < 0{,}24$), se comparata con il braccio

toracotomico (149). Le Linee guida dell'ACCP riportano un'equivalente sopravvivenza a lungo termine, minore mortalità perioperatoria, meno complicanze e una più breve degenza in favore della lobectomia mini-invasiva (150).

Limiti: Gli studi sono limitati dalla natura stessa (retrospettivi non randomizzati) ed è possibile che la raccolta delle complicanze sia incompleta.

Bilancio beneficio/danno: Ci sono diverse implicazioni basate su queste conclusioni. In primo luogo, vanno analizzati i fattori responsabili del vantaggio dell'approccio mini-invasivo. 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 maggiore percentuale di pazienti senza complicazioni.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con NSCLC in stadio clinico I ed indicazione a lobectomia, si può considerare un approccio mini-invasivo di prima scelta rispetto alla toracotomia (148-150)	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 3 GRADE. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio iniziale (IA), la segmentectomia anatomica è raccomandata (rispetto alla lobectomia)?
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio iniziale (IA), la segmentectomia anatomica può essere presa in considerazione come trattamento chirurgico di prima scelta rispetto alla lobectomia.
Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: Nei pazienti con NSCLC in stadio iniziale la segmentectomia sembra non determinare alcuna differenza in termini di overall survival e di disease-free survival rispetto alla lobectomia, ma la segmentectomia determina una riduzione del numero dei linfonodi asportati. Lo studio JCOG0802/WJOG4607L, multicentrico, randomizzato, controllato di fase III ha confrontato la segmentectomia con la lobectomia nel trattamento del NSCLC periferico di piccole dimensioni, dimostrando i benefici della segmentectomia rispetto alla lobectomia in termini di sopravvivenza complessiva (151). Il successivo studio randomizzato controllato CALGB 140503 ha evidenziato eguale efficacia delle resezioni sublobari (segmentectomia atipica o segmentectomia anatomica) nei NSCLC T1a N0 (152). Sulla base di queste evidenze, la segmentectomia anatomica (tipica) può essere considerata uno dei possibili approcci chirurgici del NSCLC in stadio IA oltre, ovviamente, alla lobectomia. Tuttavia, a differenza delle lobectomie, per le quali

sono state descritte poche variazioni tecniche, le segmentectomie presentano una pletora di diverse procedure e possono includere differenti aspetti tecnici che complicano l'omogeneizzazione dei risultati. Pertanto, l'adozione della segmentectomia come nuovo standard di cura rimane tuttora controversa. **Bilancio complessivo beneficio/danno:** Nei pazienti con NSCLC in stadio iniziale (IA), la segmentectomia tipica rispetto alla lobectomia probabilmente è associata a un tasso maggiore di recidive locali, ma nessuna differenza in termini di complicanze postoperatorie (ad es. perdite aeree).
Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata complessivamente **MODERATA**. La certezza delle prove è stata abbassata per eterogeneità presente tra gli studi, rischio di selection bias considerata la natura osservazionale degli studi (che sono stati giudicati complessivamente di qualità media attraverso la New Ottawa Scale), per pubblicazione e rischio di performance bias.
Qualità globale delle prove: MODERATA
COI: nessun conflitto dichiarato

4.2 Radioterapia

Quesito 4. Nei pazienti affetti da neoplasia polmonare NSCLC T1-2N0 inoperabile per controindicazioni mediche, il trattamento stereotassico è raccomandato rispetto alla radioterapia convenzionale?

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 (Stereotactic Body Radiation Therapy - SBRT o Stereotactic Ablative Radiotherapy - SABR) 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.

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text 2 studi sono stati inclusi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La pubblicazione del CHISEL study (153), 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, che non venivano sottoposti ad alcun 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 (154).

Nel 2020 è stata pubblicata una metanalisi di confronto tra stereotassia e radioterapia convenzionale (RTC). Un totale di 17.973 pazienti in 17 studi è stato incluso nel lavoro (SBRT 7395; RTC 10.578). Rispetto alla radioterapia convenzionale, la SBRT è stata associata a un incremento significativo della sopravvivenza globale (HR 0,66; IC95% 0,62-0,70; p <0,00001), della sopravvivenza correlata al tumore polmonare (HR 0,42; IC95% 0,35-0,50; p <0,00001) e della PFS (HR 0,34; IC95% 0,25-0,48; p <0,00001). Per quanto riguarda gli eventi avversi, la SBRT ha riportato un tasso significativamente inferiore di dispnea, esofagite e polmoniti attiniche di ogni grado (155).

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

Bilancio beneficio/danno: Favorevole per i benefici in sopravvivenza e la limitata tossicità della SBRT.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da NSCLC T1-2N0 inoperabile per controindicazioni mediche il trattamento stereotassico dovrebbe essere preso in considerazione come terapia di prima istanza (153, 155)	**Forte a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

In merito al paziente operabile con malattia in stadio precoce e rischio chirurgico inferiore all'1,5%, il trattamento chirurgico resta lo standard terapeutico (156). 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 (157) ha riportato dati favorevoli alla stereotassia in termini di risultati clinici e tossicità; tuttavia, pur essendo la stereotassia una 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 metanalisi 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 (158). 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; IC95% 1,26-1,72; I^2=80,5%), la sopravvivenza correlata al tumore appariva sovrapponibile nei due gruppi di trattamento (HR 1,17; IC95% 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 per 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.

4.3 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 (139). 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.

4.3.1 Terapia adiuvante

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

Dei 1100 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 50 record sono stati recuperati in full-text. Di questi, 31 sono stati esclusi per i seguenti motivi: 7 per mancanza di confronto, 11 pubblicati come abstract, 13 per PICO non idoneo. Sono stati pertanto inclusi 19 studi (2 metanalisi, 16 RCT e 1 studio osservazionale).

Pignon et al. nel 2008 pubblicavano la metanalisi 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-IIIA radicalmente operati a ricevere chemioterapia a base di cisplatino vs sola osservazione (159). In tale metanalisi 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 4584 pazienti, con un follow-up mediano di 5,2 anni, essendo la sopravvivenza globale l'obiettivo primario. Questa metanalisi riporta un HR di 0,89 (IC95% 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 (IC95% 0,95-2,06) per lo stadio IA; 0,93 (IC95% 0,78-1,10) per lo stadio IB;

0,83 (IC95% 0,73-0,95) per gli stadi 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 (IC95% 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 metanalisi condotta su dati individuali di 8447 pazienti, inclusi in 26 studi randomizzati. Questa metanalisi ha ulteriormente confermato il vantaggio in sopravvivenza globale in favore della chemioterapia adiuvante rispetto alla sola chirurgia, con un HR di 0,86 (IC95% 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%) (160).

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 vs 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 (IC95% 0,64-1,08; p=0,12) (161). Tuttavia, un'analisi esploratoria dello stesso studio ha indicato un beneficio della chemioterapia adiuvante in termini di sopravvivenza globale (HR 0,69; IC90% 0,48-0,99; p=0,04) e di sopravvivenza libera da malattia (HR 0,69; IC90% 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 vs sola osservazione in pazienti in stadio IB-II) (162) 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 (163-164) 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-IIIA 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 (165). 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 metanalisi LACE (159).

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 (163, 166).

I dati di sopravvivenza relativi alle diverse fasce di età analizzate nella metanalisi LACE hanno riportato nei 414 pazienti di età ≥70 anni un HR di sopravvivenza globale di 0,90 (IC95% 0,70-1,16), con un HR per la sopravvivenza libera da eventi di 0,87 (IC95% 0,68-1,11) (167). Anche in quest'analisi non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di tossicità (34% di tossicità di grado 3-5 nei pazienti <65 anni vs 41% nei pazienti >70 anni) 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 (167-168).

Il ruolo di regimi chemioterapici a base di carboplatino è stato valutato nell'ambito di 3 studi di fase III (161, 169-170). 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) (161), 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 vs sola osservazione. Dopo un follow-up mediano di 29 mesi, la sopravvivenza globale è risultata migliore nel braccio chemioterapia, con una mediana di 33 (IC95% 27,4-38,6) vs 24 (IC95% 15,8-32,2) mesi (p=0,037). La mediana della sopravvivenza libera da malattia è stata di 32 (IC95% 21,3-42,7) vs 20 (IC95% 13,1-26,9) mesi, rispettivamente (p=0,02) (169). 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; IC95% 0,62-1,65; p=0,97) e sopravvivenza libera da malattia (HR 0,96; IC95% 0,75-1,22; p=0,74). Tuttavia, solo il 66% dei pazienti che sono andati incontro ad intervento chirurgico ha poi ricevuto un trattamento chemioterapico adiuvante, per cui lo studio non aveva la potenza sufficiente a dimostrare differenze significative tra i due bracci (170).

Le combinazioni più frequentemente impiegate come terapia adiuvante negli studi inclusi nelle metanalisi comprendono doppiette a base di cisplatino + vinorelbina, o vindesina, o vinblastina, o etoposide, oppure triplette con cisplatino + mitomicina + vindesina, o vinblastina e ifosfamide (159-160).

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 (159). Tuttavia, la sola combinazione contenente un farmaco "di terza generazione" e utilizzata come unico regime chemioterapico adiuvante in almeno 2 studi randomizzati (171-172) della metanalisi 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 vs 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%; IC95% 87,5-99,1 vs 75,4%; IC95% 63,1-85,2; p=0,001) (173). 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: IC95% 0,31-2,17; p=0,71) o sopravvivenza globale (HR 0,59; IC95% 0,16-2,1; p=0,42) (174).

In maniera simile, uno studio di fase III (JIPANG), 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 vs cisplatino + vinorelbina per una durata massima di 4 cicli, ha fallito nel dimostrare un incremento significativo della sopravvivenza libera da recidiva (HR 0,98; IC95% 0,81-1,20; p=0,94) e della sopravvivenza globale (HR 0,98; IC95% 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 al braccio standard (cisplatino + vinorelbina: 81,8%) (175).

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-III, 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 [159] e altre metanalisi, come quella di Burdett et al. [160]).

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 [159] e metanalisi di Burdett et al. [160]).

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 nel NSCLC radicalmente operato con stadio II-III è stata giudicata moderata per il rischio di bias di selezione o la bassa potenza statistica di alcuni studi (Ou et al. 2010 [169], 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-III 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. 2005 [171]; Douillard et al. 2006 [172]).

Bilancio beneficio/danno: Complessivamente il rapporto è stato valutato a favore del trattamento chemioterapico adiuvante a base di cisplatino per gli stadi II-III 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nei pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato in stadio II-III e ben selezionati (buon performance status, senza patologie concomitanti maggiori, con una buona e rapida ripresa postoperatoria) la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (159-160)	**Forte a favore**
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 (161)	**Forte a sfavore**
Moderata	Nei pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato allo stadio IIA (T >4 cm) ben selezionati (buon performance status, senza patologie concomitanti maggiori, con una buona e rapida ripresa postoperatoria) 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 (162)	**Condizionata a favore**
Moderata	Nei pazienti anziani (età 70-75 anni) affetti da NSCLC allo stadio II-III radicalmente operato e ben selezionati (buon performance status, senza patologie concomitanti maggiori, con una buona e rapida ripresa postoperatoria), la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (167)	**Condizionata a favore**
Moderata	Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio II-III radicalmente operato, la chemioterapia adiuvante con regimi a base di carboplatino non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (161, 169-170)	**Condizionata a sfavore**
Alta	Nei pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato allo stadio II-III ben selezionati (buon performance status, senza patologie concomitanti maggiori, con una buona e rapida ripresa postoperatoria) 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 (171-175)	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

Diversi studi hanno valutato la possibilità di utilizzare farmaci a bersaglio molecolare come terapia adiuvante. In 2 studi di fase III erlotinib per 2 anni (176) o gefitinib per 1 anno (177) non hanno dimostrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia (erlotinib: HR 0,90; IC95% 0,74-1,10; p=0,32; gefitinib: HR 1,28; IC95% 0,92-1,76; p=0,14) o sopravvivenza globale (erlotinib: HR 1,13; IC95% 0,88-1,44; p=0,33; gefitinib: HR 1,24; IC95% 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.

Quattro studi randomizzati (EVAN, CTONG 1104, IMPACT, EVIDENCE) condotti in pazienti asiatici affetti da NSCLC radicalmente operato in stadio II-III hanno confrontato inibitori di EGFR di prima generazione (erlotinib, gefitinib, icotinib) vs chemioterapia adiuvante a base di platino. Nello specifico, all'aggiornamento a 43 mesi di follow-up, lo studio di fase II EVAN ha riportato un beneficio significativo a favore di erlotinib per 2 anni rispetto alla chemioterapia a base di platino sia in termini di sopravvivenza libera da recidiva (HR 0,38; IC95% 0,20-0,70; p <0,001) che in termini di sopravvivenza globale (percentuali di pazienti vivi a 5 anni: 84,8% vs 51,1%; HR 0,37; IC95% 0,19-0,72; p=0,003) (178). Due studi di fase III hanno confrontato gefitinib per 2 anni con una chemioterapia adiuvante a base di platino con risultati discordanti in termini di sopravvivenza libera da recidiva. Lo studio CTONG 1104 ha arruolato 222 pazienti e ha riportato un miglioramento in termini di sopravvivenza libera da recidiva (HR 0,60; IC95% 0,42-0,87; p=0,005) (179), ma non in sopravvivenza globale (HR 0,92; IC95% 0,62-1,36; p=0,67) (180). Lo studio IMPACT (WJOG6410L) ha arruolato 232 pazienti e non ha riportato un beneficio significativo a favore del gefitinib adiuvante rispetto alla chemioterapia a base di platino né in termini di sopravvivenza libera da recidiva (HR 0,92; p=0,63) né in sopravvivenza globale (HR 1,03; p=0,89) (181). Infine lo studio di fase III EVIDENCE ha confrontato icotinib per 2 anni con chemioterapia adiuvante a base di platino e ha riportato un beneficio significativo in termini di sopravvivenza libera da recidiva (HR 0,36; IC95% 0,24-0,55; p <0,0001), ma non in sopravvivenza globale (HR 0,91; IC95% 0,42-1,94; p=0,80) (182).

Due studi randomizzati hanno paragonato un trattamento di consolidamento con inibitori tirosin-chinasici di EGFR di prima generazione dopo una chemioterapia adiuvante a base di platino vs la sola osservazione in

pazienti con NSCLC radicalmente operato e con mutazioni attivanti di EGFR. 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; IC95% 0,16-0,85; p=0,014), in assenza di beneficio in sopravvivenza globale con gefitinib per 6 mesi vs la sola osservazione (183). 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 vs la sola osservazione dopo chemioterapia adiuvante a base di platino (184).

Quesito 6. Nei pazienti con NSCLC radicalmente operato in stadio IB-IIIA e mutazioni attivanti classiche del gene EGFR, una terapia adiuvante con osimertinib è raccomandata?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Lo studio di fase III ADAURA ha randomizzato 682 pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato in stadio IB-IIIA (VII edizione del TNM) e con mutazione attivanti classiche di EGFR (delezione esone 19 o mutazione L588R esone 21) a ricevere un trattamento con osimertinib per 3 anni vs placebo. Nella prima pubblicazione dei risultati sul *New England Journal of Medicine* nel 2020, lo studio ha dimostrato di soddisfare l'obiettivo primario aumentando la sopravvivenza libera da recidiva nei pazienti con stadio II-IIIA (HR 0,17; IC99,06% 0,11-0,26; p <0,0001). Il beneficio si è osservato sia nei pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento chemioterapico adiuvante (HR 0,16; IC95% 0,10-0,26), sia nei pazienti che non l'avevano ricevuto (HR 0,23; IC95% 0,13-0,40), tuttavia l'utilizzo o meno di chemioterapia adiuvante prima di osimertinib non è stato un fattore di stratificazione dello studio e solo il 55% dei pazienti arruolati ha ricevuto una chemioterapia adiuvante a base di platino (185). All'analisi aggiornata della DFS (follow-up mediano di 44 mesi nel braccio osimertinib), lo studio ha confermato il prolungato beneficio in sopravvivenza libera da recidiva sia nei pazienti con stadio II-IIIA (HR 0,23; IC95% 0,18-0,30) che nell'intera popolazione (stadio IB-IIIA) (HR 0,27; IC95%

0,21-0,34) e tale beneficio si mantiene anche ristadiando i pazienti secondo l'VIII edizione della stadiazione AJCC/UICC. Osimertinib ha dimostrato anche un beneficio significativo in sopravvivenza libera da recidiva cerebrale di malattia (stadio II-IIIA) (HR 0,24; IC95% 0,14-0,42) con una probabilità stimata di osservare recidiva cerebrale a 36 mesi (in assenza di recidiva non-cerebrale o morte) del 2% con osimertinib vs il 13% con placebo. Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, eventi avversi di grado 3 o 4 si sono registrati nel 23% dei pazienti trattati con osimertinib (prevalentemente diarrea, paronichia e secchezza cutanea) e nel 14% dei pazienti trattati con placebo. Nel braccio osimertinib i tassi di interruzione del farmaco, riduzione di dose e discontinuazione definitiva sono stati rispettivamente del 27%, 12% e 13% (186). I dati di sopravvivenza globale dello studio ADAURA sono stati pubblicati sul *New England Journal of Medicine* nel 2023. Tra i pazienti con stadio II-IIIA, la percentuale di pazienti vivi a 5 anni è risultata dell'85% nedicine nel braccio osimertinib vs 73% del braccio placebo (HR 0,49; IC95% 0,33-0,73; p <0,001). Tale beneficio significativo in sopravvivenza si mantiene anche nell'intera popolazione (stadio IB-IIIA) (HR 0,49; IC95% 0,34-0,70; p <0,001) (187).

Limiti: Mancanza di generalizzabilità dei dati (rischio *downstaging* al basale).

Bilancio beneficio/danno: A favore in considerazione del prolungamento della sopravvivenza libera da recidiva (inclusa recidiva intracranica) e della sopravvivenza globale rispetto a placebo.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con NSCLC in stadio IB-IIIA sottoposti a resezione chirurgica con mutazioni classiche di EGFR (Del19/L858R), un trattamento con osimertinib della durata di 3 anni dovrebbe essere preso in considerazione al termine della chemioterapia adiuvante a base di platino (se indicata) (185-187)	**Forte a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

In merito al trattamento adiuvante con farmaci a bersaglio molecolare, all'ESMO 2023 sono stati presentati i risultati dello studio ALINA, il primo studio randomizzato di fase III che ha dimostrato un beneficio clinicamente e statisticamente significativo in sopravvivenza libera da malattia (DFS) con alectinib per 2 anni

vs chemioterapia a base di platino per 4 cicli nel setting adiuvante sia in pazienti con stadio II-IIIA (HR 0,24; IC95% 0,13-0,45; p <0,0001) che nell'intera popolazione (stadio IB-IIIA) (HR 0,24; IC95% 0,13-0,43; p <0,0001). Alectinib ha dimostrato anche un beneficio significativo in sopravvivenza libera da recidiva cerebrale di malattia (HR 0,22; IC95% 0,08-0,58). Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, eventi avversi di grado 3 o 4 si sono registrati nel 30% dei pazienti trattati con alectinib (con tassi di discontinuazione del 5%) e nel 31% dei pazienti trattati con chemioterapia (188). Al momento della pubblicazione di queste Linee guida, una terapia adiuvante con alectinib è disponibile in Italia nel contesto di programma di uso compassionevole.

Quesito 7. Nei pazienti con NSCLC radicalmente operato in stadio II-IIIA e livelli di espressione del PD-L1 ≥50%, un trattamento immunoterapico di consolidamento con atezolizumab dopo la chemioterapia adiuvante a base di platino è raccomandato?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Nello studio IMpower-010, 1005 pazienti con NSCLC radicalmente operato stadio IB (≥4 cm)-IIIA (VII edizione della stadiazione TNM) sono stati randomizzati a ricevere l'inibitore di PD-L1 atezolizumab per 1 anno oppure la terapia di supporto dopo chemioterapia adiuvante a base di platino. Lo studio, che prevedeva un'analisi gerarchica dell'endpoint, ha raggiunto l'obiettivo primario dimostrando un beneficio statisticamente significativo in termini di aumento della sopravvivenza libera da progressione sia nei pazienti stadio II-IIIA con PD-L1 ≥1% sulle cellule tumorali (test SP263) (HR 0,66; IC95% 0,50-0,88), sia in tutti i pazienti randomizzati in stadio II-IIIA (HR 0,79; IC95% 0,64-0,96), ma non in tutti i pazienti con stadio IB-IIIA (HR 0,81; IC95% 0,67-0,99) (189). Al momento della prima analisi *ad interim* pre-pianificata della sopravvivenza globale (follow-up 45 mesi), è stata condotta una *post-hoc* analisi che ha evidenziato un beneficio in sopravvivenza globale nei pazienti in stadio II-IIIA con PD-L1 ≥50% (inclusi pazienti con alterazioni EGFR/ALK: HR 0,43; IC95% 0,24-0,78 – esclusi pazienti con alterazioni EGFR/ALK: HR 0,42; IC95% 0,23-

0,78). Tra i pazienti in stadio II-IIIA con PD-L1 ≥50%, l'85% nel braccio atezolizumab vs il 71% nel braccio della terapia di supporto sono vivi a 2 anni. Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, nell'11% dei pazienti trattati con atezolizumab sono state riportate tossicità di grado 3-4 e in 4 pazienti morti correlate al trattamento (190).

Limiti: Performance e detection bias.

Bilancio beneficio/danno: A favore in considerazione del prolungamento della sopravvivenza libera da recidiva e della sopravvivenza globale rispetto alla terapia di supporto nel sottogruppo di pazienti in stadio II-IIIA con PD-L1 ≥50%.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con NSCLC in stadio II-IIIA sottoposti a resezione chirurgica senza alterazioni molecolari di EGFR/ALK e con espressione tumorale di PD-L1 ≥50% un trattamento con atezolizumab della durata di 1 anno dovrebbe essere preso in considerazione al termine della chemioterapia adiuvante a base di platino (189)	**Forte a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

Al momento dell'aggiornamento di queste Linee guida, lo studio IMpower-010 è l'unico studio che ha portato all'approvazione e rimborsabilità in Italia di un inibitore dell'asse PD-1/PD-L1 (atezolizumab) nel setting adiuvante. Sono poi disponibili i risultati di un altro studio di fase III con inibitore anti-PD-1 (pembrolizumab) nel setting adiuvante. Nello studio PEARLS/KEYNOTE-091, 1177 pazienti con NSCLC radicalmente operato stadio IB (≥4 cm)-IIIA (VII edizione della stadiazione TNM) sono stati randomizzati a ricevere l'inibitore pembrolizumab per 1 anno oppure placebo (chemioterapia adiuvante a base di platino eseguita nell'86% dei casi). Pembrolizumab ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza libera da recidiva nell'intera popolazione (stadio IB-IIIA: HR 0,76; IC95% 0,63-0,91; p=0,0014), ma non nei pazienti con PD-L1 ≥50% (HR 0,82; IC95% 0,57-1,18; p=0,14) (191). Al momento della pubblicazione di queste Linee guida, tale opzione terapeutica non è disponibile in Italia.

4.3.2 Radioterapia adiuvante

Quesito 8. Nei pazienti con NSCLC in stadio I-II radicalmente operato, una radioterapia postoperatoria è raccomandata rispetto alla semplice osservazione?

Dei 292 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 7 record sono stati recuperati in full-text. Di questi, 5 sono stati esclusi per popolazione non d'interesse. Sono stati inclusi 2 studi.

I dati ad oggi disponibili per valutare il ruolo della radioterapia adiuvante negli stadi I-II radicalmente operati provengono da metanalisi costantemente aggiornate, di cui la prima veniva pubblicata nel 1998 (192) e la più recente nel 2016 (193). 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 metanalisi Cochrane 2016 ha inizialmente identificato 14 studi, tuttavia i dati individuali dei pazienti sono stati resi disponibili solo per 11 di questi trial (ricerca degli studi aggiornata all'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 outcome 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 metanalisi precedenti, riportando un peggioramento della sopravvivenza nei pazienti trattati con radioterapia adiuvante, con un HR di 1,18 (IC95% 1,07-1,31), ovvero un aumento del rischio di morte pari al 18%. Tale dato si traduce in un effetto detrimentale del 5% a 2 anni (IC95% 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 (IC95% 0,99-1,21), suggerisce un effetto potenzialmente negativo della radioterapia postoperatoria (PORT) (p=0,07). L'analisi della sopravvivenza libera da recidiva locoregionale e a distanza evidenzia un beneficio a favore della sola chirurgia (HR 1,12 [IC95% 1,01-1,24] e HR 1,13 [IC95% 1,02-1,24], rispettivamente).

Il dato che sorprende maggiormente riguarda la sopravvivenza libera da recidiva locoregionale. Come gli autori stessi suggeriscono, il numero di recidive locoregionali 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 possa ridurre gli eventi di recidiva e che l'aumento del rischio di morte potrebbe essere attribuibile ad altri meccanismi. A differenza delle metanalisi 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 statistica. Anche gli autori suggeriscono peraltro che, nonostante l'inclusione di un numero maggiore di lavori, la nuova metodologia applicata abbia comportato l'esclusione di trial dedicati ad uno stadio specifico, con conseguente limitazione nel potere di rilevazione di tali differenze.

Limiti: Il limite principale delle sopracitate metanalisi riguarda la trasferibilità dei risultati ottenuti a causa dell'inclusione di studi prevalentemente molto datati, condotti con differenti dosi totali, schemi di frazionamento radiobiologicamente 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 detrimentale della radioterapia postoperatoria 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio I-II radicalmente operato la radioterapia postoperatoria non deve essere presa in considerazione come opzione terapeutica (192-193)	**Forte a sfavore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

5. 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% (194). La cinetica della ripresa di malattia presenta un picco intorno al 9° mese dopo l'intervento e due picchi successivi alla fine del 2° e del 4° anno (195). Sebbene si stimi un rischio di ricaduta tra il 6% e il 10% per persona/anno nei primi 4 anni dopo chirurgia e del 2% dopo il 4° anno (196), alcuni dati suggeriscono che il rischio di ricaduta dopo il 5° anno persista e sia stimabile tra il 3,5% e il 15% (197). Il pattern di ricaduta si diversifica a seconda del tempo, con ricadute locali nei primi 2 anni e con un tasso di ricadute a distanza che aumenta dopo il 3° anno dalla fine del trattamento primario (198).

5.1 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 2 anni e annuale successivamente. Dopo i primi 2 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 1 anno dall'intervento è dell'ordine del 4% (199). Sebbene non siano disponibili

dati relativi al vantaggio in sopravvivenza, l'esecuzione di una broncoscopia ad 1 anno dall'intervento in questo gruppo di pazienti può essere consigliata.

Nel 2022 sono stati pubblicati i risultati di uno studio randomizzato di fase 3 (IFCT-0302) che confrontava 2 diverse modalità di follow-up in pazienti con NSCLC in stadio I-IIIA radicalmente operati (200). 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 5° 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 5° 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 della sopravvivenza nei pazienti sottoposti a un follow-up "massimale". 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 alcuna differenza in sopravvivenza mediana tra il follow-up "massimale" e quello "minimale" (HR 0,95; IC95% 0,83-1,10; p=0,49), a fronte di un incremento del tasso di recidive e secondi tumori primitivi, suscettibili di trattamenti curativi, identificati nei pazienti sottoposti a TC. Al momento della pubblicazione di queste Linee guida, sulla base di tali evidenze e in accordo con altre Linee guida internazionali, un follow-up radiologico con TC con mdc dopo trattamento primario rimane l'opzione raccomandata.

5.2 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 un'incidenza di tossicità tardive dell'ordine del 25-40% (201). 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 il 2% l'anno ed è identica dopo trattamento chirurgico o SBRT (202). 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 (203) (https://www.iss.it/documents/20126/8398221/LG+versione+breve_31+luglio+2023.pdf).

Anche l'adozione di stili di vita salutari (dieta equilibrata e attività fisica) dovrebbe essere caldamente proposta. Vanno inoltre suggerite la vaccinazione anti-influenzale annuale e la vaccinazione anti-pneumococcica come prevenzione del rischio di complicanze (https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/01/2021_Racc_vacc_antiinfluenzale_AIOM_agg.pdf).

5.3 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 5° anno superino i rischi (in particolare esposizione prolungata alle radiazioni e procedure diagnostiche per falsi positivi). Si ritiene quindi opportuno suggerire l'interruzione del follow-up radiologico al 5° 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.

5.4 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 5 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 2 anni e ogni anno successivamente.	4	Positiva forte
TC torace con mdc	Ogni 6 mesi nei primi 2 anni e annuale successivamente, fino al 5° anno. Dopo i primi 2 anni la TC può essere eseguita senza mdc. Nei pazienti *unfit*, 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 *in situ*: broncoscopia ad 1 anno dall'intervento.	3	Positiva debole

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza SIGN	Forza della raccomandazione
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

6. Trattamento della malattia localmente avanzata

La complessità della gestione delle neoplasie localmente avanzate e l'esigenza di trattamenti multimodali richiedono 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 vs 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 un'esauriente informazione in merito ai benefici e al profilo di tollerabilità delle diverse opzioni terapeutiche.

6.1 Malattia localmente avanzata resecabile

6.1.1 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 dei 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 sono necessari 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 6.2). 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 IIIA-N2, 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 (204). 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 IIIA-N2, dopo un complesso protocollo chemioterapico di induzione, venivano randomizzati a ricevere un trattamento chirurgico o un boost di radio-chemioterapia concomitante. Tra i 2 gruppi non sono state riportate differenze significative in termini di PFS e OS a 5 anni (205).

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. Non sembrano emergere differenze significative in termini di efficacia tra le diverse strategie di

trattamento (chirurgia vs radioterapia); tuttavia la pneumonectomia, soprattutto destra, dopo terapia di induzione è comunque gravata da una rilevante morbidità e mortalità. Pertanto, nei casi in cui non fosse possibile effettuare una lobectomia, è consigliato fare seguire alla chemioterapia di induzione una radioterapia a scopo curativo.

6.1.2 Chemioterapia neoadiuvante

Quesito 9. Nei pazienti con NSCLC in stadio II-III resecabile una chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia è raccomandata (rispetto a sola chirurgia)?

Dei 77 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 6 record sono stati recuperati in full-text. Di questi, 4 sono stati esclusi in quanto già inclusi nella revisione sistematica selezionata per rispondere al quesito. Sono stati, alla fine, inclusi 2 studi.

Il NSCLC Meta-analysis Collaborative Group pubblicava nel 2014 i risultati di una metanalisi su dati individuali (2385 pazienti), condotta su 15 studi randomizzati, che confrontavano una chemioterapia preoperatoria a base di platino vs osservazione clinica in pazienti con NSCLC in stadio I-IIIA candidati a resezione chirurgica (206). 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; IC95% 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; IC95% 0,76-0,94; p=0,002) e per il tempo alla recidiva a distanza (HR 0,69; IC95% 0,58-0,82; p <0,0001), mentre il vantaggio in termini di tempo alla recidiva locoregionale non ha raggiunto la significatività statistica (HR 0,88; IC95% 0,73-1,07; p=0,20).

Una recente metanalisi condotta sui dati aggregati (207) ha valutato l'efficacia della chirurgia preceduta dalla chemioterapia neoadiuvante rispetto al trattamento chirurgico, includendo 19 studi clinici randomizzati, con un totale di 4372 pazienti in stadio I-III.

La chemioterapia neoadiuvante si associa a un incremento significativo della sopravvivenza globale (HR 0,87; IC95% 0,81-0,94; p <0,001) e della sopravvivenza libera da progressione (HR 0,86; IC95% 0,78-0,96; p=0,005). Un aspetto rilevante che emerge rispetto alla precedente metanalisi è la durata del vantaggio in sopravvivenza nei pazienti sottoposti a trattamento neoadiuvante, che si mantiene a 2 (RR 1,07; IC95% 1,02-1,12; p=0,007) e 3 anni (RR 1,16; IC95% 1,06-1,27; p=0,001).

L'efficacia della terapia neoadiuvante a 3 anni è stata maggiormente riscontrata nei trial di alta qualità, pubblicati nel 2010 o negli anni successivi, con un numero di pazienti arruolati ≥100, di età media inferiore a 60 anni, in stadio III.

Limiti: La finestra temporale degli studi inclusi nelle analisi, i progressi nell'ambito delle tecniche chirurgiche ottenuti negli anni e i vari schemi di chemioterapia utilizzati nei diversi trial, con specifici profili di attività e tossicità, rappresentano dei fattori rilevanti per la diretta applicabilità dei risultati (*indirectness*).

Nella prima metanalisi (205) il campione di pazienti arruolato nei 15 studi è di piccole dimensioni (inferiore a 80 partecipanti), in 12 non è stato raggiunto il "target accrual" e in 6 la chiusura dello studio è correlata al limitato arruolamento. Nell'analisi per sottogruppi la valutazione dell'efficacia del trattamento neoadiuvante in rapporto all'estensione della malattia non è rilevante, poiché il campione dei pazienti inclusi nello studio non è rappresentativo dei diversi stadi di NSCLC resecabili inclusi nei criteri dell'analisi (maggiori arruolamenti negli stadi IB, IIB e IIIA).

La metanalisi di Zhang et al. (207) riporta limitazioni in termini di eterogeneità degli studi inclusi, di cui una parte risulta essere di qualità bassa o moderata.

I risultati dell'analisi stratificata per stadi non sono evidenziati, perché nella maggior parte degli studi non sono riportati i dati dei pazienti in rapporto allo specifico stadio di malattia.

È inoltre importante sottolineare che la stadiazione negli studi inclusi in entrambe le metanalisi è stata effettuata secondo la VII edizione della classificazione TNM, non essendo ancora in uso l'VIII edizione.

Bilancio beneficio/danno: Un importante aspetto da tenere in considerazione è il profilo di tollerabilità dei trattamenti neoadiuvanti, che nei singoli studi è accettabile, con tossicità riportate di entità lieve o moderata.

Sulla base delle evidenze disponibili, nonostante la chemioterapia neoadiuvante non rappresenti attualmente la strategia di prima scelta nei pazienti con NSCLC resecabile in stadio I-IIIA (N1), rimane invece un'opzione terapeutica valida nei pazienti con malattia in stadio IIIA-IIIB (cN2) (TNM VIII edizione) e deve essere sempre valutata nell'ambito di strategie di trattamento multimodali da parte di un gruppo multidisciplinare.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con NSCLC in stadio II-III resecabile, una chemioterapia neoadiuvante a base di platino seguita da chirurgia può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione a seconda del rischio/beneficio valutato per singolo paziente (206-207)	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

6.1.3 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, sia 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 vs chemio-radioterapia d'induzione seguita da chirurgia (208). 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 vs 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 (209). La risposta patologica completa e la clearance linfondale (pN0) si

attestano negli studi randomizzati citati tra il 15 e il 33% e tra il 25 e il 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%) (210-215). Il ruolo della risposta patologica come endpoint surrogato della sopravvivenza è ancora argomento di discussione in ambito scientifico, perché, pur esistendo proposte di utilizzo di tale endpoint (216), non ne è stata ancora formalmente dimostrata la correlazione. Nei pazienti con malattia in stadio IIIA-IIIB (cN2), un trattamento combinato di chemio-radioterapia d'induzione a dosi radicali seguito da chirurgia rappresenta un'opzione terapeutica valida che deve essere sempre valutata nell'ambito di un gruppo multidisciplinare.

6.1.4 Radioterapia postoperatoria

Nei pazienti in cui la diagnosi del coinvolgimento neoplastico dei linfonodi mediastinici emerge in fase postoperatoria (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 (217). Sebbene siano giustificate alcune critiche metodologiche che riguardano tale metanalisi (inclusione di studi prevalentemente molto datati, condotti con differenti dosi totali, schemi di frazionamento radiobiologicamente 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 tra i 50 Gy e i 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 (218). L'impiego di tecniche radioterapiche sempre più conformate consente di minimizzare il rischio di complicanze acute e tardive, sia di tipo respiratorio, sia 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 2387 pazienti radicalmente operati in stadio IIIA-N2 arruolati in 11 studi

randomizzati (219). 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 (RR 0,76; IC95% 0,61-0,95; p=0,02). Nel 2016 un'ulteriore metanalisi ha valutato 16 studi randomizzati per un totale di 3278 pazienti in stadio IIIA-N2 radicalmente operati (220). I dati confermano un vantaggio in favore dalla PORT in termini di sopravvivenza con un beneficio assoluto a 5 anni dell'8% (HR 0,73; IC95% 0,58-0,92; p=0,008), con una migliore sopravvivenza libera da malattia (HR 0,70; IC95% 0,60-0,83; p <0,0001) e da recidiva locoregionale (HR 0,37; IC95% 0,24-0,58; p <0,0001).

Anche una metanalisi pubblicata nel 2019 conferma come la PORT aumenti la sopravvivenza (HR 0,85; IC95% 0,79-0,92) e la sopravvivenza libera da malattia (HR 0,57; IC95% 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 (221). 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'avere incluso talvolta studi che non prevedevano una PET di stadiazione. Tuttavia, i risultati prodotti suggeriscono il beneficio della radioterapia postoperatoria 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) (222). Lo studio, in seguito ad un ridimensionamento del campione e degli obiettivi, ha arruolato 501 pazienti, dimostrando un incremento non significativo della DFS a 3 anni (43,8% nel braccio di controllo vs 47,1% nel braccio sperimentale), con una riduzione delle recidive mediastiniche dal 46,1% al 25% in favore del braccio PORT. La sopravvivenza a 3 anni è pari al 68,5% nel gruppo di controllo e al 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 cardiopolmonari 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). Alcune analisi successive hanno documentato che per il 18% dei pazienti il volume irradiato mediastinico risultava maggiormente esteso del previsto e che le deviazioni dal protocollo per la copertura del target, maggiori e minori, risultavano rispettivamente pari al 13% e al 32% del totale.

All'ESMO 2021 è stata presentata l'analisi relativa alle recidive mediastiniche (223). Queste si manifestano all'interno del volume inizialmente coinvolto dalla malattia per il 66% nel braccio di controllo e per il 47% nel braccio PORT, con una differenza statisticamente significativa (HR 0,46; IC95% 0,3-0,7). Le sedi di recidiva differiscono in base alla sede del tumore primitivo. Infatti, mentre per i tumori localizzati a sinistra, oltre alle stazioni 7 e 4L, è coinvolta anche la stazione 4R (controlaterale) nel 37% dei casi, per i tumori localizzati a destra le riprese sono esclusivamente sottocarenali e omolaterali. Questo dato influenza in modo rilevante la definizione del volume target. Fattori prognostici per la DFS appaiono la qualità della chirurgia, l'estensione del coinvolgimento linfonodale (una stazione verso più stazioni; un linfonodo verso ≥2 linfonodi), la ratio linfonodale (linfonodi coinvolti/asportati ≥25%). La sopravvivenza libera da recidiva mediastinica appare inoltre ridotta sia in caso di presenza che di assenza di estensione extracapsulare di malattia (83% vs 66%, p=0,01; 88% vs 75%, p=0,02) (223). L'estensione del coinvolgimento linfonodale è un fattore prognostico anche per la sopravvivenza globale. L'identificazione di questi fattori prognostici e la consapevolezza delle tossicità legate al trattamento potrebbero portare ad una prescrizione personalizzata della radioterapia adiuvante in questo setting di pazienti.

6.1.5 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 e 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.

6.1.6 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-radiochirurgico (essendo cisplatino ed etoposide lo schema chemioterapico maggiormente valutato in questo setting di pazienti) (224-226). 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 (224-226). Se il coinvolgimento linfonodale è maggiore (N2), si tende a limitare il trattamento all'associazione chemio-radioterapica.

6.1.7 Tumori infiltranti i bronchi principali e i vasi polmonari

Si tratta di tumori che interessano il bronco principale a meno di 2 cm 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.

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

Dei 439 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 7 record sono stati recuperati in full-text. Di questi, 4 sono stati esclusi per disegno di studio non d'interesse. Sono stati pertanto inclusi 3 record, costituiti da 2 studi.

Una metanalisi Cochrane del 2004 ha confrontato il trattamento chemio-radioterapico concomitante sia con la modalità sequenziale che con il solo trattamento radiante (226). Sono stati analizzati 3 trial prospettici randomizzati, 2 di fase III e 1 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 2 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 ≥G3 è maggiormente presente nei pazienti sottoposti a trattamento concomitante (17,3% vs 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 2 studi inclusi nell'analisi in qualità di abstract, non sono disponibili dati sufficienti per un'adeguata valutazione della qualità delle

evidenze. Tale metanalisi non risulta pertanto conclusiva per la scelta del trattamento concomitante rispetto alla modalità sequenziale.

L'aggiornamento della metanalisi Cochrane (227) riporta dati più maturi degli studi precedentemente valutati, con l'inclusione di trial 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; IC95% 0,62-0,89; 702 pazienti) che di sopravvivenza a 2 anni (RR 0,87; IC95% 0,78-0,97; 937 pazienti). Seppur non statisticamente significativo è stato confermato un incremento della mortalità correlata al trattamento (4% vs 2%), così come è stata rilevata un'aumentata incidenza di esofagiti severe (RR 4,96; IC95% 2,17-11,37; 947 pazienti) a sfavore del braccio concomitante.

Un'altra metanalisi (228) ha confrontato la strategia di trattamento concomitante vs sequenziale in questo setting di pazienti. In questa revisione sono stati inclusi 6 trial (1205 pazienti) ed è stata condotta una metanalisi 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; IC95% 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 esplichi maggiormente nel controllo locale di malattia (HR 0,77; IC95% 0,62-0,95; p=0,01), mentre non ci sono differenze nei due gruppi riguardo alla 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 metanalisi (227) 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 metanalisi (228) non è possibile un'analisi completa dei bias di selezione. Inoltre, lo studio di Furuse et al. era stato escluso dalla metanalisi Cochrane per una lieve difformità nel programma di trattamento radioterapico (10 giorni di pausa previsti nel trattamento concomitante vs 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 trial e di pazienti inclusi nell'analisi, unitamente al beneficio in sopravvivenza riportato, supportano un beneficio clinico in favore del trattamento concomitante.

Qualità globale delle prove	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 (226-228)	**Forte a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 11. Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC, qual è il regime chemioterapico raccomandato da eseguire in associazione alla radioterapia?

Dei 348 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 21 record sono stati recuperati in full-text. Di questi, 15 sono stati esclusi per i seguenti motivi: 9 per differente PICO, 3 per disegno di studio e 3 per mancanza di confronto. Sono stati pertanto inclusi 6 studi (2 revisioni sistematiche e 4 RCT).

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 metanalisi pubblicata nel 2004 da Hotte et al. (229) 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; IC95% 1,15-1,61; p <0,001), ma non un prolungamento della sopravvivenza, rispetto ad un regime a base di carboplatino (HR 1,10; IC95% 1,005-1,21; p=0,39). Tuttavia, una successiva analisi che ha escluso i 3 studi che prevedevano combinazioni con farmaci obsoleti (mitomicina C, vindesina, vinblastina), considerando esclusivamente i 5 studi che comprendevano 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, 2 studi di fase III (230-231) 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 irinotecan, 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), irinotecan 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 mesi, rispettivamente) e sopravvivenza a 5 anni (17,5%, 17,8% e 19,8%, rispettivamente) fra i 3 bracci di trattamento, confermando però un peggiore profilo di tollerabilità, gravato da un'incidenza maggiore di neutropenia febbrile e disturbi gastroenterici, per la combinazione di mitomicina, vindesina e cisplatino (p <0,001) (230).

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, entrambe 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% (IC95% 69,4-86,4) vs 70,3% (IC95% 60,4-79); tasso di sopravvivenza a 2 anni: 60,3% vs 48,1% (p=0,059); sopravvivenza libera da progressione (PFS): 13,4 vs 10,5 mesi (p=0,208) e sopravvivenza globale (OS): 26,8 mesi (IC95% 23,6-33,4) vs 23,7 mesi (IC95% 15,9-33,2), rispettivamente (231).

In aggiunta alle combinazioni discusse, diversi studi hanno esplorato un regime chemioterapico a base di cisplatino ed etoposide, concomitante alla radioterapia, in particolare nel Nord America.

Una revisione sistematica degli studi che hanno valutato un trattamento chemio-radioterapico concomitante con regimi carboplatino-paclitaxel o cisplatino-etoposide in pazienti affetti da 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 vs 25% nel braccio carboplatino-paclitaxel (p=0,50). Sono stati descritti tassi di tossicità severa (ematologica, nausea/vomito) più elevati nel braccio cisplatino-etoposide, con un'incidenza simile di polmoniti ed esofagiti fra i due diversi regimi di chemioterapia (232). 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 a radioterapia (233). 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% vs 64,5% [p=0,21]) e OS (23,3 mesi vs 20,7 mesi [HR 0,76; IC95% 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% vs 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 ≥2 33,3% vs

18,9%; p=0,036) ed un aumento delle esofagiti severe nel braccio cisplatino ed etoposide (G ≥3 20% vs 6,3%; p=0,009).

Lo studio PROCLAIM è un trial randomizzato di fase III che ha confrontato la combinazione di cisplatino ed etoposide vs un regime a base di cisplatino e pemetrexed, nei pazienti con NSCLC ad istologia non-squamosa, con OS come obiettivo primario (234). 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 vs 25,8 mesi; HR 0,98; IC95% 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% vs 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 affetti da NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile o IIIC.

Qualità globale delle prove	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 (229-234)	**Forte a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 12 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: FORTE A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:
Lo studio di fase III "PACIFIC" è un trial 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 VII edizione), 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 Gy 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 vs 5,6 mesi; HR 0,52; IC95% 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% vs 26,1%), così come gli eventi avversi che hanno portato a una sospensione del trattamento (15,4% vs 9,8%) (235).
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 vs 28,7 mesi; HR 0,68; IC95% 0,53-0,87; tasso di sopravvivenza a 2 anni: 66,3% vs 55,6%; p=0,005), così come pure il dato aggiornato di PFS (HR 0,51; IC95% 0,41-0,63; p=0,001) (236). 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 ≥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 prestabilito (cut-off: 1% vs 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 ≥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 ≥1%.
L'aggiornamento a 4 anni dello studio 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; IC95% 0,57-0,88) e una PFS del 35,3% vs 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 ≥1%, seppur l'espressione immunoistochimica di tale biomarcatore sia stata valutata solo nel 63% dei pazienti inclusi nello studio (237). Nel 2022 è stato pubblicato l'aggiornamento dei dati di sopravvivenza a 5 anni dello studio, che mostra il 42,9% dei pazienti vivi trattati con durvalumab rispetto al 33,4% del braccio di controllo, con un tasso di pazienti liberi da progressione del 33% vs 19% (238).

Qualità delle prove
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 razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati degli studi PACIFIC-6 (239) e PACIFIC-R (240), che supportano l'efficacia e la tollerabilità di un trattamento immunoterapico di consolidamento con durvalumab anche in pazienti con NSCLC in stadio localmente avanzato non resecabile sottoposti a un trattamento chemio-radioterapico sequenziale sia nel contesto di uno studio clinico (239) che in un contesto real-world (240). Tuttavia, laddove il trattamento chemio-radioterapico concomitante risulti clinicamente fattibile, rimane l'opzione di prima scelta raccomandata nella pratica clinica.

7. Trattamento della malattia avanzata

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

- istologia (squamosa vs non-squamosa);
- presenza di alterazioni molecolari *driver;*
- livello di espressione di PD-L1;
- numero (e sedi) delle lesioni metastatiche;
- 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.

7.1 Malattia oligometastatica

Hellman e Weichselbaum nel 1995 per primi proposero la definizione di "malattia oligometastatica" (241). Il 20-50% dei pazienti con NSCLC metastatico presenta malattia oligometastatica (OM) alla diagnosi, e tale percentuale è in aumento soprattutto in ragione dei progressi nelle tecniche di diagnostica per immagini. Si è osservato che la malattia metastatica a basso carico presenta una prognosi migliore e che il trattamento locale ablativo (LAT) del tumore primitivo e di tutte le metastasi, in esclusiva o in aggiunta al trattamento sistemico standard, può portare al controllo della malattia a lungo termine, raggiungendo tassi di sopravvivenza globale a 5 anni compresi fra il 12% e il 52% (242-243).

La definizione di malattia OM è molto dibattuta in termini di numero di lesioni e di siti coinvolti. Negli studi clinici sono spesso usati cut-off diversi per numero di metastasi e modalità di stadiazione. L'ESTRO e l'EORTC hanno sviluppato una classificazione sistematica generale nel 2020 distinguendo la malattia OM (sincrona e metacrona), dalla malattia oligopersistente/oligoresidua (malattia residua in un numero limitato di sedi dopo un'eccellente risposta ad un trattamento sistemico) e dalla malattia oligoprogressiva in corso di terapie sistemiche (244). Il Consensus EORTC Lung Cancer Group si prefiggeva di superare questi limiti

esprimendosi su definizione e stadiazione della malattia OM e la maggior parte degli esperti concorda sulla presenza di un massimo di 3 o 5 lesioni in un massimo di 3 sedi, esclusi gli organi non suscettibili di LAT (pleura, peritoneo e leptomeningi) e le sedi di malattia linfonodale locoregionale (245). Per quanto riguarda la stadiazione, PET-FDG e RMN encefalo sono stati definiti esami mandatori per la definizione di malattia OM con un consenso >90%.

Numerosi studi di fase II (246-249) hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza ed una riduzione del rischio di recidiva locale mediante l'utilizzo di trattamenti locali ad intento radicale, sia sul primitivo che sulle sedi metastatiche, in pazienti con diagnosi di NSCLC oligometastatico. La resezione del primitivo e delle sedi oligometastatiche può essere presa in considerazione nei pazienti con buon performance status e adeguata funzione polmonare. Oltre all'imaging necessario per escludere la malattia metastatica avanzata si raccomanda una stadiazione linfonodale mediastinica invasiva adeguata (EBUS/mediastinoscopia), poiché la presenza di metastasi linfonodali si associa a peggior prognosi.

Se tradizionalmente l'approccio chirurgico è quello più utilizzato (nel 55% dei casi di malattia OM), l'impiego della RT stereotassica (SBRT) è in incremento negli ultimi anni. La SBRT è una tecnica moderna che, rispetto alla RT convenzionale, consente di erogare dosi più elevate di radiazioni a bersagli tumorali più piccoli con alta conformazione e gradiente di dose. È un trattamento non invasivo, che può essere effettuato in tutte le principali sedi metastatiche di NSCLC come polmoni, encefalo, ghiandole surrenali, fegato e ossa. Ad oggi non vi sono ancora studi di confronto tra chirurgia e SBRT nella malattia OM e la maggior parte degli studi condotti in questo setting ha incluso pazienti che potevano essere sottoposti sia a chirurgia che a RT.

Quesito 13 GRADE. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato oligometastatico, un trattamento locoregionale in associazione alla terapia sistemica è raccomandato (rispetto alla sola terapia sistemica)?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato oligometastatico, un trattamento locoregionale in associazione alla terapia sistemica dovrebbe essere preso in considerazione.

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:
È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase, aggiornata a luglio 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 1212 articoli; su 7 lavori acquisiti, 3 lavori sono stati esclusi in quanto inadeguati per il disegno dello studio, mentre i restanti 4 sono stati selezionati per l'analisi.
Nello studio di fase II condotto da Gomez et al. (250), 49 pazienti affetti da NSCLC con ≤3 metastasi in risposta o con stabilità di malattia dopo almeno 3 mesi di terapia sistemica sono stati randomizzati (1:1) a proseguire con sola terapia sistemica o a ricevere in aggiunta un trattamento ablativo e locoregionale (chirurgico o radioterapico) su tutte le sedi di malattia. Endpoint primario dello studio era la PFS; sono stati inoltre valutati come endpoint secondari la sopravvivenza globale, la tossicità e la progressione di malattia a distanza. Lo studio è stato chiuso anticipatamente grazie al significativo beneficio in termini di PFS con l'aggiunta di un trattamento locale. Con un follow-up mediano di 38,8 mesi (28,3-61,4), la PFS è stata di 14,2 mesi (IC95% 7,4-23,1) con l'aggiunta del trattamento locale vs 4,4 mesi (IC95% 2,2-8,3) ottenuto con la sola terapia sistemica; è stata maggiore anche la sopravvivenza globale: 41,2 mesi (IC95% 18,9-NR) vs 17 mesi (IC95% 10,1-39,8; p=0,17), senza riscontro di tossicità clinicamente rilevanti.
Lo studio randomizzato di fase II di Iyengar et al. (251) ha valutato 29 pazienti affetti da NSCLC oligometastatici non *oncogene-addicted* in cui i risultati ottenuti su 14 sottoposti a SBRT in aggiunta alla chemioterapia sono stati confrontati con quelli ottenuti su 15 sottoposti alla sola terapia oncologica sistemica. Anche in questo caso la PFS, endpoint primario, è stata significativamente maggiore con l'aggiunta della radioterapia (9,7 vs 3,5; p=0,01) con un profilo di tossicità sovrapponibile fra i 2 gruppi. Nel braccio di sola chemioterapia la sopravvivenza mediana è stata di 17 mesi mentre non è stata raggiunta nel braccio con la radioterapia. Non sono state riportate progressioni sui siti sottoposti a SBRT così come minore è stato il tasso di progressioni a distanza rispetto ai pazienti sottoposti alla sola terapia medica.
In una pooled analisys (252) di 2 studi randomizzati di fase II (PEMBRO-RT e MDACC) sono stati confrontati i risultati ottenuti in 148 pazienti sottoposti a pembrolizumab (200 mg ogni 3 settimane) con o senza l'aggiunta di radioterapia. Nello studio PEMBRO-RT la prima dose di pembrolizumab era stata somministrata entro 1 settimana dall'ultima seduta di radioterapia (24 Gy in 3 frazioni), mentre nello studio MDACC l'immunoterapia iniziava in concomitanza del 1° giorno di trattamento radiante (50 Gy in 4 frazioni o 45 Gy in 15 frazioni). Le sedi irradiate erano prevalentemente metastasi polmonari, linfonodi mediastinici e tumore primitivo.
Lo scopo primario dello studio era valutare la migliore risposta a distanza dal sito irradiato (*abscopal effect*), PFS e OS. Con un follow-up mediano di 33 mesi, l'aggiunta della radioterapia all'immunoterapia ha consentito di ottenere un tasso di risposta a distanza del 41,7% vs 19,7% della sola immunoterapia (OR 2,96; IC95% 1,42-6,20; p=0,0039). Migliore è stato anche il controllo locale: 65,3% vs 43,4% (2,51; 7,28-4,91; p=0,0071). La PFS è stata di 4,4 mesi con la sola immunoterapia e di 9 mesi con l'aggiunta della radioterapia (HR 0,67; IC95% 0,45-0,99; p=0,045). La sopravvivenza mediana nei pazienti sottoposti a radioterapia è stata di 19,2 mesi contro gli 8,7 mesi dei pazienti sottoposti al solo pembrolizumab (0,67; IC95% 0,54-0,84; p=0,0004). Anche in questi studi la radioterapia non ha comportato un incremento della tossicità.
Il beneficio della radioterapia è stato inoltre valutato su pazienti *oncogene-addicted*. Nello studio di Wang et al. (253), 133 pazienti affetti da adenocarcinoma polmonare con mutazione di EGFR sono stati randomizzati a ricevere TKi (gefitinib, erlotinib, icotinib) con o senza radioterapia ablativa sul tumore primitivo e tutte le lesioni metastatiche (25-40 Gy in 5 frazioni in base a dimensioni e sede delle lesioni). Il follow-up mediano è stato di 23,6 mesi. L'aggiunta della radioterapia ha incrementato in maniera significativa non solo la sopravvivenza libera da malattia (20,2 vs 2,5 mesi; p <0,001), ma anche la OS (25,5 vs 17,4 mesi; p <0,001); solo il 6% dei pazienti sottoposti a radioterapia ha sviluppato tossicità di grado 3-4.
È stata condotta una metanalisi dei 4 studi randomizzati selezionati che hanno confrontato l'aggiunta dei trattamenti locoregionali alla terapia sistemica in pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato oligometastatico, che ha dimostrato un incremento significativo di overall survival (HR complessivo 0,51; IC95% 0,36-0,72), progression free survival (HR complessivo 0,32; IC95% 0,29-0,35) e tasso di risposte obiettive (RR complessivo 2,11; IC95% 1,24-3,58); una riduzione significativa della probabilità di progressione locoregionale di malattia (RR complessivo 0,20; IC95% 0,09-0,44);

nessuna differenza significativa del tasso di tossicità di grado severo (RR complessivo 1,36; IC95% 0,52-3,51), del tasso di polmoniti (RR complessivo 1,59; IC95% 0,96-2,61) e del tasso di interruzioni del trattamento sistemico (RR complessivo 0,95; IC95% 0,06-14,97). Nonostante la certezza delle prove sia stata giudicata complessivamente bassa, i risultati di questa metanalisi hanno suggerito che i benefici derivati dall'associazione di un trattamento locoregionale alla terapia sistemica nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato oligometastatico superano i danni, supportando in definitiva l'implementazione dei trattamenti locoregionali in associazione ai trattamenti sistemici in questo sottogruppo di pazienti nella pratica clinica.
Qualità delle prove La certezza nelle prove è stata giudicata complessivamente **BASSA** per rischio di performance bias e imprecisione delle stime. *La forza della raccomandazione è forte nonostante la certezza nelle prove sia stata giudicata complessivamente BASSA, poiché a fronte di un potenziale danno insignificante l'intervento può rappresentare un trattamento salvavita.
Qualità globale delle prove: BASSA
COI: nessun conflitto dichiarato

7.2 Malattia avanzata oncogene-addicted

Sono ormai note numerose alterazioni molecolari del NSCLC che condizionano la biologia del tumore, molte delle quali sono già un target terapeutico approvato nella pratica clinica. Tra queste vanno annoverate: mutazioni del gene *KRAS* (20-30%), *EGFR* (10-15% dei pazienti caucasici e fino al 40% dei pazienti asiatici), *BRAF* (2-4%), riarrangiamenti di *ALK* (3-7%), *ROS1* (1-2%), *RET* (1-2%), *NTRK* (0,5-1%) e skipping dell'esone 14 del gene *MET* (2%).

7.2.1 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 di *EGFR*, ad eccezione delle inserzioni dell'esone 20 (Algoritmo 5) (254-263). 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 l'85% dei casi, definiti come mutazioni comuni o "classiche". Il restante 15% delle mutazioni di *EGFR* è rappresentato da un gruppo eterogeneo di alterazioni molecolari (singole o complesse), definite come non comuni o rare (10-12%) a carico di svariati residui amminoacidici negli esoni 18, 19, 20 e 21, oppure dalle inserzioni amminoacidiche a carico esclusivamente dell'esone 20 (3-6%) (264). La necessità di identificare tutte le mutazioni clinicamente

rilevanti del gene *EGFR*, passibili di trattamento personalizzato con inibitori specifici, 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 (265).

Quesito 14 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 I linea con l'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 I linea con l'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: FORTE A FAVORE
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: Lo studio di fase III 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 I linea in 556 pazienti con NSCLC e mutazioni classiche di *EGFR* (Ex19dels, L858R) (263). 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 vs 10,2 mesi; HR 0,46; IC95% 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; IC95% 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; IC95% 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 successivamente riportato alcuni dati relativi a endpoint esploratori (266), quali la "seconda" PFS (ad es. il tempo tra randomizzazione e progressione alla II linea di trattamento), che è risultato essere superiore nel braccio osimertinib rispetto al braccio di controllo (mediana: non raggiunta vs 20 mesi, HR 0,58; IC95% 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 vs 13,9 mesi; HR 0,48; IC95% 0,26-0,86; p=0,014). I pazienti trattati con osimertinib presentavano, inoltre, un migliore RR cerebrale (66% vs 43%; OR 2,5; IC95% 1,2-5,2; 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% vs 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 vs 31,8 mesi; HR 0,80; IC95,05% 0,64-1; p=0,046) (267). 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 e 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.

Qualità delle prove 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 razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice 1.

Quesito 15. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni non comuni di EGFR (eccetto le inserzioni dell'esone 20), un trattamento di I linea con gli inibitori tirosino-chinasici di EGFR afatinib o osimertinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Evidenze prospettiche concernenti attività ed efficacia degli inibitori di EGFR in presenza di specifiche mutazioni non comuni di *EGFR* derivano da studi clinici con afatinib ed osimertinib. Un'analisi *post-hoc* ha infatti combinato dati provenienti dagli studi LUX-Lung 2 (studio di fase II a singolo braccio), LUX-Lung 3 (studio di fase III randomizzato di confronto tra afatinib e cisplatino/pemetrexed) e LUX-Lung 6 (studio di fase III randomizzato di confronto tra afatinib e cisplatino/gemcitabina) per verificare l'attività di afatinib nei pazienti con mutazioni non comuni di *EGFR* (268). Dei 600 pazienti trattati con afatinib in questi 3 trial, 75 (12%) avevano mutazioni rare di *EGFR*. In quest'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).

Yang et al. hanno riportato gli outcome 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) (269). Un aggiornamento dello studio su una casistica più ampia (n=587 TKI-naive) ha confermato un profilo di attività analogo per afatinib nei pazienti con mutazioni non comuni "maggiori" di *EGFR* (ORR 59%; TTF 12,6 mesi) (270). Uno studio randomizzato di fase III ha confrontato una terapia di I linea con afatinib vs chemioterapia a base di platino in 109 pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazioni non comuni di *EGFR* (G719X: 39,4%; L861Q: 18,3%; S768I: 2,8%), dimostrando un beneficio significativo in termini di PFS (HR 0,42; IC95% 0,25-0,69) in favore di afatinib (271).

Cho et al. hanno riportato i risultati dello studio clinico KCSG-LU15-09 (trial di fase II a singolo braccio), rivolto espressamente a pazienti affetti da neoplasie polmonari non a piccole cellule con mutazioni non comuni di *EGFR*, ad 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 I 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 (272).

Bar et al. hanno riportato gli outcome clinici di una serie retrospettiva di pazienti (n=46) che hanno ricevuto osimertinib 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, del 50% (43,8% per G719X; 71,4% per L861Q; 33,3% per T790M), con durata della risposta mediana (mDOR) di 17,4 mesi, PFS mediana di 9,1 mesi, OS mediana di 18,4 mesi (273). In uno studio simile, Okuma et al. hanno recentemente riportato ORR di 55%, DCR di 90%, PFS mediana di 9,4 mesi e OS mediana non raggiunta dopo un follow-up mediano di 12,7 mesi in una popolazione di 40 pazienti trattati con osimertinib in I linea (274).

La letteratura scientifica offre infine una moltitudine di case series o di singoli case report, 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 nel contesto di molecular tumor board dedicati (https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/11/2020_RaccTumorBoardMolecolare.pdf). In questo contesto, per quanto riguarda specificatamente il riscontro di mutazione T790M al baseline, sebbene osimertinib come trattamento di I linea non sia stato studiato prospetticamente in tale setting, il suo profilo farmacologico e l'attività nei pazienti pre-trattati suggeriscono la potenziale efficacia di tale molecola (275).

Limiti: Rischi di performance, detection e crossover 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 di *EGFR.*

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazioni non comuni di *EGFR* (mutazioni/duplicazioni degli esoni 18-21, eccetto le inserzioni dell'esone 20), un trattamento con gli inibitori tirosino-chinasici di EGFR afatinib o osimertinib può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta	**Condizionata a favore**
√	Osimertinib può essere preso in considerazione anche in presenza di mutazione T790M *de novo* di *EGFR* (275)	
COI: nessun conflitto dichiarato		

Per quanto riguarda i pazienti affetti da NSCLC con inserzioni dell'esone 20 di *EGFR*, la chemioterapia a base di platino-pemetrexed rappresenta l'attuale standard di I linea, mentre rimane molto controversa l'efficacia dell'immunoterapia che, in assenza di evidenze scientifiche solide a supporto, non risulta ad oggi raccomandata nella I linea di trattamento, in monoterapia o in combinazione con la chemioterapia.

Quesito 16. Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con inserzioni dell'esone 20 del gene EGFR, in progressione dopo precedente trattamento chemioterapico a base di platino, un trattamento con amivantamab è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text, lo studio di fase I CHRYSALIS è stato incluso nell'analisi.

Lo studio CHRYSALIS è uno studio non randomizzato, in aperto, di dose escalation e dose expansion, che ha valutato il profilo di attività e di tollerabilità di amivantamab in pazienti affetti da NSCLC avanzato o metastatico con inserzioni dell'esone 20 di *EGFR*, in progressione ad una I linea di chemioterapia a base di platino (276).

Gli endpoint dello studio includevano la ORR e la tossicità dose-limitante. Gli endpoint secondari includevano la DoR, il tasso di beneficio clinico (*clinical benefit rate*, CBR), la PFS e l'OS.

Sui primi 81 pazienti valutabili per l'analisi di efficacia, amivantamab ha dimostrato un ORR del 40%, con un tasso di risposta completa del 4% e un tasso di risposta parziale del 36%. Globalmente, nello studio si è ottenuto un CBR del 74%, e la mediana della DoR con l'amivantamab è stata di 11,1 mesi. La PFS e l'OS con l'amivantamab sono state rispettivamente di 8,3 mesi e 22,8 mesi (276).

L'analisi di efficacia aggiornata presentata nel 2023, basata su 114 pazienti (età media 62 anni), con un follow-up mediano di 19 mesi, ha evidenziato una ORR del 37%, una DoR di 12,5 mesi, una PFS mediana di 6,9 mesi e il tasso di pazienti liberi da progressione a 2 anni del 13,7% (276). Tra i 114 pazienti valutati, il 13% (n=15) ha proseguito il trattamento per 2,6 anni (277). Nella coorte di 114 pazienti valutata per l'analisi delle tossicità, gli eventi avversi più frequenti erano rash, reazioni avverse all'infusione e paronichia, con una riduzione di dose correlata al trattamento e discontinuazione per tossicità rispettivamente riportate nel 13% e 4% dei pazienti (276).

Limiti: Performance e detection bias, mancanza di generalizzabilità dei risultati.

Bilancio beneficio/danno: A favore nei pazienti con NSCLC in stadio avanzato con inserzioni dell'esone 20 di *EGFR*.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con inserzioni dell'esone 20 di *EGFR*, in progressione dopo precedente trattamento di I linea con chemioterapia a base di platino, un trattamento con amivantamab può essere preso in considerazione (276)	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

In merito al trattamento di I linea dei pazienti con inserzioni dell'esone 20 di *EGFR*, all'ESMO 2023 sono stati presentati i risultati dello studio PAPILLON, il primo studio randomizzato di fase III che ha dimostrato un beneficio clinicamente e statisticamente significativo in termini di ORR (73% vs 47%) e PFS con l'aggiunta di amivantamab alla chemioterapia a base di platino rispetto alla sola chemioterapia a base di platino (mediana 11,4 vs 6,7 mesi; HR 0,40; IC95% 0,30-0,53; p <0,001).

Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, eventi avversi di grado 3 o 4 si sono registrati nel 75% dei pazienti trattati con la combinazione (con tassi di discontinuazione del 69%) e nel 54% dei pazienti trattati con chemioterapia (con tassi di discontinuazione del 36%) (278).

Al momento della pubblicazione di queste Linee guida, una terapia di I linea con amivantamab + chemioterapia a base di platino è disponibile in Italia nel contesto di un programma di uso compassionevole.

Quesito 17 GRADE. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazioni classiche di EGFR (Ex19dels, L858R) e con mutazione T790M identificata (mediante biopsia solida o liquida) al momento della progressione a gefitinib, erlotinib, dacomitinib 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, dacomitinib o afatinib, un trattamento con osimertinib dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione (rispetto alla chemioterapia).

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:
Lo studio AURA3, pubblicato da Mok et al. nel 2017, è uno studio di fase III randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 419 pazienti affetti da NSCLC avanzato, positivo per mutazione T790M, in progressione dopo una I 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 3 settimane, fino a un massimo di 6 cicli, seguiti da pemetrexed di mantenimento. 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 vs 4,4 mesi; HR 0,30; IC95% 0,23-0,41; p <0,001) e tale vantaggio è stato confermato anche da una revisione centrale indipendente in cieco (279). Il RR era altresì significativamente maggiore per osimertinib (71% vs 31%). L'analisi riguardante l'OS è stata successivamente pubblicata (280). Dopo un follow-up mediano superiore ai 20 mesi non emergevano differenze significative in termini di OS (mediana 26,8 vs 22,5 mesi nei bracci di osimertinib e chemioterapia rispettivamente; HR 0,87; IC95% 0,67-1,12; p=0,277). Il 73% dei pazienti nel braccio di chemioterapia ha poi ricevuto osimertinib. Tale effetto *crossover* 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) (281) ha documentato la superiorità di osimertinib rispetto alla chemioterapia in termini di RR cerebrale (nei pazienti con malattia cerebrale misurabile: 70% vs 31% [OR 5,13; IC95% 1,44-20,64; p=0,015], mentre nei pazienti con metastasi cerebrali misurabili o non: 40% vs 17% [OR 3,24; IC95% 1,33-8,81; p=0,014]). Parallelamente, la PFS cerebrale era a favore di osimertinib (mediana: 11,7 vs 5,6 mesi; HR 0,32; IC95% 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.

Bilancio complessivo beneficio/danno: Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce osimertinib, che ha dimostrato di incrementare in modo significativo risposte obiettive sia sistemiche che cerebrali e 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 *crossover* è verosimilmente responsabile della mancata superiorità di osimertinib rispetto alla chemioterapia in termini di sopravvivenza globale.

Qualità delle prove
La qualità delle prove è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi: rischio di bias (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), mancanza di generalizzabilità dei risultati e imprecisione delle stime.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

In alternativa alla mutazione T790M di *EGFR* quale principale meccanismo di resistenza agli inibitori di prima e seconda generazione, altri meccanismi possono essere coinvolti anche nello sviluppo della resistenza acquisita agli inibitori di EGFR di nuova generazione come osimertinib tra cui: amplificazioni di *MET* e di *HER2*, mutazioni secondarie a carico di *EGFR* (ad es. C797S), trasformazione dell'istotipo in microcitoma polmonare (282). Il successivo trattamento antitumorale 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. L'emergenza di un secondo *driver* suscettibile di terapia a bersaglio molecolare (ad es. mutazione *BRAF* p.V600E, fusioni di *ALK*, *RET*, *FGFR*) può indirizzare a trattamento combinato con osimertinib e inibitore specifico, nell'ambito di studi clinici o programmi *off-label*. Nuovi scenari di trattamento si apriranno auspicabilmente grazie a due classi di farmaci nuovi nell'ambito delle neoplasie polmonari *EGFR*-mutate: anticorpi bispecifici (anti-EGFR/MET, amivantamab) ed *antibody-drug conjugates* (ADC anti-HER3, patritumab deruxtecan; ADC anti-TROP2, datopotamab deruxtecan), attualmente in corso di sperimentazione clinica.

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 (283-284), solo 2 studi prospettici di fase II 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 I linea con erlotinib (285). 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 et al. hanno pubblicato i risultati relativi a 49 pazienti *EGFR*-mutati valutati prospetticamente, che hanno ricevuto gefitinib *beyond progression* (286). Il tempo mediano complessivo di terapia con erlotinib (endpoint primario) è risultato di 27,7 mesi, la PFS mediana secondo RECIST (endpoint secondario) 16,8 mesi e la mediana tra le differenze 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 outcome osservati con il *trattamento target beyond progression* possono essere anche ascrivibili alla storia naturale delle malattie *EGFR*-mutate, che solitamente progrediscono lentamente e in modo asintomatico o paucisintomatico. 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% hanno ricevuto anche un trattamento locale in associazione al TKI (287-289). I parametri di efficacia studiati erano differenti fra i vari studi. Nei pazienti trattati *beyond progression*, Le et al. 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 (287). La durata mediana di trattamento dopo la progressione RECIST è stata stimata a 4,1 e 6,7 mesi negli studi condotti da Mu et al. e Cortellini et al., rispettivamente (288-289). 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 outcome si sono osservati nei pazienti riceventi anche terapie locali.

Pur avvalendosi esclusivamente di dati retrospettivi, l'aggiunta all'inibitore specifico di terapie locali (radioterapia, chirurgia, tecniche di radiologia interventistica) è suggerita in presenza di oligoprogressione.

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.

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. Gli agenti immunoterapici anti-PD-1/PD-L1 non si sono ad oggi dimostrati una valida opzione in questo sottogruppo di pazienti né in monoterapia né in associazione con la chemioterapia (290-291).

7.2.2 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 (292). La terapia di scelta nel trattamento di I linea di questi pazienti è un inibitore tirosino-chinasico di ALK. Tra gli inibitori di ALK di prima generazione, lo studio "PROFILE 1014", pubblicato da Solomon et al. nel 2014 (293) e aggiornato nel 2018 (294), è un trial di fase III randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 343 pazienti affetti da NSCLC positivi per il riarrangiamento di *ALK*, non trattati precedentemente. In questo studio i pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere l'inibitore di ALK crizotinib (250 mg b.i.d.) o chemioterapia a base di platino e pemetrexed. Il disegno dello studio consentiva il crossover a crizotinib per i pazienti in progressione nel braccio con chemioterapia. Il trattamento con crizotinib si è dimostrato superiore alla chemioterapia in termini di PFS e di RR. 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 nell'analisi finale, essa si è dimostrata tale dopo correzione per il crossover, a sostegno quindi dell'utilizzo dell'inibitore di ALK come trattamento di I linea. I migliori outcome 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. Gli eventi avversi più comuni nel braccio con crizotinib sono stati disturbi visivi, diarrea ed edema.

Lo studio PROFILE 1029 (fase III 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 similare 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 (295).

Oltre a crizotinib, anche ceritinib è stato confrontato con la chemioterapia a base di platino come trattamento di I 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 III in aperto, multicentrico, su 376 pazienti con NSCLC in stadio IIIB/IV, e riarrangiamento di *ALK* (296). I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere ceritinib (750 mg/die a digiuno) o chemioterapia a base di platino e pemetrexed. Ceritinib si è dimostrato superiore alla chemioterapia in termini di RR e di PFS. Non veniva riportata una significativa differenza in termini di OS (HR 0,73; IC95% 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 aveva successivamente ricevuto un inibitore di ALK. Fra gli eventi avversi di ogni grado, quelli riportati con maggiore incidenza nel braccio ceritinib rispetto alla chemioterapia sono stati disturbi gastrointestinali quali diarrea, nausea e vomito.

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 (297). Nella coorte di 73 pazienti trattati in I 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. 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 nessuna comparazione può essere effettuata, il rapporto beneficio/tossicità era risultato superiore per la dose di 450 mg/die con cibo. Con tale posologia, in Italia ceritinib è approvato e rimborsato, come terapia di I linea, nella malattia metastatica *ALK*-riarrangiata.

Quesito 18 GRADE. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, un trattamento di I 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 I linea con alectinib dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto al crizotinib.

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:
Alectinib, inibitore di ALK di seconda generazione, è stato confrontato con crizotinib in 3 studi randomizzati di fase III: "J-ALEX", "ALEX" e "ALESIA" (298-300).
Lo studio "J-ALEX", pubblicato da Hida et al. nel 2017, è uno studio di fase III randomizzato in aperto, multicentrico, condotto in Giappone su 207 pazienti con NSCLC avanzato, con performance status di 0-2, *ALK*-riarrangiato, non pre-trattati con chemioterapia (64%) o che avevano ricevuto un precedente regime chemioterapico (36%) (298). 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 vs 10,2 mesi con crizotinib; HR 0,34; IC95% 0,17-0,71; p <0,0001). Un'analisi esploratoria 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% vs 79%), mentre i dati di OS non erano ancora maturi al momento dell'analisi. All'ASCO del 2021 è stata riportata l'analisi finale dello studio J-ALEX (301). Ad un follow-up mediano di quasi 70 mesi, la PFS restava nettamente in favore di alectinib rispetto a crizotinib (mediana 34,1 vs 10,2 mesi; HR 0,37; IC95% 0,26-0,52), mentre l'OS rimaneva sovrapponibile (mediane non raggiunte; HR 1,03; IC95% 0,67-1,58), considerando che il 79% dei malati nel braccio di crizotinib aveva ricevuto alectinib alla progressione.
Lo studio ALEX, pubblicato da Peters et al. nel 2017, è uno studio di fase III randomizzato in aperto, multicentrico, internazionale, condotto su 303 pazienti con NSCLC avanzato *ALK*-riarrangiato, non pre-trattati, e con performance status di 0-2 (299). 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 vs 10,9 mesi; HR 0,43; IC95% 0,32-0,58) (302).
A un follow-up mediano di 48,2 mesi, anche l'OS era a favore di alectinib (mediana non raggiunta vs 57,4 mesi; *stratified* HR 0,67; IC95% 0,46-0,98). Anche il RR è stato maggiore nel braccio di terapia con alectinib (85,7% vs 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 8 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; IC95% 0,09-0,36 nei pazienti con metastasi cerebrali al baseline; HR 0,14; IC95% 0,06-0,33 in assenza di metastasi cerebrali al basale) (303).
Lo studio ALESIA, pubblicato da Zhou et al. nel 2019, è uno studio di fase III multicentrico randomizzato in aperto, in cui 187 pazienti asiatici ALK-positivi (performance status 0-2) sono stati randomizzati (2:1) a ricevere come I linea di trattamento alectinib (600 mg b.i.d.) o crizotinib (250 mg b.i.d.) (300). La PFS valutata dagli sperimentatori (endpoint primario dello studio) è risultata a favore di alectinib (mediana: non stimabile vs 11,1 mesi; HR 0,22; IC95% 0,13-0,38; p <0,0001). La RR era maggiore nel braccio di alectinib (91% vs 77%; p=0,0095) e il trattamento con alectinib era superiore anche per gli outcome 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; IC95% 0,06-0,30). L'*update* dello studio a 5 anni è stato presentato all'ESMO Asia 2022 (304). Ad un follow-up mediano di 61 mesi, veniva confermato il vantaggio in PFS (mediana: 41,6 vs 11,1 mesi; HR 0,33; IC95% 0,23-0,49). Le stime di OS risultavano statisticamente a favore del trattamento con alectinib, nonostante le mediane non fossero raggiunte in entrambi i bracci (HR 0,60; IC95% 0,37-0,99). Nel braccio di alectinib, la PFS e l'OS non risultavano modificate nei sottogruppi con o senza metastasi cerebrali al *baseline*, mentre la presenza di malattia cerebrale risultava prognosticamente sfavorevole nel braccio di trattamento con crizotinib.
In questi 3 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 e indesiderabili favorisce alectinib rispetto a crizotinib. Alectinib ha dimostrato di incrementare la sopravvivenza libera da progressione e globale (nello studio ALEX) e di ritardare la progressione encefalica rispetto al crizotinib, con un profilo di tollerabilità favorevole (eventi avversi di grado uguale o superiore a 3).
Qualità delle prove 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 della raccomandazione vedi Appendice 1.

Quesito 19 GRADE. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, un trattamento di I linea con brigatinib è raccomandato (rispetto al crizotinib)?
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di *ALK*, un trattamento di I linea con brigatinib può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto al crizotinib.
Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: Brigatinib, inibitore di ALK di seconda generazione, è stato confrontato con crizotinib nello studio "ALTA-1L" (305). Lo studio, pubblicato da Camidge et al. nel 2018, è uno studio di fase III randomizzato in aperto, multicentrico, globale, su 275 pazienti con NSCLC avanzato, con performance status di 0-2, *ALK*-riarrangiato, non pre-trattati con chemioterapia (74%) o che avevano ricevuto un precedente regime chemioterapico (26%) (305). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere brigatinib (180 mg/die dopo un periodo iniziale di induzione di 7 giorni a 90 mg/die) o crizotinib (250 mg b.i.d.). L'endpoint primario era la PFS valutata da un comitato di revisori indipendenti. Lo studio era quindi positivo in favore di brigatinib sia alla prima analisi (303) che all'aggiornamento pubblicato da Camidge et al. nel 2020 (306) (mediana 24 vs 11 mesi; HR 0,49; IC95% 0,35-0,68; p <0,0001). La PFS valutata dagli sperimentatori, valutata al di fuori di obiettivi primari o secondari dello studio, risultava anch'essa positiva in favore di brigatinib (mediana 29,4 vs 9,2 mesi; HR 0,43; IC95% 0,31-0,61; p <0,0001). Per quanto concerne gli obiettivi secondari dello studio, il RR valutato dal comitato di revisori indipendenti era a favore di brigatinib (74% vs 62%; OR 1,73; IC95% 1,04-2,88; p=0,0342). Ad un follow-up di circa 25 mesi e considerando che 61 pazienti nel braccio di trattamento avevano ricevuto brigatinib al momento della progressione, l'OS non differiva nei due bracci (mediane non raggiunte in nessuno dei due bracci; HR 0,92; IC95% 0,57-1,47; p=0,771). Lo studio prevedeva la valutazione della presenza di malattia cerebrale al basale (elemento utilizzato come fattore di stratificazione) e ogni 8 settimane. Brigatinib si è dimostrato superiore al crizotinib sulla RR cerebrale di malattia, sia considerando i pazienti con malattia misurabile (n=41, 78% vs 26%; OR 11,67; IC95% 2,15-63,27; p=0,0014), che tutti i pazienti con metastasi cerebrali all'inizio del trattamento (n=98, 66% vs 16%; OR 11,75; IC95% 4,19-32,91; p <0,0001). All'interno di quest'ultimo gruppo, la PFS intracranica era più prolungata nel gruppo di brigatinib (mediana 24 vs 5,6 mesi; HR 0,31; IC95% 0,17-0,56; p <0,0001). L'incidenza di eventi avversi di ogni grado era sovrapponibile nei due bracci di trattamento (99% vs 100% dei pazienti), mentre le tossicità di grado 3-5 si sono rivelate più frequenti nel braccio di brigatinib (73% vs 61%). Tutti i parametri di misurazione di stato generale di salute/qualità di vita, valutati mediante questionari QLQ-C30 e QLQ-LC13 dell'EORTC, erano a favore del trattamento con brigatinib. Camidge et al. hanno recentemente riportato i risultati finali dello studio ALTA-1L (307). Ad un follow-up mediano di 40,4 mesi, il vantaggio in PFS di brigatinib si documentava sovrapponibile rispetto alla precedente analisi. Non emergevano differenze in OS (mediane non raggiunte; HR 0,81; IC95% 0,53-1,22), mentre analisi *post-hoc* suggerivano un vantaggio in sopravvivenza globale nel braccio di trattamento con brigatinib per i pazienti con metastasi cerebrali all'ingresso in studio (HR 0,81; IC95% 0,21-0,89).

Bilancio complessivo beneficio/danno: Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favorisce brigatinib rispetto a crizotinib. Brigatinib ha dimostrato di incrementare la sopravvivenza libera da progressione, e di ritardare la progressione encefalica rispetto al crizotinib, con un profilo di tollerabilità favorevole.
Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi: rischio di distorsione (performance e sponsor bias), rischio di mancanza di generalizzabilità, rischio di imprecisione.
Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA
COI: nessun conflitto dichiarato

Quesito 20. Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con riarrangiamenti del gene ALK, un trattamento di I linea con lorlatinib è raccomandato (rispetto al crizotinib)?

L'attività e il profilo di tollerabilità del lorlatinib, inibitore tirosin-chinasico di ALK di terza generazione, nella I linea del trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato con riarrangiamento di *ALK* sono stati confrontati con quelli relativi al crizotinib nello studio randomizzato di fase III CROWN, pubblicato da Shaw et al. nel 2020 (308).

Nello studio sono stati randomizzati 296 pazienti a ricevere lorlatinib o crizotinib. L'endpoint principale dello studio è la sopravvivenza libera da progressione valutata mediante revisione centrale indipendente in cieco (BICR). Tra gli obiettivi secondari sono stati inclusi la sopravvivenza libera da progressione valutata dagli sperimentatori, la sopravvivenza globale, le risposte obiettive, la risposta intracranica e la tollerabilità.

Ad un follow-up mediano di 18,3 mesi per i pazienti trattati con lorlatinib e di 14,8 mesi per quelli che ricevevano crizotinib, la PFS è stata a favore del lorlatinib (mediana non raggiunta vs 9,3 mesi; HR 0,28; IC95% 0,19-0,41; p <0,001), che corrisponde a una riduzione del 72% del rischio di progressione in favore dei pazienti trattati con lorlatinib. Inoltre, il tasso di PFS a 12 mesi è stato del 78% per i pazienti trattati con lorlatinib e del 39% nel gruppo con crizotinib. Questo beneficio in termini di PFS è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti predefiniti in base alle caratteristiche baseline e ai fattori di stratificazione.

I pazienti trattati con lorlatinib hanno inoltre riportato più alti tassi di risposte obiettive secondo BICR (76% vs 58%) e 4 di loro hanno ottenuto una risposta completa di malattia alla prima rivalutazione TC.

La durata mediana della risposta non è stata raggiunta nei pazienti trattati con lorlatinib, mentre è di 11 mesi nel braccio standard.

Nei 30 pazienti con lesioni cerebrali misurabili alla valutazione basale tutti i parametri relativi all'attività intracranica sono stati nettamente in favore del lorlatinib. I tassi di risposte intracraniche secondo BICR sono stati dell'82% nei pazienti trattati con lorlatinib vs 23% nel braccio standard, di cui il 71% vs l'8% rispettivamente erano risposte complete. Il lorlatinib ha inoltre determinato un miglioramento del tempo libero da progressione delle metastasi intracraniche con un HR di 0,07 (IC95% 0,03-0,17).

Questi risultati si sono anche tradotti in un miglioramento significativo della qualità di vita nei pazienti trattati con lorlatinib, anche in considerazione del buon profilo di tollerabilità, seppur l'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 sia stata superiore nei pazienti trattati con il lorlatinib (72% vs 56%), principalmente rappresentati da alterazioni dell'assetto lipidico, incremento ponderale correlabile all'incremento dell'appetito e ipertensione. Come già riportato negli studi precedenti nei pazienti trattati con lorlatinib, si sono manifestati anche alterazioni delle funzioni cognitive (21%) e disturbi dell'umore (16%), in genere di grado lieve.

Successivamente è stata pubblicata un'analisi aggiornata dello studio CROWN dopo ulteriori 18 mesi di follow-up (309), che ha confermato la superiorità del lorlatinib rispetto al crizotinib (BICR), con una sopravvivenza libera da progressione a 3 anni del 64% (IC95% 55-71) nei pazienti trattati con lorlatinib e del 19% (12-27) in quelli che ricevevano crizotinib.

Recentemente è stato pubblicato un ultimo aggiornamento dello studio, che, dopo un follow-up mediano di 60 mesi, ha dimostrato un tasso di pazienti liberi da progressione a 5 anni del 60% con lorlatinib rispetto all'8% con crizotinib, con l'83% dei pazienti con metastasi cerebrali al baseline e il 92% dei pazienti senza metastasi cerebrali al baseline liberi da progressione intracranica di malattia a 5 anni, a ulteriore conferma della rilevante attività del lorlatinib a livello intracranico (310).

Limiti: Rischio di performance bias, conduzione in aperto (sebbene la valutazione della PFS e delle risposte sia stata effettuata in cieco da revisori indipendenti).

Bilancio beneficio/danno: A favore nei pazienti con NSCLC metastatico, con riarrangiamenti del gene *ALK*, non precedentemente trattati.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con riarrangiamenti del gene *ALK*, un trattamento di I linea con lorlatinib dovrebbe essere preso in considerazione (rispetto al crizotinib) (308-310)	**Forte a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 21 GRADE. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamento di ALK in progressione a una terapia con alectinib o ceritinib, un trattamento con lorlatinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di ALK in progressione a una terapia con alectinib o brigatinib, un trattamento con lorlatinib può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.
Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: Lo studio NCT01970865, pubblicato inizialmente nel 2017 da Shaw et al., è uno studio di fase I/II volto a determinare la dose di lorlatinib per il successivo sviluppo del farmaco, e di valutarne l'attività e lo spettro di tossicità in vari scenari di malattia ALK-positiva (311). Recentemente, Felip et al. hanno riportato un aggiornamento della fase II dello studio, in cui la dose di lorlatinib era 100 mg/die (312). Nella coorte denominata "EXP3B-5" i pazienti avevano ricevuto almeno un inibitore di ALK di seconda generazione, ed erano stati eventualmente già esposti alla chemioterapia. I pazienti inclusi in questa coorte erano 139; ORR, PFS (follow-up mediano 30,6 mesi) e OS (follow-up mediano 35,4 mesi) mediane erano rispettivamente 39,6%, 6,6 e 20,7 mesi. La durata mediana della risposta di malattia era 9,6 mesi. Dei 139 pazienti, 95 (68,3%) presentavano malattia cerebrale, misurabile in 57 (41%) dei casi. Nel gruppo di questi ultimi, l'ORR di malattia intra- ed extracranica era 56,1% e 36,7%, rispettivamente, mentre la durata di risposta intra- ed extra-cranica era stimabile in 12,4 e 9,7 mesi, rispettivamente. Gli effetti avversi di lorlatinib erano stati riportati per tutti i pazienti trattati nello studio (ivi compresi i malati affetti da tumore al polmone ROS1-positivo). All'ultimo aggiornamento, sul totale di 295 pazienti, eventi avversi di ogni grado e di grado 3-4 erano riportati nel 95,3% e 48,1% dei casi, rispettivamente. Ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia di ogni grado (84,4% e 67,1% rispettivamente) e di grado 3-4 (18% circa in entrambi i casi) risultavano le tossicità più frequentemente riscontrate, seguite da edema e neuropatie periferiche, effetti neurocognitivi e aumento di peso. Particolare attenzione va quindi posta a tali tossicità farmaco-specifiche. **Bilancio complessivo beneficio/danno:** Il bilancio tra effetti desiderabili (tassi di risposte obiettive, sopravvivenza libera da progressione e globale, durata della risposta, attività cerebrale) e indesiderabili (eventi avversi farmaco-specifici) favorisce lorlatinib rispetto alla chemioterapia, pur in assenza di studi di confronto.
Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi: serio rischio di distorsione, di *inconsistency,* di *indirectness* e di imprecisione.
Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA
COI: S. Novello si è astenuta dalla votazione della raccomandazione

Come visto per la malattia *EGFR*-mutata, il mantenimento e l'avvicendarsi di terapie a bersaglio molecolare capaci di mantenere un controllo di malattia il più a lungo possibile sono elementi chiave per garantire i migliori outcome 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 2 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* (313). 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 vs 3,9 mesi; HR 0,27; IC95% 0,17-0,42; p <0,0001), così come l'OS dall'inizio di crizotinib (mediana: 29,6 vs 10,8 mesi; HR 0,30; IC95% 0,19-0,46; p <0,0001). In una serie riportata da Watanabe et al. circa gli outcome di 11 pazienti riceventi la sequenza di crizotinib-alectinib, 6 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 (314). 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 7 pazienti trattati con l'inibitore di prima generazione *beyond progression* (315). 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 vs 4,2 mesi; p=0,094) (316). 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* (317).

Anche nel caso della malattia *ALK*-riarrangiata, in mancanza di evidenze prospettiche randomizzate, gli outcome 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 (318).

Per quei pazienti che sviluppano una progressione sistemica e per i quali risulti 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.

7.2.3 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. *ROS1* è l'oncogene driver nell'1-2% dei NSCLC e i farmaci attualmente approvati e rimborsati in Italia per il trattamento del NSCLC avanzato con riarrangiamento di *ROS1* sono crizotinib ed entrectinib.

Quesito 22 GRADE. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ROS1, un trattamento di I linea con crizotinib è raccomandato?
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di *ROS1*, un trattamento di I linea con crizotinib può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.
Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE
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* (319-320). 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 1 o 2 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 6 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 è stata identificata (321).

Tre ulteriori studi prospettici, multicentrici di fase II 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 hanno ottenuto risposta di malattia), con una PFS mediana di 20 mesi (322). Il secondo studio è focalizzato sui pazienti asiatici con NSCLC avanzato *ROS1*-positivo pre-trattati con una o al massimo 3 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 (323). Il terzo e ultimo studio è lo studio METROS, volto a valutare l'attività e la sicurezza di crizotinib in pazienti pre-trattati 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 (324). Recentemente sono stati pubblicati i dati dell'AcSè Program su crizotinib per le alterazioni di *MET*, *ALK* o *ROS1* 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% (325). Non vi sono studi di confronto diretto tra crizotinib e chemioterapia nei pazienti con NSCLC avanzato e riarrangiamento di *ROS1*, sebbene alcune evidenze suggeriscano una particolare attività della chemioterapia con pemetrexed. I dati attualmente disponibili derivano prevalentemente da pazienti pre-trattati 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 I 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.
Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi: i limiti principali degli studi sono la bassa numerosità campionaria (imprecisione delle stime) e l'assenza di un braccio di controllo per gli studi prospettici (rischio di distorsione e indirectness), 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 razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Quesito 23 GRADE. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ROS1, un trattamento di I linea con entrectinib è raccomandato?
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di *ROS1*, un trattamento di I linea con entrectinib può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.
Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: Quattro studi clinici (STARTRK-2, ALKA-372–001, STARTRK-1 e STARTRK-NG) hanno dimostrato dati di efficacia con buon profilo di tollerabilità a favore del trattamento con entrectinib nei pazienti con riarrangiamento di *ROS1*. Dapprima sono stati riportati da Drilon et al. i risultati degli studi di fase I/II ALKA-372-001 e STARTRK-1 (326), che successivamente sono stati integrati aggiungendo i dati dello studio di fase II STARTRK-2 (327), e infine recentemente aggiornati da Dziadziusko et al. (328). Nell'analisi più recente, 161 pazienti sono stati considerati valutabili (145 dallo STARTRK-2, 7 dal STARTRK-1, e 9 dall'ALKA-372-001) con un follow-up mediano di 15,8 mesi. La maggior parte dei pazienti aveva un ECOG performance status di 0-1 (90,1%), erano non fumatori (62,7%), pre-trattati (62,8%); il 34,8% aveva metastasi cerebrali. L'ORR dei pazienti valutabili era 68,1% (IC95% 59,3-74,3), con 8,7% di risposte complete; il tempo mediano alla risposta era piuttosto breve: 0,95 mesi (range: 0,7-26,6 mesi). Il tempo mediano alla progressione era 2,8 mesi (range: 0,4-21,1 mesi); la mediana di PFS era di 15,7 mesi (IC95% 11-21,1), mentre la mediana di OS non è stata raggiunta. Per quanto concerne i pazienti con metastasi cerebrali, l'ORR era 62,5%, l'ORR intracranico 52,2% (IC95% 37-67,1). La PFS mediana intracranica era 8,3 mesi (range: 6,4-15,7 mesi). La maggioranza degli eventi avversi relati al trattamento era di grado 1-2, i più frequenti erano disgeusia (n=90; 42,9%), malessere (n=72; 34,3%) e stipsi (n=66; 31,4%). Gli eventi avversi di grado 3 sono stati la crescita ponderale (n=17; 8,1%), il rialzo ALT (n=7; 3,3%) e la diarrea (n=6; 2,9%); 7 pazienti (3,3%) hanno presentato eventi avversi di grado 4 (iperuricemia; ipertrigliceridemia; encefalite limbica; miocardite; rialzo della creatinina). **Bilancio beneficio/danno:** Il rapporto rischio/beneficio è a favore di entrectinib data la migliore tollerabilità rispetto alla chemioterapia e il maggiore beneficio clinico in termini di risposte obiettive e sopravvivenza libera da progressione.
Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi: i limiti principali degli studi sono la bassa numerosità campionaria (imprecisione delle stime) e l'assenza di un braccio di controllo per gli studi prospettici (rischio di distorsione e indirectness), 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 razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Altri inibitori di ROS1, oggetto di studio ma non ancora approvati in Italia, includono: ceritinib, lorlatinib, repotrectinib. Tra questi, repotrectinib è l'unico farmaco attualmente disponibile nel contesto di un programma *expanded access* per tutti quei pazienti che abbiano sviluppato una progressione di malattia a un precedente inibitore di ROS1 di prima o seconda generazione. I risultati dello studio di fase I/II TRIDENT-1, con

repotrectinib nel *setting* di malattia ROS1-positiva, sono stati recentemente pubblicati da Drilon et al. (329). Tra i 56 pazienti pre-trattati con inibitori di ROS1, la RR e la PFS mediana erano 38% e 9 mesi, rispettivamente. Nella coorte di pazienti naive (n=71) sono stati osservati un RR di 79% e una PFS mediana di 35,7 mesi. Come anticipato dai dati preliminari già presentati, repotrectinib ha dimostrato una spiccata attività intracranica unita a un buon profilo di tollerabilità (329). Un totale di 34 pazienti ROS1-positivi trattati con lorlatinib nello studio di fase I/II aveva precedentemente ricevuto crizotinib. In questo gruppo, si è registrato un tasso di risposte confermato del 62% nei pazienti non pre-trattati e del 35% nei pazienti pre-trattati con crizotinib, con una PFS mediana di 21 mesi nei pazienti non pre-trattati e 8,5 mesi nei pazienti pre-trattati con crizotinib. Nello stesso setting, più del 50% dei pazienti con metastasi cerebrali misurabili ha ottenuto una risposta di malattia con lorlatinib (64% nei non pre-trattati e 50% nei pre-trattati con crizotinib) (330). Al momento della stesura di queste Linee guida tale molecola non è approvata né rimborsata nella malattia ROS1 riarrangiata. 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*.

7.2.4 Trattamento della malattia BRAF-V600 mutata

Le mutazioni della serina/treonina chinasi BRAF sono presenti in circa il 5% degli adenocarcinomi polmonari. Metà delle mutazioni puntiformi di *BRAF* si localizzano a livello del codone amminoacidico V600 dell'esone 15 (in particolare V600E), mentre la rimanente metà si localizza 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 (61).

Quesito 24 GRADE. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con mutazione *BRAF*-V600, un trattamento di I 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 I linea con dabrafenib in combinazione con trametinib può essere preso in considerazione come opzione di prima scelta.
Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE
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 II in aperto, non randomizzato, che prevedeva 3 coorti. Nella coorte A, i pazienti hanno ricevuto dabrafenib (inibitore di BRAF) in monoterapia; nella coorte B dabrafenib e trametinib (inibitore di MEK) come linea di trattamento successiva alla prima; nella coorte C dabrafenib e tremetinib come I linea di trattamento. I risultati di quest'ultima coorte sono stati pubblicati da Planchard et al. nel 2017 (331). Un totale di 36 pazienti ha ricevuto la combinazione di dabrafenib 150 mg b.i.d. e trametinib 2 mg in mono-somministrazione, fino a progressione, tossicità inaccettabile, ritiro del consenso o decesso. L'obiettivo principale dello studio era il tasso di risposte obiettive, valutate dagli sperimentatori in accordo ai criteri RECIST. Risposte di malattia sono state ottenute in 23 pazienti (64%), con 2 (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 8 pazienti (22%), l'emergenza di eventi avversi ha determinato l'interruzione permanente del trattamento. Un totale di 25 (69%) pazienti ha sviluppato almeno un evento avverso di grado 3-4: febbre, incremento di alanina aminotransferasi e ipertensione in 4 casi (11%), vomito in 3 (8%). Al recente aggiornamento dello studio pubblicato da Planchard et al., con un follow-up mediano di 16,3 mesi, ORR, PFS e OS mediane erano stimate a 63,9%, 10,8 e 17,3 mesi, rispettivamente (332), mentre il tasso di pazienti vivi a 5 anni dall'avvio della terapia con dabrafenib e trametinib è risultato essere del 22%. **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 I linea non preclude un successivo trattamento chemio-immunoterapico.
Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi: rischi di bias, imprecisione dovuta 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 I 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 pre-trattati con chemioterapia (331). Recentemente 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 mediane sono state riportate essere: 68,4%, 10,2 e 18,2 mesi, rispettivamente (332).

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*. A ragione della differente biologia e suscettibilità alla terapia a bersaglio molecolare, le mutazioni non-V600 di *BRAF* si potrebbero giovare di trattamenti con inibitori di MEK, il che sottolinea l'importanza di una discussione di ogni singolo caso in ambito di team multidisciplinari, valutando l'opzione di arruolamento in studi clinici dedicati.

7.2.5 Trattamento della malattia NTRK-riarrangiata

Quesito 25. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con fusione di *NTRK*, un trattamento di I linea con gli inibitori tirosino-chinasici di NTRK entrectinib o larotrectinib è raccomandato?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text 4 studi sono stati inclusi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Quattro studi clinici (STARTRK-2, ALKA-372-001, STARTRK-1 e STARTRK-NG) hanno dimostrato dati di efficacia con buon profilo di tollerabilità a favore del trattamento con entrectinib nei pazienti con riarrangiamento di *NTRK*.

I risultati degli studi di fase I/II ALKA-372-001 e STARTRK-1 (333) sono stati riportati da Drilon et al. In totale 119 pazienti sono stati arruolati, 54 nello studio ALKA-372-001 e 65 nello studio STARTRK-1; il 60% era NSCLC. La maggior parte dei pazienti aveva un ECOG performance status di 0-1 (96%, n=114/119) ed erano pre-trattati con 3 o più linee di terapia.

Nei 3 pazienti con fusione *NTRK 1/2/3*, l'ORR era 100%, con una durata della risposta di 2,6, 4,6 e 15,1 mesi. Gli eventi avversi relativi al trattamento più comuni sono stati: fatigue/astenia (46%, n=55/119), disgeusia (42%, n=50/119), parestesie (29%, n=34/119), nausea (28%, n=33/119) e mialgia (23%, n=27/119). Più recentemente, Doebele et al. hanno ampliato l'analisi integrata aggiungendo i dati dello studio di fase II

STARTTRK-2 ancora in corso (334), raggiungendo così un campione statistico di 54 pazienti, di cui 10 con primitivo polmonare NSCLC che hanno ottenuto un ORR del 70%. La maggioranza degli eventi avversi relativi al trattamento era di grado 1-2; gli eventi avversi di grado 3-4 più comuni sono stati anemia (11%), incremento ponderale (7%), dispnea (6%) e fatigue (4%).

Per quanto concerne larotrectinib, due *pooled analysis* ne hanno confermato efficacia e sicurezza (332-333). La prima *pooled analysis* pubblicata da Drilon et al. (335) è stata effettuata su 55 pazienti con tumori solidi (17 istologie) con fusione di *NTRK*. L'ORR era pari al 75% da revisione indipendente e dell'80% secondo l'investigatore locale, indipendentemente da età, istotipo e caratteristiche della fusione di *NTRK*. La seconda *pooled analysis* è stata effettuata su 159 pazienti con fusione di *NTRK* provenienti da 3 studi (336); l'8% aveva un NSCLC. Le fusioni riguardavano: *NRTK1* (40%), *NTRK2* (3%) e *NTRK3* (55%). Ad un follow-up mediano di 12,9 mesi, l'ORR ha raggiunto il 79% (IC95% 72-85) con 16% di risposte complete (75% ORR nei pazienti con tumore polmonare). La PFS mediana ha raggiunto i 28,3 mesi (IC95% 22,1-non raggiunta) e l'OS mediana di 44,4 mesi (IC95% 36,5-non raggiunta). La tollerabilità di larotrectinib si è dimostrata buona, la maggioranza degli eventi avversi era di grado 1-2, e il tasso di grado 3-4 era del 46%: anemia (10%), neutropenia (5%) e rialzo delle transaminasi (2%) i più comuni.

Limiti: Bassa potenza statistica, assenza del braccio di controllo, non diretta applicabilità dei risultati sul quesito di interesse.

Bilancio beneficio/danno: A favore nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazioni *NTRK*.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con fusione di *NTRK*, il trattamento con gli inibitori tirosino-chinasici di NTRK entrectinib o larotrectinib può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (333-336)	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

7.2.6 Trattamento della malattia RET-riarrangiata

Per quanto riguarda i pazienti affetti da NSCLC con riarrangiamenti di *RET*, la chemioterapia a base di platino-pemetrexed rappresenta l'attuale standard di I linea. Sebbene i risultati dello studio randomizzato di fase III LIBRETTO-431 (337) abbiano recentemente dimostrato una superiorità di selpercatinib rispetto alla chemioterapia a base di platino nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamenti di RET, al momento della stesura delle attuali Linee guida tale farmaco non è disponibile in Italia nella I linea di trattamento. I risultati dello stesso studio hanno dimostrato l'assenza di beneficio dall'aggiunta del trattamento immunoterapico alla chemioterapia a base di platino nella I linea di trattamento di questi pazienti. Pertanto l'immunoterapia (in monoterapia o in combinazione con la chemioterapia) non risulta ad oggi raccomandata nella I linea di trattamento di questi pazienti.

Quesito 26. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamenti di RET, in progressione dopo precedente trattamento con chemioterapia a base di platino, un trattamento con selpercatinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text, 3 studi sono stati inclusi, corrispondenti a 9 pubblicazioni *in extenso* (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Due studi clinici a braccio singolo (LIBRETTO-001, fase I/II; LIBRETTO-321, fase II) e un'analisi retrospettiva di pazienti trattati all'interno di un programma di accesso allargato (SIREN) hanno dimostrato dati di attività ed efficacia con buon profilo di tollerabilità a favore del trattamento con selpercatinib nei pazienti con riarrangiamento di *RET*.

I risultati dello studio LIBRETTO-001 nella coorte di pazienti con NSCLC sono stati inizialmente riportati da Drilon et al. nel 2020 ed aggiornati nel 2023 (338-339). Lo studio in sé includeva malati con ogni tipo di tumore solido con attivazioni molecolari di *RET* (fusioni o mutazioni). La fase I dello studio aveva definito la dose di selpercatinib da adottare pari a 160 mg b.i.d. In totale sono stati trattati 356 malati con tumore

polmonare con fusione di *RET*, e i dati di efficacia hanno riguardato 69 e 247 malati, rispettivamente, non pre-trattati per malattia avanzata e che avevano ricevuto un trattamento chemioterapico a base di platino prima dell'inclusione nello studio. Tra questi ultimi, il 58% aveva ricevuto anche un trattamento con immunoterapia con agenti anti-PD-1/anti-PD-L1 e la maggior parte dei pazienti aveva un ECOG *performance status* di 0-1 (97%, n=240/247). In questo gruppo di pazienti pre-trattati, l'ORR da revisione indipendente era pari al 61%, cui si aggiungeva il 33% dei malati con stabilità di malattia. Le mediane della PFS e della DoR risultavano di 24,9 e 28,6 mesi, rispettivamente. Ad un *follow-up* mediano di 26,4 mesi, l'OS non era ancora stimabile, con una proporzione di malati vivi a 2 anni stimata al 69%. In accordo con il trattamento della malattia *oncogene-addicted*, il 35% dei malati aveva mantenuto selpercatinib *beyond progression* con l'accordo dello sponsor dello studio. Un'analisi esploratoria *ad hoc* comparava la miglior risposta obiettiva ottenuta dal trattamento precedente a selpercatinib con quella ottenuta con selpercatinib stesso, entrambe secondo valutazione dello sperimentatore. L'ORR a selpercatinib e al trattamento precedente era rispettivamente di 64% e 15%; i valori corrispondenti erano di 73% e 18% considerando i malati che avevano ricevuto selpercatinib in II linea e una chemioterapia a base di platino in I linea.

I dati di attività nei malati con metastasi al sistema nervoso centrale nello studio LIBRETTO-001 sono stati oggetto di una pubblicazione indipendente nel 2021, quindi aggiornati nella pubblicazione del 2023 (340-341). Complessivamente, 106 malati avevano metastasi cerebrali all'arruolamento; ad un follow-up mediano di 22,1 mesi, la sopravvivenza libera da progressione intracranica di malattia era di 19,4 mesi. Tra i 26 malati con malattia cerebrale misurabile, l'ORR intracranica da revisione indipendente era 85%, includendo 27% di risposte complete, mentre il restante 15% era costituito da stabilità di malattia. Solo lo 0,7% di 178 malati senza metastasi cerebrali al momento dell'arruolamento ha sviluppato progressione cerebrale di malattia a 2 anni di trattamento. L'attività diretta e preventiva di selpercatinib nei confronti delle metastasi cerebrali è stata confermata in uno studio che includeva malati di LIBRETTO-001 e del programma di accesso allargato LIBRETTO-201 (340-341).

Selpercatinib ha dimostrato di avere un buon profilo di tollerabilità tra i 796 malati con diversi tumori trattati all'interno dello studio LIBRETTO-001, riportati nella pubblicazione di Drilon et al. del 2023 (339). Gli eventi avversi di ogni grado attribuiti al trattamento, riscontrati in almeno il 25% dei malati, erano rappresentati da edema periferico, diarrea, *fatigue*, xerostomia, ipertensione arteriosa, incremento di ALT/AST. Questi ultimi due effetti collaterali risultavano, insieme all'allungamento del QT all'elettrocardiogramma, i più frequenti di grado ≥3. Un solo evento avverso di grado 5 è stato documentato (polmonite e insufficienza respiratoria acuta in un paziente con carcinoma midollare della tiroide). Nel 41% dei malati il dosaggio del farmaco è stato ridotto, mentre nel 3% un effetto avverso attribuito a selpercatinib ha portato a sospensione del trattamento.

Nel 2022 sono stati pubblicati i risultati inerenti i *patient-reported outcomes* (PROs) dei malati con tumore al polmone e fusione di *RET* trattati nello studio LIBRETTO-001 (342). Sulla base del questionario EORTC QLQ-C30 (versione 3.0) la maggior parte dei 253 malati inclusi nello studio esibiva una stabilità o un miglioramento nella qualità della vita nel corso del trattamento.

Lo studio LIBRETTO-321 arruolava malati affetti da tumori solidi con alterazioni di *RET* in istituzioni cinesi a ricevere selpercatinib (343). Dei 47 pazienti con NSCLC e fusione di *RET* determinata a livello locale o dopo valutazione centralizzata, rispettivamente 11 e 36 erano non pre-trattati e già trattati per malattia avanzata, mentre il 96% (n=45) aveva un ECOG PS di 0-1. Nel gruppo dei pazienti pre-trattati, l'ORR da revisione indipendente era 58%, con 36% di stabilità di malattia. Ad un follow-up mediano di 10,4 mesi, le mediane di durata di risposta, sopravvivenza libera da progressione e globale non erano ancora raggiunte. I dati di efficacia a livello di malattia cerebrale pubblicati nel 2023 erano in linea con quelli osservati in LIBRETTO-001 (340), così come il profilo di tollerabiltà ed i PROs (344-345).

Nell'analisi retrospettiva dei pazienti trattati con selpercatinib all'interno del programma di accesso allargato/uso nominale SIREN (346), 37 dei 50 malati erano già stati trattati per malattia avanzata, e tra questi il 27% (n=10) ed il 35% (n=13) aveva rispettivamente un ECOG PS di 2 e metastasi cerebrali. Con i limiti di un'analisi retrospettiva, in questo gruppo di malati pre-trattati l'ORR era del 68% (il 24% dei malati aveva ottenuto stabilità di malattia) e ad un follow-up mediano di 9,2 mesi la sopravvivenza libera da progressione

mediana era di 12,2 mesi. La risposta di malattia cerebrale misurata in 7 malati era del 100% e particolari segnali in termini di effetti collaterali non erano emersi.

Limiti: Bassa potenza statistica, assenza del braccio di controllo, non diretta applicabilità dei risultati sul quesito di interesse.

Bilancio beneficio/danno: A favore nei pazienti con NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamenti di *RET*.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamenti di *RET*, in progressione dopo precedente trattamento con chemioterapia a base di platino, un trattamento con selpercatinib può essere preso in considerazione (338-339, 343, 346)	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

Uno studio clinico a braccio singolo di fase I/II (ARROW) ha dimostrato un profilo di attività/efficacia e di tollerabilità analogo in favore del trattamento con pralsetinib nei pazienti con riarrangiamento di *RET* (347-349). Tuttavia, al momento della pubblicazione di queste Linee guida questa molecola non è più disponibile in Italia per il trattamento di questi pazienti.

7.2.7 Trattamento della malattia con skipping dell'esone 14 di MET

Le mutazioni che causano una maturazione aberrante del trascritto (*exon skipping*) a livello dell'esone 14 di *MET* sono presenti in circa il 2-4% dei tumori polmonari non a piccole cellule. Le caratteristiche cliniche dei pazienti il cui tumore presenta questo tipo di alterazione sono: età avanzata, sesso femminile (60-70%), storia di fumo (54-64%), presenza di metastasi cerebrali 37% (350-351).

Due farmaci, capmatinib e tepotinib, si sono dimostrati efficaci e sicuri nel trattamento del NSCLC in stadio avanzato con skipping dell'esone 14 di *MET*, in progressione dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino.

Quesito 27. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con skipping dell'esone 14 di MET, in progressione dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino, un trattamento con capmatinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

Dei 7 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 7 sono stati recuperati in full-text. Di questi, 6 sono stati esclusi per i seguenti motivi: combinazione con gefitinib (1), fase I (2), studio di farmacocinetica (2) e studio di sottogruppo (1). È stato pertanto incluso 1 studio.

Lo studio prospettico, internazionale, in aperto e multi-coorte, GEOMETRY mono-1 valutava l'attività e la sicurezza di capmatinib alla dose di 400 mg 2 volte al giorno lontano dai pasti, in 364 pazienti con NSCLC avanzato (sia in I linea che in pazienti pre-trattati) e mutazione di *MET* con skipping dell'esone 14 oppure amplificazione di *MET* determinata dal laboratorio centralizzato (350).

Nei 69 pazienti della coorte 4 (con mutazione di MET exon 14 skipping, pre-trattati con 1 o 2 linee) l'ORR era 41%, la DoR era 9,7 mesi e la PFS era 5,4 mesi secondo la revisione indipendente. La risposta intracranica al trattamento con capmatinib è stata del 53,8%. Gli eventi avversi più frequenti sono stati edemi periferici (54%), nausea (46%) e vomito (26%). Il tasso di eventi avversi di grado 3-4 era del 67%; il tasso di eventi avversi seri del 13% (350).

L'aggiornamento recente dello studio ha mostrato una mediana di sopravvivenza globale di 13,6 mesi (IC95% 8,6-22,2) e che il profilo di sicurezza non si è modificato (352). Inoltre, recentemente sono stati riportati i dati dei PROs con un'ottima compliance (>70%), che dimostrano come capmatinib abbia migliorato qualità di vita nel tempo e sintomi quali tosse e dispnea (353).

Limiti: Performance e detection bias, mancanza di generalizzabilità dei risultati e imprecisione delle stime.

Bilancio beneficio/danno: Il rapporto rischio/beneficio è favorevole all'utilizzo del capmatinib per i dati di sicurezza e di attività globale ed in particolare intracranica.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con skipping dell'esone 14 di *MET*, in progressione dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino, un trattamento con capmatinib può essere preso in considerazione (350)	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 28. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con skipping dell'esone 14 di MET, in progressione dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino, un trattamento con tepotinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

Dei 6 record ottenuti dalla strategia di ricerca in full-text, 4 sono stati esclusi per i seguenti motivi: combinazione con gefitinib (2), osimertinib (1) e studio di sottogruppo (1). È stato pertanto incluso 1 studio.

La coorte A dello studio prospettico VISION, internazionale, in aperto, valutava l'attività e la sicurezza di tepotinib alla dose di 500 mg 1 volta al giorno lontano dai pasti, in 152 pazienti sia pre-trattati che in I linea con NSCLC avanzato e mutazione di *MET* exon 14 skipping alla biopsia tissutale e/o liquida analizzate dal laboratorio centralizzato. Il tasso di risposte obiettive era 46%, la durata mediana della risposta era 11,1 mesi e la sopravvivenza mediana libera da progressione era 8,5 mesi secondo la revisione indipendente. La sopravvivenza globale mediana era di 17,1 mesi. La risposta intracranica al trattamento con tepotinib è stata del 55%.

Il trattamento con tepotinib è stato sicuro; gli eventi avversi più frequenti sono stati edemi periferici (63%), nausea (26%) e diarrea (22%). Il tasso di eventi avversi di grado 3-4 era del 28%; il tasso di eventi avversi seri del 15% (351).

L'aggiornamento recente dello studio ha mostrato i risultati della coorte C (161 pazienti), coorte indipendente e confermatoria dei risultati della coorte A (354). Il tasso di risposte obiettive era 55,9% (IC95% 47,9-63,7) con durata delle risposte di 20,8 mesi; nel sottogruppo di pazienti pre-trattati (149 pazienti) l'ORR era 45% (IC95% 36,8-53,3) con una DoR di 12,6 mesi. Per quanto concerne la sicurezza, si confermano gli edemi

periferici come l'evento avverso più comune (67,1%); globalmente gli eventi avversi di grado 3 risultano essere l'11,2%.

Limiti: Performance e detection bias, mancanza di generalizzabilità dei risultati e imprecisione delle stime.

Bilancio beneficio/danno: Il rapporto rischio/beneficio è favorevole all'utilizzo del tepotinib per i dati di sicurezza e di attività globale ed in particolare intracranica.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con skipping dell'esone 14 di *MET*, in progressione dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino, un trattamento con tepotinib può essere preso in considerazione (351)	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

7.2.8 Trattamento della malattia con mutazione p.G12C di KRAS

Le mutazioni dell'oncogene *KRAS* sono le più frequenti nell'ambito dei NSCLC e quella più rappresentata è la mutazione G12C dell'esone 2 che è stata identificata in circa il 10-12% degli adenocarcinomi del polmone. Sono più comuni nell'etnia caucasica e nei fumatori e sono caratterizzate dalla concomitante presenza di un'elevata espressione sia di PD-L1 che di TMB. Pertanto l'immunoterapia in monoterapia o in combinazione con la chemioterapia a base di platino rappresenta l'attuale standard di cura nella I linea di trattamento di questi pazienti.

Quesito 29. Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con mutazione p.G12C del gene KRAS, in progressione dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino, un trattamento con sotorasib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi, lo studio di fase I e II CodeBreaK 100 e quello di fase III, CodeBreaK 200.

La fase I dello studio CodeBreaK 100, che ha coinvolto pazienti con diagnosi di tumori solidi pre-trattati, in stadio avanzato con mutazione KRAS p.G12C, ha mostrato un profilo di sicurezza e di efficacia promettenti del trattamento con sotorasib in monoterapia nei pazienti affetti da NSCLC (355). La presenza di metastasi cerebrali attive non trattate ha rappresentato un criterio di esclusione dallo studio. In questo sottogruppo di pazienti il tempo di follow-up mediano è stato di 11,7 mesi. Il 32,2% dei pazienti ha avuto una risposta confermata e l'88,1% un controllo di malattia. Le risposte sono state osservate a tutti i livelli di dose e la durata media della risposta è stata di 10,9 mesi, mentre la PFS mediana è stata 6,3 mesi (355).

Nella fase II dello studio CodeBreaK100 sono stati arruolati 126 pazienti affetti da NSCLC con mutazione KRAS p.G12C, tutti pre-trattati con terapie standard, a ricevere sotorasib alla dose di 960 mg/die (356). L'endpoint primario dello studio era l'ORR valutata mediante revisione centrale indipendente, risultata essere del 37,1%, con DoR mediana di 11,1 mesi, PFS mediana di 6,8 mesi e OS mediana di 12,5 mesi. Un totale di 88 pazienti ha presentato eventi avversi correlati al trattamento, di cui 19,8% di grado 3 e 0,8% di grado 4. I più comuni sono stati diarrea (31,7%), nausea (19%), aumento del livello di ALT (15,1%) e AST (15,1%) e fatigue (11,1%). Gli eventi avversi correlati al trattamento hanno reso necessarie modifiche di dose e la sospensione del sotorasib rispettivamente in 28 e 9 pazienti (356).

Più recentemente, lo studio globale di fase III CodeBreak 200 (357) primo trial clinico controllato randomizzato di un inibitore di KRAS G12C, in cui sono stati arruolati 345 pazienti, ha dimostrato un beneficio significativo del sotorasib rispetto al trattamento standard con docetaxel in termini di PFS mediana, obiettivo primario dello studio, analizzata con revisione centrale indipendente in cieco (mediane 5,6 vs 4,5 mesi; HR 0,66; IC95% 0,51-0,86; p=0,0017). Tale vantaggio è stato evidenziato anche negli endpoint secondari, in particolare in termini di DCR (82,5% vs 60,3%) e ORR (28% vs 13%), quest'ultima riportata in tutti i sottogruppi predefiniti clinicamente rilevanti. Non sono state evidenziate differenze in termini di sopravvivenza mediana tra i due bracci di trattamento, con un *crossover* nel braccio di trattamento con docetaxel riportato in 46 pazienti (26%) (357).

Oltre alla maggiore attività sono stati anche riportati una minore incidenza di tossicità e un miglioramento degli outcome di qualità della vita. Gli eventi avversi correlati al trattamento di grado ≥3 sono stati 33% vs 40% nei pazienti trattati con sotorasib vs docetaxel, rispettivamente. Nel braccio di trattamento con sotorasib i più comuni eventi avversi di grado ≥3 sono stati la diarrea (12%), il rialzo dell'ALT (8%) e dell'AST (5%); nei pazienti trattati con docetaxel sono stati la neutropenia (9%), la fatigue (6%) e la neutropenia febbrile (5%). Lo studio CodeBreaK 200 ha anche permesso di valutare l'efficacia del sotorasib, rispetto al docetaxel, sul controllo dei sintomi e la qualità della vita. Nel braccio sperimentale è stato riportato un significativo impatto sui PROs e conseguentemente un rilevante miglioramento della qualità di vita.

Un ultimo aspetto da sottolineare è che 23 (13%) dei 174 pazienti del braccio di trattamento standard con docetaxel non hanno iniziato il trattamento e hanno interrotto lo studio, rispetto a 2 (1%) dei 171 pazienti del gruppo trattato con sotorasib. Questo squilibrio nei tassi di abbandono tra i gruppi di trattamento rappresenta una limitazione dovuta al disegno in aperto dello studio. Nell'analisi *intention-to-treat* per la sopravvivenza globale dei pazienti assegnati al gruppo docetaxel, che non hanno ricevuto il trattamento, 5 (22%) sono morti e 17 (74%) pazienti sono stati censorizzati. Questi 23 pazienti avevano probabilmente una prognosi peggiore correlata a caratteristiche specifiche della patologia oncologica o condizioni cliniche peculiari.

Limiti: Rischio di performance bias; partecipazione dello sponsor alla stesura del protocollo, all'analisi dei dati e alla stesura del manoscritto.

Bilancio beneficio/danno: A favore nei pazienti con NSCLC metastatico, con mutazione p.G12C del gene *KRAS*, pre-trattati.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con mutazione p.G12C del gene *KRAS*, in progressione dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino, un trattamento con sotorasib dovrebbe essere preso in considerazione (rispetto alla chemioterapia) (355-357)	**Forte a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

7.3 Malattia avanzata 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 le sue comorbidità, e sul livello di espressione di PD-L1.

7.3.1 Trattamento di prima linea: immunoterapia

Quesito 30 GRADE. Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con espressione di PD-L1 ≥50%, senza mutazioni attivanti il gene di *EGFR* o riarrangiamenti di *ALK*, e con buon performance status (0-1), un trattamento di I linea con pembrolizumab è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con NSCLC metastatico, senza mutazioni di *EGFR* o riarrangiamenti di *ALK*, con espressione di PD-L1 ≥50%, il trattamento di I linea con pembrolizumab dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto alla chemioterapia.
Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: Lo studio KEYNOTE-024, pubblicato da Reck et al. nel 2016, è un trial di fase III 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 ≥50%, e con performance status di 0-1 (358). 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 2 anni precedenti, con malattia interstiziale polmonare in fase attiva, o con storia di polmonite trattata con terapia steroidea nei 2 anni precedenti. I pazienti inclusi nello studio sono stati randomizzati (1:1) a ricevere un trattamento di I linea con pembrolizumab (200 mg e.v. ogni 3 settimane, fino ad un massimo di 35 cicli) o con un regime chemioterapico standard (cisplatino o carboplatino + gemcitabina, carboplatino + paclitaxel e, soltanto per i tumori ad istologia non-squamosa, cisplatino o carboplatino + 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 vs 6 mesi; HR 0,50; IC95% 0,37-0,68; p <0,001) (369). Un'analisi aggiornata dell'OS e del profilo di sicurezza è stata presentata all'ESMO 2020 e recentemente pubblicata sul JCO. 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; IC95% 0,48-0,81; p=0,001) con un tasso di OS a 5 anni del 31,9% con pembrolizumab vs 16,3% con la chemioterapia. Pembrolizumab ha incrementato le risposte obiettive (46,1% vs

31,1%) e la durata della risposta (29,1 vs 6,3 mesi) (370). 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% vs 90%), che gli eventi avversi di grado 3-5 (31,2% vs 53,3%). La percentuale di pazienti che interrompeva il trattamento in seguito ad eventi avversi era simile nei due bracci (13,6% con pembrolizumab e 10,7% con la chemioterapia). Eventi avversi immunorelati e reazioni infusionali sono stati riportati nel 34,4% dei pazienti trattati con pembrolizumab e nel 5,3% trattati con chemioterapia, mentre eventi avversi di grado 3-5 si sono osservati nel 13,6% e 0,7% dei pazienti trattati con pembrolizumab e chemioterapia, rispettivamente (359). **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 immunorelati che sono stati più frequenti nel braccio del pembrolizumab.
Qualità delle prove 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*; partecipazione dello sponsor alla stesura del protocollo, all'analisi dei dati e alla stesura del manoscritto; interruzione precoce dello studio (effettuata tuttavia dopo che un'analisi *ad interim* pre-pianificata aveva riscontrato la superiorità di pembrolizumab rispetto alla chemioterapia in termini di OS).
Qualità globale delle prove: MODERATA
COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Quesito 31. Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con espressione di PD-L1 ≥50%, senza mutazioni attivanti il gene di *EGFR* o riarrangiamenti di *ALK*, e con buon performance status (0-1), un trattamento di I linea con atezolizumab è raccomandato (rispetto alla chemioterapia a base di platino)?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio.

Lo studio di fase III Impower 110 (360) ha valutato l'efficacia della mono-immunoterapia con atezolizumab rispetto alla chemioterapia standard di I linea a base di platino in pazienti affetti da NSCLC avanzato di qualsiasi istologia, con PD-L1 ≥1%. Il crossover nello studio non era consentito. Lo studio ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo a favore dell'atezolizumab rispetto alla chemioterapia in 205 pazienti con PD-L1 alto definito come espressione di PD-L1 in più del 50% delle cellule tumorali o in più del 10% delle cellule dell'infiltrato immunitario valutato attraverso il test SP142. In particolare, la sopravvivenza globale mediana è stata 20,2 mesi con atezolizumab vs 13,2 mesi con la chemioterapia (HR 0,59; IC95% 0,40-0,89). La differenza in sopravvivenza globale non è stata statisticamente significativa per i pazienti con PD-L1 alto/intermedio e non è stata formalmente testata per i pazienti con qualunque espressione di PD-L1. Nei

pazienti con PD-L1 alto, il tasso di risposta obiettiva è stato 38,3% con atezolizumab vs 28,6% con chemioterapia a base di platino, mentre è stato a favore della chemioterapia nei pazienti con PD-L1 alto/intermedio e nei pazienti con qualunque espressione di PD-L1. La sopravvivenza libera da progressione è stata numericamente superiore nei pazienti con PD-L1 alto e PD-L1 alto/intermedio trattati con atezolizumab rispetto a chemioterapia. Un'analisi esploratoria pre-pianificata dell'Impower 110 ha dimostrato che atezolizumab è superiore alla chemioterapia anche nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥50% sulle cellule tumorali ove l'espressione è stata valutata con l'anticorpo 22C3 (20,2 vs 11 mesi; HR 0,60; IC95% 0,42-0,86) o con l'anticorpo SP263 (19,5 vs 16,1 mesi; HR 0,71; IC95% 0,50-1). In particolare, circa il 30% dei pazienti con PD-L1 elevato secondo il test SP142 è risultato classificato nella categoria PD-L1 ≥50% usando gli anticorpi 22C3 e SP263. Per quanto riguarda il profilo di tossicità, eventi avversi di grado 3 e 4 sono stati riportati nel 30,1% dei pazienti trattati con atezolizumab e nel 52,5% dei pazienti trattati con chemioterapia a base di platino. Eventi avversi di grado 3 e 4 immunorelati sono stati descritti nel 6,6% e nell'1,5% dei pazienti trattati con atezolizumab o chemioterapia rispettivamente. Ad un follow-up mediano di oltre 32 mesi, la sopravvivenza globale si è mantenuta a favore dell'atezolizumab nella popolazione con PD-L1 (20,2 vs 13 mesi; HR 0,69; IC95% 0,48-0,99), dopo aggiustamento per linee successive di immunoterapia (34,7% nel braccio con la chemioterapia vs 3,7% nel braccio con atezolizumab) (361).

Limiti: Performance bias.

Bilancio beneficio/danno: A favore di atezolizumab.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con espressione di PD-L1 ≥50%, senza mutazioni attivanti il gene di *EGFR* o riarrangiamenti di *ALK*, e con buon performance status (0-1), un trattamento di I linea con atezolizumab dovrebbe essere preso in considerazione (rispetto alla chemioterapia a base di platino) (360)	**Forte a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 32. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio IIIB-C e IV, con espressione di PD-L1 ≥50%, senza mutazioni attivanti il gene di *EGFR* o riarrangiamenti di *ALK*, e con buon performance status (0-1), un trattamento di I linea con cemiplimab è raccomandato (rispetto alla chemioterapia a base di platino)?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio.

Lo studio di fase III Empower Lung-1 ha valutato l'efficacia della mono-immunoterapia con cemiplimab rispetto alla chemioterapia standard di I linea a base di platino in pazienti affetti da NSCLC avanzato di qualsiasi istologia, con PD-L1 ≥50% (testato con anticorpo 22C3) e assenza di mutazioni attivanti di *EGFR*, riarrangiamenti di *ALK* o di *ROS1* (362). L'assenza di abitudine tabagica (<100 sigarette nel corso della vita) era un criterio di esclusione allo studio, mentre pazienti con stadio IIIB e IIIC non candidabili a un trattamento di chemio-radioterapia ad intento radicale potevano essere inclusi. L'istologia e la provenienza geografica dei pazienti erano fattori di stratificazione dello studio. I due obiettivi primari erano la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione, il tasso di risposta e la qualità di vita figuravano tra gli obiettivi secondari dello studio. Altre peculiarità dello studio erano la possibilità di **crossover** e la possibilità di proseguire il trattamento con cemiplimab oltre la progressione. In considerazione del fatto che l'analisi del PD-L1 non fosse stata effettuata per tutti i pazienti secondo scheda tecnica col test 22C3, è stato effettuato un re-test e di 710 pazienti randomizzati, secondo il quale 147 sono risultati PD-L1 <50% o non valutabili, mentre in 563 pazienti è stato confermato un valore di PD-L1 ≥50%. Nei pazienti con PD-L1 ≥50%, cemiplimab ha mostrato un incremento significativo della sopravvivenza globale (sopravvivenza mediana non raggiunta vs 14,2 mesi; HR 0,57; IC95% 0,42-0,77), della sopravvivenza libera da progressione (8,2 vs 5,7 mesi; HR 0,54; IC95% 0,43-0,78) e del tasso di risposta, cui si associa anche un miglioramento della qualità di vita dei pazienti. Un'analisi per livelli di espressione di PD-L1 ha riportato un tasso di risposta del 46% nei pazienti con PD-L1 ≥90% con risposte più profonde e più durature; in questi pazienti la sopravvivenza libera da progressione rispetto alla chemioterapia è stata di 15,3 mesi vs 5,9 mesi (HR 0,28; IC95% 0,17-0,56), mentre la sopravvivenza globale non si è raggiunta nel braccio con cemiplimab vs 15,1 mesi nel braccio con la chemioterapia. Ad un follow-

up di 35 mesi cemiplimab si è confermato superiore alla chemioterapia a base di platino in sopravvivenza globale mediana (26,1 vs 13,3 mesi; HR 0,57; IC95% 0,46-0,71), sopravvivenza libera da progressione (8,1 vs 5,3 mesi; HR 0,51; IC95% 0,42-0,62) e tasso di risposta (46% vs 21%, con 8% di pazienti in risposta completa con cemiplimab). Eventi avversi di grado 3 o 4 correlati al trattamento si sono osservati nel 12% dei pazienti trattati con cemiplimab e nel 37% dei pazienti trattati con la chemioterapia a base di platino. Il 3% dei pazienti trattati con cemiplimab è morto per eventi avversi correlati al trattamento, tra questi è stato riportato un caso di iperprogressione durante cemiplimab. In Empower-Lung 1, 64 pazienti hanno proseguito cemiplimab in aggiunta ad una II linea con chemioterapia a base di platino dopo una progressione confermata al cemiplimab. In questi pazienti il tasso di risposta, la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale dal momento dell'aggiunta della chemioterapia sono stati 31%, 6,6 mesi e 15,1 mesi, rispettivamente (363). Tale analisi di sottogruppo tuttavia non è adeguatamente controllata per eventuali fattori confondenti, per cui tale strategia non è attualmente raccomandata nella pratica clinica. Sulla base delle evidenze provenienti dalle analisi di sottogruppo dello studio, cemiplimab può essere preso in considerazione come trattamento di I linea in quei pazienti con NSCLC in stadio IIIB/IIIC con PD-L1 >50% non candidabili a trattamento chemio-radioterapico nella pratica clinica.

Limiti: Performance bias, indirectness.

Bilancio beneficio/danno: A favore di cemiplimab.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio IIIB-C e IV, con espressione di PD-L1 ≥50%, senza mutazioni attivanti il gene di EGFR o riarrangiamenti di ALK, e con buon performance status (0-1), un trattamento di I linea con cemiplimab dovrebbe essere preso in considerazione (rispetto alla chemioterapia a base di platino) (362)	**Forte a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 33 GRADE. 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 I 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* o riarrangiamenti di *ALK*, con espressione di PD-L1 <50% e con buon performance status (0-1), un trattamento di I 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: FORTE A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:
Lo studio KEYNOTE-021, originariamente pubblicato da Langer et al. nel 2016, è uno studio randomizzato di fase II multi-coorte, in aperto, che ha arruolato 123 pazienti affetti da 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 I linea di trattamento. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere pembrolizumab (200 mg/mq ev ogni 3 settimane) in associazione a carboplatino (AUC 5 e.v. g. 1 ogni 3 settimane) e pemetrexed (500 mg/mq e.v. g. 1 ogni 3 settimane) per 4 cicli, seguiti da pemetrexed di mantenimento e pembrolizumab fino a un massimo di 24 mesi o la sola chemioterapia seguita da mantenimento (364). All'analisi aggiornata con un follow-up di 49,4 mesi è stato confermato il beneficio in favore del braccio di combinazione con pembrolizumab sia in termini di endpoint primario ORR (58% vs 33%) che in termini di PFS (24,5 vs 9,9 mesi; HR 0,54; IC95% 0,35-0,83) e OS (34,5 vs 21,1 mesi; HR 0,71; IC95% 0,45-1,12), nonostante un crossover del 70% dal braccio di chemioterapia a quello di combinazione. Per quanto riguarda la tollerabilità, l'incidenza di eventi avversi di grado severo è risultata del 39% tra i pazienti trattati con la combinazione vs 31% nei pazienti trattati con chemioterapia (365).
Lo studio KEYNOTE-189, pubblicato da Gandhi et al. nel 2018, è uno studio randomizzato di fase III, 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 I linea di trattamento (366). I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere pembrolizumab (200 mg/mq ev ogni 3 settimane) o placebo, fino ad un massimo di 35 cicli, in associazione a pemetrexed (500 mg/mq e.v. g. 1 ogni 3 settimane) e cisplatino (75 mg/mq e.v. g.1 ogni 3 settimane) o carboplatino (AUC 5 e.v. g. 1 ogni 3 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 dello studio con un follow-up mediano di 64,2 mesi, è stato confermato un beneficio significativo in favore del braccio di combinazione col pembrolizumab per entrambi gli endpoint (PFS: HR 0,50; IC95% 0,42-0,60; OS: HR 0,60; IC95% 0,50-0,72). 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 0,55; IC95% 0,39-0,76) e quelli con espressione di PD-L1 1-49% (n=186; HR 0,65; IC95% 0,46-0,90). Il tasso di pazienti vivi a 5 anni è stato del 19,4% nel braccio di combinazione chemioimmuno vs 11,3% nel braccio standard con la chemioterapia a base di platino. 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 52,1% vs 42,1%), e l'incidenza di eventi avversi immunocorrelati (qualsiasi grado 27,7%, grado 3-5 12,6%) 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 vs 6,2 mesi) (367-368).

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 immunocorrelati che sono stati più frequenti nel braccio di combinazione.

Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata **MODERATA** per i seguenti motivi: previsto il *crossover*; partecipazione dello sponsor alla stesura del protocollo, all'analisi dei dati e alla stesura del manoscritto (rischio di distorsione) e per mancata generalizzabilità dei risultati.
Qualità globale delle prove: MODERATA
COI: nessun conflitto dichiarato

Quesito 34 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 I linea a base di carboplatino, paclitaxel o nab-paclitaxel, 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 I linea a base di carboplatino, paclitaxel o nab-paclitaxel, 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: FORTE A FAVORE
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: Lo studio KEYNOTE-407 ha valutato l'aggiunta del pembrolizumab al trattamento chemioterapico di I 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) a ricevere pembrolizumab (200 mg/mq ev ogni 3 settimane) o placebo in associazione a paclitaxel (200 mg/mq e.v. g. 1 ogni 3 settimane) o nab-paclitaxel (100 mg/mq e.v. g. 1 settimanale) e carboplatino (AUC 5 e.v. g. 1 ogni 3 settimane) per 4 cicli, seguiti da una terapia di mantenimento con pembrolizumab e/o placebo in caso di risposta o stabilità di malattia, fino ad un massimo di 35 cicli. I fattori di stratificazione dello studio includevano il livello di espressione di PD-L1 (PD-L1 ≥1% vs <1%), il tipo di taxano (paclitaxel vs nab-paclitaxel) e la regione geografica (Asia vs resto del mondo). Il disegno dello studio consentiva il crossover dopo l'unblinding. Erano eleggibili pazienti con ECOG PS 0-1, con diagnosi di NSCLC ad istotipo squamoso non pre-trattati, senza metastasi cerebrali sintomatiche. I risultati aggiornati dello studio con un follow-up di 56,9 mesi mostrano un incremento significativo dell'OS nel gruppo trattato con pembrolizumab (17,2 vs 11,6 mesi; HR 0,71; IC95% 0,59-0,85), con un tasso di pazienti vivi a 5 anni del 18,4% nel braccio chemioimmuno vs 9,4% nel braccio standard con la chemioterapia. Anche la PFS è risultata superiore nel braccio con pembrolizumab (8 vs 5,1 mesi; HR 0,62; IC95% 0,52-0,74), con un tasso di risposte obiettive pari al 62,2% per la combinazione con pembrolizumab rispetto al 38,8% nel braccio placebo. In termini di tollerabilità, la combinazione ha avuto eventi avversi sovrapponibili rispetto al gruppo trattato con placebo: 74,5% di eventi avversi G3-5 per il gruppo trattato con pembrolizumab vs 70% del gruppo trattato con placebo (369-370). **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 immunocorrelati che sono stati più frequenti nel braccio di combinazione.
Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata **BASSA** per i seguenti motivi: partecipazione dello sponsor alla stesura del protocollo, all'analisi dei dati e alla stesura del manoscritto; selezione della popolazione arruolata (rischio di distorsione) e per mancata generalizzabilità dei risultati.
Qualità globale delle prove: BASSA
COI: nessun conflitto dichiarato

Quesito 35. Nei pazienti affetti da NSCLC 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 I linea a base ipilimumab in associazione a nivolumab e 2 cicli di chemioterapia a base di platino è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text, lo studio di fase III CheckMate 9LA è stato incluso nell'analisi.

Lo studio CheckMate 9LA, condotto da Paz-Ares et al. nel 2021, è uno studio multicentrico, randomizzato di fase III, condotto in aperto, volto a confrontare l'efficacia e il profilo di tossicità della combinazione di nivolumab (360 mg ogni 3 settimane), ipilimumab (1 mg/kg ogni 6 settimane) e 2 cicli di chemioterapia a base di platino, con la sola chemioterapia standard a base di platino (massimo 4 cicli seguiti da pemetrexed di mantenimento nell'istologia non-squamosa) come trattamento di I linea per i pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato, *EGFR/ALK*: wt, non selezionati per istotipo e PD-L1. L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza globale (OS) nella popolazione *intention-to-treat* (ITT). Gli endpoint secondari includevano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e il tasso di risposte obiettive (ORR). Complessivamente, 791 pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere la combinazione di chemio e immunoterapia (n=361) o sola chemioterapia a base di platino (n=358). La popolazione in studio era prevalentemente composta da donne (86,5%) con istologia non-squamosa (69%) ed espressione di PD-L1 >1% (60,5%) (371).

Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario, dimostrando la superiorità in termini di OS per la combinazione di chemio e immunoterapia rispetto alla sola chemioterapia. Con un follow-up mediano aggiornato di 30,7 mesi, l'OS mediana è stata di 15,8 mesi nel braccio sperimentale rispetto a 11 mesi nel braccio di controllo, con un HR di 0,72 (IC95% 0,61-0,86). La PFS mediana è stata di 6,7 mesi nel braccio sperimentale e 5 mesi nel braccio di controllo, con un HR di 0,68 (IC95% 0,57-0,82). La combinazione ha dimostrato efficacia anche nel sottogruppo di pazienti con lesioni encefaliche (371-372).

I risultati presentati nel 2023, con un aggiornamento a 4 anni e un follow-up di 47,9 mesi, hanno confermato il vantaggio in termini di sopravvivenza globale (OS), con il 21% dei pazienti trattati con nivolumab + ipilimumab e 2 cicli di chemioterapia vivo a 4 anni, rispetto al 16% dei pazienti trattati solo con chemioterapia.

Questo beneficio si è mantenuto anche negli endpoint secondari durante il follow-up esteso, indipendentemente dall'istologia e dall'espressione tumorale di PD-L1 (373).

Per quanto riguarda le tossicità, gli eventi avversi più comuni di grado 3-4 sono stati neutropenia (24 [7%] nel braccio sperimentale vs 32 [9%] nel braccio di controllo), anemia (21 [6%] vs 50 [14%]), diarrea (14 [4%] vs 2 [1%]), aumento delle lipasi (22 [6%] vs 3 [1%]) e astenia (3 [1%] vs 8 [2%]). Eventi avversi gravi si sono verificati in 106 (30%) pazienti nel braccio sperimentale e in 62 (18%) nel braccio di controllo, con una percentuale di morti tossiche simile nei due bracci (2%) (371).

Limiti: Performance bias.

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, ad eccezione degli eventi avversi immunocorrelati, che sono stati più frequenti nel braccio sperimentale di combinazione.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da NSCLC a istologia squamosa e non-squamosa in stadio avanzato, senza mutazioni attivanti l'*EGFR* o riarrangiamenti di *ALK*, con espressione di PD-L1 <50% e con buon performance status (0-1), un trattamento di I linea con ipilimumab in associazione a nivolumab e 2 cicli di chemioterapia a base di platino seguito da una terapia di mantenimento con nivolumab e ipilimumab, dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta (371)	**Forte a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 36. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato senza mutazioni attivanti di *EGFR* o riarrangiamenti di *ALK*/*ROS1*, con espressione di PD-L1 1-49% e con buon performance status (0-1), un trattamento di I linea a base di cemiplimab in associazione a chemioterapia a base di platino è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text, lo studio di fase III EMPOWER-Lung 3 è stato incluso nell'analisi.

Lo studio EMPOWER-Lung 3 è uno studio multicentrico, randomizzato di fase III, condotto in aperto, volto a confrontare l'efficacia e il profilo di tossicità della combinazione di cemiplimab (350 mg ogni 3 settimane) e chemioterapia a base di platino a scelta dello sperimentatore rispetto alla sola chemioterapia standard a base di platino (massimo 4 cicli seguiti da pemetrexed di mantenimento nell'istologia non-squamosa) come trattamento di I linea per i pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato, *EGFR/ALK/ROS1*: WT, non selezionati per istotipo e PD-L1. L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza globale (OS). Gli endpoint secondari includevano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e il tasso di risposte obiettive (ORR). Complessivamente, 466 pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere la combinazione di chemioterapia e immunoterapia (n=312) o la sola chemioterapia a base di platino (n=155). La popolazione in studio era prevalentemente composta da uomini (84%), fumatori (53%) con istologia non-squamosa (57%) ed espressione di PD-L1 $\geq$1% (70%) (374).

Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario, dimostrando la superiorità in termini di OS per la combinazione di chemio e immunoterapia rispetto alla sola chemioterapia: OS mediana di 21,9 mesi nel braccio sperimentale rispetto a 13 mesi nel braccio di controllo, con un HR di 0,71 (IC95% 0,53-0,93). La combinazione di chemio e immunoterapia ha determinato anche un incremento significativo del tasso di risposte obiettive (43,3% vs 22,7%; p <0,0001) e della PFS mediana, che è stata di 8,2 mesi nel braccio sperimentale e di 5 mesi nel braccio di controllo, con un HR di 0,56 (IC95% 0,44-0,70).

I risultati pubblicati nel 2023, con un follow-up aggiornato di 28,4 mesi, hanno confermato il vantaggio in termini sia di OS che di PFS, con il 42,7% dei pazienti trattati con cemiplimab + chemioterapia vivo a 2 anni,

rispetto al 27,3% dei pazienti trattati con sola chemioterapia. Tuttavia l'analisi di sottogruppo ha evidenziato l'assenza di un vantaggio statisticamente significativo in OS per i pazienti con PD-L1 <1% (HR: 0,74; IC95% 0,62-1,42) (375).

Per quanto riguarda le tossicità, gli eventi avversi più comuni di grado 3-4 nel braccio di chemioimmunoterapia sono stati anemia (10,8% nel braccio sperimentale vs 6,5% nel braccio di controllo) e neutropenia (6,4% vs 5,9%). Eventi avversi di grado severo si sono verificati nel 48,7% dei pazienti nel braccio sperimentale vs 32,7% nel braccio di controllo, con una percentuale di interruzioni del trattamento (6,1% vs 4,6%) e di morti tossiche (8,7% vs 9,2%) simile nei due bracci. Eventi avversi immunomediati sono stati identificati nel 19% dei pazienti trattati con la combinazione di immunochemioterapia, di cui solo il 3% di grado severo (375).

Limiti: Performance bias.

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, ad eccezione degli eventi avversi immunocorrelati, che sono stati più frequenti nel braccio sperimentale di combinazione.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da NSCLC a istologia squamosa e non-squamosa in stadio avanzato, senza mutazioni attivanti l'*EGFR* o riarrangiamenti di *ALK/ROS1*, con espressione di PD-L1 1-49% e con buon performance status (0-1), un trattamento di I linea con cemiplimab in associazione a chemioterapia a base di platino, dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta (374-375)	**Forte a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

7.3.2 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 l'OS rispetto alla best supportive care (BSC) (372).

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 (373). 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 pari a circa il 30-40% (vs 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 (376-381).

In merito al derivato del platino più efficace, la metanalisi pubblicata da Ardizzoni et al. nel 2007 ha dimostrato come l'utilizzo del cisplatino determini 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 (382). Infine, per quanto riguarda la durata ottimale della terapia di I linea, la metanalisi 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) (383).

Lo studio JMDB, pubblicato da Scagliotti et al. nel 2008, è un trial di fase III 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 (384). 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 3 settimane) o cisplatino/pemetrexed (cisplatino 75 mg/mq e.v. g. 1 e pemetrexed 500 mg/mq e.v. g. 1 ogni 3 settimane) per un massimo di 6 cicli o fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. L'endpoint primario era

l'OS. Nella popolazione generale, il trattamento con cisplatino/pemetrexed si è dimostrato non inferiore a cisplatino/gemcitabina in termini di OS (mediana 10,3 vs 10,3 mesi; HR 0,94; IC95% 0,84-1,05, con il limite superiore dell'intervallo di confidenza al di sotto di 1176 che costituiva il limite stabilito per la non-inferiorità) e PFS (mediana 4,8 vs 5,1 mesi; HR 1,04; IC95% 0,94-1,15), con RR simile nei due bracci (30,6% vs 28,2%). Un'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 vs 10,4 mesi; HR 0,81; IC95% 0,70-0,94; p=0,005) ed una minore efficacia nell'istologia squamosa (OS mediana 9,4 vs 10,8 mesi; HR 1,23; IC95% 1-1,51; 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% vs 27%; anemia: 6% vs 10%; trombocitopenia: 4% vs 13%; p <0,001) e di alopecia (qualsiasi grado 12% vs 21%; p=0,002), mentre vi è stata una maggiore incidenza di nausea di grado 3-4 (7% vs 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 37 GRADE. Nei pazienti affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa in stadio localmente avanzato o metastatico, con controindicazioni assolute o relative a un trattamento immunoterapico di I linea, in risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di chemioterapia con derivato del platino e pemetrexed, una terapia di mantenimento con pemetrexed è raccomandata (rispetto alla sola osservazione)?
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con controindicazioni assolute o relative a un trattamento immunoterapico di I linea, che abbiano completato il trattamento chemioterapico di I 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: CONDIZIONATA A FAVORE
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: Lo studio PARAMOUNT, pubblicato da Paz-Ares et al. nel 2012, è un trial di fase III randomizzato in doppio cieco, multicentrico, su pazienti affetti da NSCLC in fase avanzata (stadio IIIB/IV) (385). Lo studio prevedeva 2 fasi: una fase non randomizzata (fase di induzione) in cui 939 pazienti non pre-trattati per malattia avanzata sono stati sottoposti a terapia di I linea con cisplatino/pemetrexed (cisplatino 75 mg/mq e.v. g. 1 e pemetrexed 500 mg/mq e.v. g. 1 ogni 3

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 3 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 vs 2,8 mesi; HR 0,62; IC95% 0,49-0,79; p <0,0001) e tale vantaggio è stato confermato anche da un comitato di revisione radiologica indipendente (3,9 vs 2,6 mesi; HR 0,64; IC95% 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 vs 11 mesi; HR 0,78; IC95% 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; IC95% 0,59-1,11) che per quelli che avevano ottenuto una stabilità di malattia (HR 0,76; IC95% 0,57-1,01) (386). 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 a 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.
Qualità delle prove 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 della raccomandazione vedi Appendice 1.

Il ruolo dell'aggiunta dell'anticorpo anti-VEGF bevacizumab alla chemioterapia di I linea del NSCLC avanzato è stato indagato in studi di fase III esclusivamente nell'istologia non-squamosa, in quanto in uno studio di fase II era stato osservato un eccesso di tossicità in termini di emorragia polmonare nei pazienti con NSCLC ad istologia squamosa (387).

Lo studio E4599, pubblicato da Sandler et al. nel 2006, è un trial di fase III 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 (388). 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 3 settimane) fino ad un massimo di 6 cicli, associati o meno a bevacizumab (15 mg/mq e.v. g. 1 ogni 3 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 vs 10,3 mesi; HR 0,79; IC95% 0,67-0,92; p=0,003), di PFS (mediana: 6,2 vs 4,5 mesi; HR 0,66; IC95% 0,57-0,77; p <0,0001) e di RR (35% vs 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, iponatriemia, rash e cefalea); in particolare, nel braccio del bevacizumab vi sono state 15 morti correlate 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 III 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) (389). 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 3 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 3 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 vs 6,1 mesi; HR 0,82; IC95% 0,68-0,98; p=0,03) che in quello a basse dosi (PFS mediana: 6,7 vs 6,1 mesi; HR 0,75; IC95% 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) (390). 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 metanalisi 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 (391-392).

7.4 Linee successive di trattamento

Nella II linea di trattamento del NSCLC avanzato, docetaxel si è dimostrato superiore in termini di OS alla BSC o ad altri agenti chemioterapici quali ifosfamide o vinorelbina (393-394).

Sebbene pemetrexed si sia dimostrato non inferiore a docetaxel in uno studio randomizzato di fase III, il frequente utilizzo di pemetrexed nella I linea o nella terapia di mantenimento del NSCLC ad istologia non-squamosa ne limita il ruolo in seconda linea (395).

Un ulteriore agente che si è dimostrato efficace nella terapia di II e III linea del NSCLC avanzato è erlotinib che, in uno studio randomizzato di fase III, 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 (396).

Tuttavia, 2 studi randomizzati di confronto tra erlotinib e docetaxel in II linea in pazienti wild-type per *EGFR*, lo studio italiano "TAILOR" e lo studio giapponese "DELTA", nonché una metanalisi basata su dati estratti dalla letteratura, hanno dimostrato la superiorità di docetaxel rispetto a erlotinib in termini di PFS (HR 0,72; IC 0,50-1,06), ma anche di OS (HR 0,78; IC 0,54-1,12) (397-399). Sulla base di questi dati docetaxel è stato pertanto a lungo considerato (ed è) uno standard nella II linea di trattamento dei pazienti con NSCLC.

Quesito 38 GRADE. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico in progressione dopo una I linea di chemioterapia che non avessero ricevuto immunoterapia, un trattamento con nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab è raccomandato rispetto a una chemioterapia di II linea?
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato in progressione a una I linea di chemioterapia, un'immunoterapia con nivolumab, atezolizumab o pembrolizumab (quest'ultimo solo in caso di PD-L1 ≥1%) dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione rispetto a una chemioterapia di II linea.
Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: Diversi studi randomizzati di fase III hanno confrontato l'immunoterapia con la chemioterapia nel trattamento di II 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 e nello studio POPLAR in entrambi indipendentemente dal tipo istologico e da PD-L1 (400-407).

Lo studio CheckMate 017, pubblicato da Brahmer et al. nel 2015, è un trial di fase III 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 I linea di chemioterapia basata su derivato del platino (400). 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 dell'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 vs 6 mesi; HR 0,59; IC95% 0,44-0,71; p <0,001), PFS (mediana: 3,5 vs 2,8 mesi; HR 0,62; IC95% 0,47-0,81; p <0,001) e RR (20% vs 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% vs 86%), di grado 3-4 (7% vs 55%) e di grado 5 (0% *vs* 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 vs 0% con docetaxel), diarrea (8% vs 20%), polmonite (5% vs 0%), aumento della creatinina (3% vs 2%) e rash (4% vs 6%). In questo studio è stata valutata retrospettivamente l'espressione di PD-L1 (mediante immunoistochimica 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 un'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 III 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* (401). 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). L'endpoint primario dello studio era la OS. Al momento dell'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 vs 9,4 mesi; HR 0,73; IC95% 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 vs 9,4 mesi; HR 0,72; IC95% 0,60-0,88; p <0,001), ed è stato coerente in tutti i sottogruppi pre-specificati ad eccezione dei pazienti trattati in III 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% vs 12%, p=0,02), ma non sono state osservate significative differenze in PFS (mediana 2,3 mesi per nivolumab vs 4,2 mesi per docetaxel; HR 0,92; IC95% 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% vs 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 vs 3% per docetaxel), prurito (8% vs 1%), eritema (1% vs 4%), diarrea (8% vs 23%), ipotiroidismo (7% vs 0%), incremento delle ALT (3% vs 1%) e delle AST (3% vs 1%), reazioni infusionali (3% vs 1%) e polmonite (3% vs <1%). Anche in questo studio è stata valutata retrospettivamente l'espressione di PD-L1 (mediante immunoistochimica 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 endpoint di efficacia, osservata con tutti i cut-off di espressione pre-specificati (≥1%, ≥5%, ≥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 ≥1%, ≥5% e ≥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 un'analisi *post-hoc* suggeriscono inoltre che il maggior beneficio del nivolumab è per i pazienti con espressione di PD-L1 ≥50% (HR 0,32), ma tali dati devono essere interpretati con cautela, dal momento che si trattava di un'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 5 anni degli studi CheckMate 017 e 057: nivolumab si è confermato superiore a docetaxel nella popolazione congiunta (OS mediana 11,1 vs 8,1 mesi; HR 0,68; IC95% 0,59-0,78). Il tasso di OS a 5 anni era del 13,4% con nivolumab vs 2,6% con docetaxel. Il buon profilo di tollerabilità di nivolumab è stato confermato (402).
Lo studio KEYNOTE-010, pubblicato da Herbst et al. nel 2016, è un trial di fase II/III randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 1034 pazienti con performance status di 0-1, affetti da NSCLC avanzato con espressione di PD-L1 ≥1% (valutata centralmente mediante immunoistochimica con anticorpo 22C3), ed in progressione di malattia dopo almeno una I linea di trattamento con doppietta di chemioterapia a base di platino (inclusa un'appropriata terapia con inibitore tirosino-chinasico per i pazienti con mutazione di *EGFR* o riarrangiamento di *ALK*) (403). Il 30% circa dei pazienti incluso nello

studio aveva ricevuto 2 o più linee precedenti di trattamento. I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere pembrolizumab 2 mg/kg ogni 3 settimane, pembrolizumab 10 mg/kg ogni 3 settimane, o docetaxel 75 mg/mq ogni 3 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 ≥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; IC95% 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; IC95% 0,49-0,75; p <0,0001) che nella popolazione di pazienti con PD-L1 ≥50% (14,9 mesi per pembrolizumab 2 mg/kg vs 8,2 mesi per docetaxel; HR 0,54; IC95% 0,38-0,77; p=0,0002; 17,3 mesi per pembrolizumab a 10 mg/kg vs 8,2 mesi per docetaxel; HR 0,50; IC95% 0,36-0,70; p <0,0001), mentre non sono state osservate differenze significative tra i due bracci di pazienti trattati con pembrolizumab. Un'analisi di sottogruppo esploratoria *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 ≥50% hanno ottenuto una OS mediana di 16,9 mesi (IC95% 12,3-21,4) con pembrolizumab verso 8,2 mesi (IC95% 6,4-9,8) con docetaxel (HR 0,53; IC95% 0,42-0,66; p <0,00001); pazienti con TPS ≥1% hanno pure ottenuto un beneficio significativo (HR 0,69; IC95% 0,60-0,80; p <0,00001) (404).
La PFS mediana è stata significativamente maggiore per pembrolizumab rispetto a docetaxel nella popolazione di pazienti con PD-L1 ≥50% (5 mesi per pembrolizumab 2 mg/kg vs 4,1 mesi per docetaxel; HR 0,59; IC95% 0,44-0,78; p=0,0001; 5,2 mesi per pembrolizumab a 10 mg/kg vs 4,1 mesi per docetaxel; HR 0,59; IC95% 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 vs 4 mesi per docetaxel; HR 0,88; IC95% 0,74-1,05; p=0,0001; 4 mesi per pembrolizumab a 10 mg/kg vs 4 mesi per docetaxel; HR 0,79; IC95% 0,66-0,94; p=0,004). In termini di RR, pembrolizumab si è dimostrato superiore a docetaxel sia nella popolazione generale (18% vs 18% vs 9% per rispettivamente pembrolizumab a 2 mg/kg, 10 mg/kg e docetaxel) che nella popolazione con PD-L1 ≥50% (30% vs 29% vs 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 immunocorrelati 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 l'immunoterapia in II 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 II linea al pembrolizumab.
Lo studio POPLAR, pubblicato da Fehrenbacher et al. nel 2016, è uno studio di fase II randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 287 pazienti affetti da NSCLC, in stadio IIIB o IV, precedentemente trattati con 1 o 2 linee di chemioterapia e con performance status di 0-1 (405).
I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere atezolizumab (1200 mg e.v.) o docetaxel (75 mg/mq), ogni 3 settimane. Endpoint primari dello studio erano la OS (*intention-to-treat*, ITT) in tutta la popolazione e nei sottogruppi di espressione PD-L1 (calcolato come percentuale di cellule tumorali e cellule immunitarie infiltranti che esprimono PD-L1: cellule tumorali TC3 ≥50%, TC2 ≥5% e <50%, TC1 ≥1% e <5%, e TC0 <1%; cellule immunitarie infiltranti: IC3 ≥10%, IC2 ≥5% e <10%, IC1 ≥1% e <5%, e IC0 <1%) analizzato centralmente mediante l'anticorpo Ventana SP142.
La OS mediana è stata significativamente maggiore per atezolizumab rispetto a docetaxel nella popolazione ITT (12,6 vs 9,7 mesi; HR 0,73; IC95% 0,53-0,99; p=0,04). Il beneficio in OS aumenta nei sottogruppi di espressione di PD-L1 all'aumentare del livello di espressione: nei sottogruppi TC2/3 o IC2/3 (HR 0,54; IC95% 0,33-0,89; p=0,014) e TC1/2/3 o IC1/2/3 (HR 0,59; IC95% 0,40-0,85; p=0,005) il beneficio era significativo per atezolizumab rispetto a docetaxel; nei pazienti con stato TC0 e IC0 non c'era differenza di beneficio.
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 0,60; IC95% 0,31-1,16).

Anche in termini di RR non vi erano differenze tra i due bracci nella ITT (15% per atezolizumab vs 15% 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 (38% vs 13%).
Atezolizumab è risultato meglio tollerato di docetaxel, con una minore incidenza di eventi avversi di grado 3-4 correlati al trattamento (40% vs 53%). Nel braccio di atezolizumab gli eventi avversi di grado 3 più frequentemente riportati sono stati polmonite (2%) e aumento delle transaminasi epatiche (2%).
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.
Lo studio OAK, pubblicato da Rittmeyer et al. nel 2017, è uno studio di fase III randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 1225 pazienti affetti da NSCLC, in stadio IIIB o IV, precedentemente trattati con 1 o 2 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 (406).
I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere atezolizumab (1200 mg e.v.) o docetaxel (75 mg/mq), ogni 3 settimane. Endpoint co-primari dello studio erano la OS in tutta la popolazione (*intention-to-treat*, ITT) e nella popolazione PD-L1 positiva (≥1% delle cellule tumorale, TC1/2/3 o ≥1% delle cellule dell'infiltrato immunitario, IC1/2/3). 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, nella popolazione ITT (13,8 vs 9,6 mesi; HR 0,73; IC95% 0,62-0,87; p=0,0003), nella popolazione PD-L1 positiva (n=463; 15,7 vs 10,3 mesi; HR 0,74; IC95% 0,58-0,93; p=0,0102), e 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 vs 8,9 mesi; HR 0,75; IC95% 0,59-0,96; p=0,0215). Nei pazienti con alta espressione di PD-L1 (≥50% delle cellule tumorali, TC3 o ≥10% delle cellule dell'infiltrato infiammatorio, IC3) il vantaggio è anche maggiormente rilevante (n=137; 20,5 vs 8,9 mesi; HR 0,41; IC95% 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; IC95% 0,54-0,98) e non-squamosa (n=628; HR 0,73; IC95% 0,60-0,89), i pazienti non fumatori (n=156; HR 0,71; IC95% 0,47-1,08) ed i pazienti con metastasi cerebrali (n=85; HR 0,54; IC95% 0,31-0,94), ad eccezione dei pazienti con mutazione di *EGFR* (HR 1,24; IC95% 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; IC95% 0,43-0,91). In termini di RR non vi erano significative differenze tra i due bracci nella ITT (18% per atezolizumab vs 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% vs 8%).
Anche con un follow-up di 26 mesi il beneficio in sopravvivenza si è mantenuto in tutti i sottogruppi (407).
Atezolizumab è risultato meglio tollerato di docetaxel, con una minore incidenza di eventi avversi di grado 3-4 correlati al trattamento (15% vs 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 immunocorrelati 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 2 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 e.v. ogni 3 settimane) è approvato per il trattamento del NSCLC avanzato con espressione di PD-L1 ≥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 e.v. ogni 3 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 check-point 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.

Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata **MODERATA** per i seguenti motivi: il limite principale 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 della raccomandazione vedi Appendice 1.

Quesito 39. Nei pazienti affetti da NSCLC ad istologia adenocarcinoma in stadio localmente avanzato o metastatico, in progressione di malattia dopo una I linea di chemioterapia, l'associazione di nintedanib e docetaxel è raccomandata rispetto al docetaxel da solo?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

L'aggiunta del nintedanib, farmaco orale inibitore delle angiochinasi (VEGFR1-3, FGFR1-3, PDGFR-α e PDGFR-β), RET, FLT3 e Src, alla chemioterapia di II linea con docetaxel, è stata valutata nello studio LUME-Lung 1 (408).

Lo studio LUME-Lung 1, pubblicato da Reck et al. nel 2014, è un trial di fase III 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 3 settimane + 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 l'OS, valutata mediante un'analisi gerarchica pre-specificata secondo il seguente ordine: 1) nei pazienti con adenocarcinoma in progressione entro 9 mesi dall'inizio della I 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 + nintedanib vs 2,7 mesi nel braccio di docetaxel + placebo (HR 0,79; IC95% 0,68-0,92; p=0,0019); il vantaggio in PFS è stato osservato indipendentemente dall'istologia (HR nell'istologia adenocarcinoma: 0,77; HR nell'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 I linea (10,9 vs 7,9 mesi; HR 0,75; IC95% 0,60-0,92; p=0,0073) e per tutti i pazienti con adenocarcinoma (12,6 vs 10,3 mesi; HR 0,83; IC95% 0,70-0,99), ma non nella popolazione totale comprendente tutte le istologie (10,1 vs 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% vs 21,8%; grado ≥3: 6,6% vs 2,2%), incremento delle transaminasi (ALT, tutti i gradi: 26,8% vs 8,4%; grado ≥3: 7,8% vs 0,9%; AST, tutti i gradi: 22,5% vs 6,6%; grado ≥3: 3,4% vs 0,5%), nausea (tutti i gradi: 24,2% vs 18%; grado ≥3: 0,8% vs 0,9%) e riduzione dell'appetito (tutti i gradi: 22,2% vs 15,6%; grado ≥3 1,4% vs 1,2%). Non vi sono state differenze significative tra i due bracci in termini di qualità della vita (409).

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 I 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 (410). 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 6 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 LUME-Lung 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 vs 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 vs 9,62 mesi per, rispettivamente, le schedule trisettimanale e settimanale (HR 0,88; IC95% 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 3 mesi dalla fine della chemioterapia di I linea e pazienti in progressione dopo 3 mesi dalla fine della chemioterapia di I 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 II 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 ≥1%), avendo questi 3 farmaci dimostrato, in studi randomizzati di fase III, 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 II 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 dell'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 l'OS; inoltre, personale dello sponsor è stato coinvolto nella stesura del protocollo, nonché nell'analisi e nell'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 I linea.

Qualità globale delle prove	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 presa in considerazione, soprattutto per i pazienti con malattia in progressione entro i 9 mesi dall'inizio della terapia di I linea (408-409)	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

7.5 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 (411-412).

Per quanto riguarda l'utilizzo di doppiette contenenti derivati del platino, lo studio IFCT-0501, trial francese di fase III randomizzato, ha arruolato 451 pazienti anziani (età 70-89 anni) con NSCLC avanzato e performance status di 0-2 (413). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere carboplatino (AUC 6 e.v. g. 1 ogni 4 settimane) + paclitaxel (90 mg/mq e.v. gg. 1, 8, 15 ogni 4 settimane) o una mono-chemioterapia con vinorelbina o gemcitabina. In questo studio è stato osservato un significativo incremento della OS in favore della doppietta (mediana: 10,3 vs 6,2 mesi; HR 0,64; IC95% 0,52-0,78; p <0,0001), al costo di una maggiore tossicità, soprattutto in termini di neutropenia febbrile (qualsiasi grado: 9,4% vs 4%) e morti tossiche (4,4% vs 1,3%).

Una metanalisi della Cochrane del 2015 ha valutato 51 trial su popolazione anziana e ha confrontato il trattamento mono-chemioterapico con platino verso non-platino (7 trial) e il trattamento poli-chemioterapico con platino verso non-platino (44 trial) (414). In questa metanalisi non è stata osservata una significativa differenza in termini di OS per la mono-chemioterapia con platino verso non-platino (HR 0,92; IC95% 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; IC95% 0,69-0,85), con un incremento della tossicità (principalmente anemia, piastrinopenia, fatigue e neuropatia periferica). Un'analisi esploratoria nell'ambito di questa metanalisi 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; IC95% 0,77-1,08), rispetto alla mono-chemioterapia.

Un'analisi congiunta degli studi di fase III randomizzati MILES-3 e MILES-4, pubblicata da Gridelli et al. nel 2018, ha valutato l'aggiunta del cisplatino ad una mono-chemioterapia di I linea in pazienti affetti da NSCLC avanzato, con età ≥70 anni e con performance status di 0-1 (415). 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 3 settimane) o gemcitabina da sola (1200 mg/mq e.v. gg. 1, 8 ogni 3 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 3 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% vs 8,5%; p=0,02) e PFS (mediana 4,6 vs 3 mesi; HR 0,76; IC95% 0,63-0,92; p=0,005) ma non di OS (9,6 vs 7,5 mesi; HR 0,86; IC95% 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 (416). Si tratta di uno studio di fase II 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. 1 e paclitaxel 200 mg/mq g. 1 ogni 3 settimane) o cisplatino/gemcitabina (cisplatino 60 mg/mq g. 1 e gemcitabina 1000 mg/mq gg. 1, 8 ogni 3 settimane), ottenendo risultati sovrapponibili in termini di efficacia nei due bracci (RR 25% vs 23%; TTP 4,2 vs 4,8 mesi; OS 6,2 vs 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 vs mono-chemioterapia nel trattamento di I 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 (417).

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 prevalentemente 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 (418-420).

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.

8. 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 locoregionali 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.

8.1 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 (421-422). 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 40. Nei pazienti affetti da SCLC in stadio limitato e in buone condizioni generali, il trattamento chemio-radioterapico è raccomandato?

Dei 98 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 4 record sono stati recuperati in full-text e inclusi (3 metanalisi e 1 RCT).

L'impatto del trattamento radioterapico sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da tumori polmonari a piccole cellule (SCLC) con malattia in stadio limitato è stato analizzato nella metanalisi di Pignon et al. (423), 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 su 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 3 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 3 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 trial erano deceduti.

La metanalisi di Pignon et al. 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 antiblastica 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 metanalisi di Warde et al. (424) rappresenta un riferimento in questo setting, mostrando risultati simili. Questa revisione, in cui sono stati inclusi 11 trial (1911 pazienti), di cui solo 1 era stato escluso dalla metanalisi di Pignon et al., 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 2 anni è 1,53 (IC95% 1,30-1,76; p <0,001). L'aggiunta del trattamento radiante alla chemioterapia migliora la sopravvivenza a 2 anni del 5,4% (IC95% 1,1-9,7).

La metanalisi 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 (IC95% 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% (IC95% 0,6-3) rispetto alla sola chemioterapia.

Entrambe le metanalisi 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% vs 16%; p=0,04) (425). 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 Gy in 30 frazioni BID (3 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 antiblastica prevedeva la somministrazione trisettimanale di cisplatino 60 mg/mq (g. 1) ed etoposide 120 mg/mq (gg. 1-3) per 4 cicli, in associazione alla radioterapia in 1 o 2 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% vs 16%) e ridotto il rischio di progressione locale (36% vs 52%; p=0,06). La tossicità acuta più rilevante è stata l'esofagite G3, significativamente più frequente nei pazienti trattati con iperfrazionamento (27% vs 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 '80, 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 2 e 5 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 (426). Il trattamento antiblastico 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 vs 25 mesi, rispettivamente; HR 1,18; IC95% 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% vs 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 et al. (425). 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 Ruysscher et al. (427) è di riferimento in questo setting. Questa revisione, in cui sono stati inclusi 7 trial, di cui solo 2 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 2 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% vs 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 altro studio ha inoltre posto l'attenzione sul ruolo delle comorbidità nell'influenzare l'outcome e la tollerabilità al trattamento chemio-radioterapico concomitante in 157 pazienti affetti da SCLC con malattia in stadio limitato (428). 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 comorbidità 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 (423-426)	**Forte a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 41. Nei pazienti affetti da SCLC in stadio limitato e in risposta dopo chemio-radioterapia, un'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) è raccomandata?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text 4 studi sono stati inclusi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

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 metanalisi 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; IC95% 0,38-0,55; p <0,001) che un significativo prolungamento della sopravvivenza globale (HR 0,81; IC95% 0,67-0,99; p <0,001) per i pazienti sottoposti a PCI. L'analisi della sopravvivenza si caratterizza tuttavia per un'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, che comprende sia i pazienti in stadio limitato che esteso. 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; IC95% 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; IC95% 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; IC95% 0,57-0,85) (429). 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 (430). Successivamente sono stati riportati i dati di valutazione delle tossicità neurologiche e di qualità di vita a medio e lungo termine dello stesso studio (431). I risultati a 3 anni non evidenziano differenze significative tra i due gruppi di pazienti trattati con dosi diverse di PCI in nessuno dei 17 item 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.

Più recentemente sono stati riportati i risultati di 2 studi che hanno indagato il ruolo della radioterapia profilattica con la tecnica del risparmio dell'ippocampo a confronto con il trattamento convenzionale. Infatti, sulla base dello studio randomizzato di fase III (432) condotto su 518 pazienti affetti da metastasi cerebrali che ha comparato la radioterapia encefalica standard (WBRT) associata a memantina e la radioterapia con risparmio dell'ippocampo (HA-WBRT) associata a memantina e che ha dimostrato netta riduzione del deterioramento cognitivo della tecnica HA-WBRT, sono stati condotti 2 studi randomizzati nei pazienti candidati a radioterapia profilattica cerebrale (PCI). I due lavori randomizzati ad oggi disponibili (433-434)

riportano risultati contrastanti. Mentre nel lavoro dei colleghi olandesi non vengono riportate differenze dello stato cognitivo a 4 mesi (obiettivo primario dello studio), lo studio PREMER dei colleghi spagnoli afferma che il risparmio dell'ippocampo si associa ad una miglior presenvazione delle funzioni cognitive a 3, 6 e 24 mesi nell'aggiornamento dell'ASCO 2021. I due studi hanno molte similitudini: utilizzano dosi di 25 Gy in 10 frazioni, riportano lo stesso tasso di metastasi cerebrali (16-20%) con OS simile e nessun aumento delle recidive nell'area ippocampale (0-3,3%). Tuttavia i due trial utilizzano strumenti diversi per valutare le capacità neurocognitive e il protocollo di imaging con RM e le visite di follow-up non sono sovrapponibili (3 e 12 mesi per la valutazione precoce e tardiva rispettivamente nel trial olandese e 4 e 24 mesi nel trial spagnolo). Differenze nelle distribuzioni di dose e anche obiettivi troppo ambiziosi potrebbero essere aspetti da sottolineare per giustificare i risultati contrastanti e si attendono per una miglior definizione del ruolo del risparmio dell'ippocampo i dati dello studio attualmente in corso NRG CC003 (ClinicalTrials.gov: NCT02635009) disegnato con una revisione centralizzata della contornazione dell'ippocampo e della distribuzione di dose, al fine di ottimizzare l'uniformità e la qualità dei piani di trattamento.

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

Bilancio beneficio/danno: A favore dell'irradiazione profilattica dell'encefalo.

Qualità globale delle prove	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 (430, 432-434)	**Forte a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

8.2 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 42 GRADE. Nei pazienti affetti da tumore del polmone a piccole cellule in stadio esteso, un trattamento di I linea a base di carboplatino, 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?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da tumore del polmone a piccole cellule in stadio esteso, un trattamento di I 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: FORTE A FAVORE

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 vs 10,3 mesi; HR 0,70; IC95% 0,54-0,91; p=0,007) nella popolazione *intention-to-treat* (ITT), e della PFS (5,2 vs 4,3 mesi; HR 0,77; IC95% 0,62-0,96; p=0,02) (435). L'incidenza di eventi avversi, inclusi quelli di grado 3 e 4 e severi, è risultata complessivamente equilibrata tra i due bracci di trattamento sia nella fase di induzione che di mantenimento, compatibile 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 (436).
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 I linea nel tumore polmonare a piccole cellule in stadio esteso.
A un successivo update con follow-up mediano per l'OS di 22,9 mesi il vantaggio di sopravvivenza nel gruppo di pazienti trattati con la chemio-immunoterapia e il profilo di safety vengono mantenuti. Tale beneficio è stato osservato nella maggior parte dei sottogruppi ed è indipendente dall'espressione del PD-L1 e dai livelli di bTMB (437).
In un'analisi presentata al WCLC 2020 sono stati riportati i dati relativi al vantaggio di sopravvivenza nella fase di mantenimento tra i pazienti che hanno ricevuto atezolizumab e chemioterapia, con una sopravvivenza mediana pari a 15,7 vs 11,3 mesi (HR 0,59; IC95% 0,43-0,81) e una PFS mediana, rispettivamente di 5,5 vs 4,5 mesi (HR 0,64; IC95% 0,50-0,82).

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

Qualità delle prove
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 della raccomandazione vedi Appendice 1.

Quesito 43 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 durvalumab, seguito da una terapia di mantenimento con durvalumab, in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, è raccomandato rispetto a una chemioterapia a base di platino?
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da tumore del polmone a piccole cellule in stadio esteso, un trattamento di I linea a base di platino, etoposide e durvalumab, seguito da una terapia di mantenimento con durvalumab 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: FORTE A FAVORE
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: Lo studio di fase III CASPIAN è un trial randomizzato in doppio cieco, multicentrico, che ha incluso 805 pazienti con performance status 0-1, affetti da carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso. Si tratta di uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato di fase III, che prevedeva 3 bracci di trattamento e ha confrontato la combinazione antiblastica 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 vs 10,3 mesi; HR 0,73; IC95% 0,59-0,91; p=0,0047) (438). L'aggiornamento dello studio, recentemente pubblicato, con un follow-up mediano superiore ai 2 anni, ha confermato un beneficio in termini di sopravvivenza in favore del braccio chemioterapia-durvalumab (12,9 vs 10,5 mesi), mantenendo una riduzione del 25% del rischio di morte rispetto alla sola chemioterapia (HR 0,75; IC95% 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 vs 10,5 mesi; HR 0,82; IC95% 0,68-1,00; p=0,045) (439). Al congresso ESMO 2021 sono stati presentati i dati aggiornati relativi alla sopravvivenza ad un follow-up superiore ai 3 anni. L'associazione del durvalumab alla chemioterapia continua a dimostrare una riduzione del rischio di morte rispetto alla sola chemioterapia (HR 0,71; IC95% 0,60-0,86; p=0,0003). La sopravvivenza globale mediana aggiornata è risultata pari a 12,9 vs 10,5 mesi per la sola chemioterapia; a 24 mesi il 22,9% dei pazienti trattati con durvalumab e chemioterapia vs il 13,9% dei pazienti nel braccio di controllo era vivo e a 36 mesi il 17,6% vs il 5,8% dei pazienti, rispettivamente. I benefici in termini di sopravvivenza sono stati coerenti in tutti i sottogruppi e in linea con le analisi precedenti (440). L'incidenza di eventi avversi è stata del 32,5% nel braccio chemioterapia-durvalumab e del 36,5% nel gruppo di controllo; anche gli eventi avversi severi che causano la morte erano simili nei due gruppi (5,3% vs 6%). **Bilancio complessivo beneficio/danno:** Nel complesso i dati relativi all'efficacia, alla safety e alla qualità di vita dimostrano un profilo rischio-beneficio favorevole per la combinazione di durvalumab con la chemioterapia a base di platino-etoposide in questo setting.
Qualità delle prove 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 della raccomandazione vedi Appendice 1.

Quesito 44. Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa e controindicazione all'immunoterapia, un trattamento sistemico di I linea con platino/etoposide è raccomandato?

Dei 140 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 14 record sono stati recuperati in full-text. Di questi, 6 sono stati esclusi per i seguenti motivi: 4 pubblicati come abstract, 2 con criteri di inclusione ed esclusione non sovrapponibili. Sono stati inclusi 8 studi.

Diversi schemi terapeutici sono risultati attivi nel trattamento di I 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 I 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 metanalisi di riferimento in questo setting è quella di Pujol et al. (441), 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 6 mesi e a 1 anno, riportando un OR di 0,87 (IC95% 0,75-0,98; p=0,03) e 0,80 (IC95% 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 '80 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 dall'aggiunta o meno dell'etoposide nei regimi con o senza cisplatino, confermando la riduzione del rischio di morte a 6 mesi e a 1 anno nel gruppo di pazienti trattati con regimi contenenti cisplatino.

Una metanalisi 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 (442). 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 metanalisi 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 metanalisi Cochrane del 2015 (443), 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 sottoanalisi in base allo stadio di malattia. In 18 studi venivano riportati dati relativi alla malattia estesa; 16 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 4 trial riportavano la valutazione della qualità di vita, ma essendo state utilizzate diverse metodologie nei vari studi questo endpoint non è stato incluso nell'analisi.

Nella sottoanalisi 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; IC95% 1,02-1,17).

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 metanalisi 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 (444), che ha incluso 7 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 un'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 (445), che riportava un significativo incremento della sopravvivenza mediana (12,8 vs 9,4 mesi) e della sopravvivenza a 2 anni a favore della combinazione cisplatino-irinotecan, non confermato successivamente in due ampi studi condotti negli Stati Uniti (446-447). 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 et al. (448), includendo 12 trial randomizzati con 7 diversi regimi (irinotecan-cisplatino, carboplatino-etoposide, carboplatino-gemcitabina, etoposide-cisplatino-epirubicina-ciclofosfamide, etoposide-cisplatino-paclitaxel, topotecan-cisplatino, cisplatino-etoposide-ifosfamide). Dalla metanalisi 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; IC95% 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 metanalisi sui dati individuali dei pazienti rappresenterebbe lo strumento più idoneo, che tuttavia non è sempre eseguibile. Inoltre, tra gli studi

vi è un'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 (449).

Bilancio beneficio/danno: A favore di un trattamento sistemico di I linea con platino/etoposide.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa un trattamento sistemico di I linea con platino/etoposide dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (441-442, 444-449)	**Forte a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 45 GRADE. Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa e in risposta dopo chemioterapia, l'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) è raccomandate?
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 di prima scelta.
Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: 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 (450) 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 1 anno del 27,1% nel gruppo PCI vs 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 (451). 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 richiesta 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 (452). Diverse metanalisi sono state condotte e pubblicate per chiarire il controverso ruolo della PCI nella malattia estesa. Nella metanalisi di Ge et al. del 2018 (453) 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; IC95% 0,47-0,69; p <0,001) e di tempo alla comparsa di metastasi cerebrali (HR 0,47; IC95% 0,33-0,69; p <0,01). 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 (2,86-8,44).
Qualità delle prove 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 della raccomandazione vedi Appendice 1.

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 (454-455). 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 2 anni che della sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi, anche se l'obiettivo primario era la sopravvivenza a 1 anno, che non è migliorata in modo significativo (456).

Quesito 46. Nei pazienti affetti da SCLC in progressione a una I linea di chemioterapia, un trattamento con topotecan è raccomandabile rispetto alla sola osservazione e ad altre terapie?

Su 84 record ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 9 record sono stati recuperati in full-text. Di questi, 5 sono stati esclusi per i seguenti motivi: 2 abstract, 3 nessun outcome d'interesse. Sono stati inclusi 4 studi.

I fattori predittivi di risposta al trattamento di II linea sono rappresentati dal tempo di comparsa della recidiva dal termine del trattamento di I 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 II linea a base di topotecano in pazienti affetti da SCLC recidivati dopo una chemioterapia di I linea.

Lo studio pubblicato da von Pawel et al. (457), 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/mq/die per 5 giorni, ogni 3 settimane) con la combinazione ciclofosfamide, adriamicina e vincristina (CAV). Venivano arruolati i pazienti progrediti alla I 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% (IC95% 16,2-32,4) vs 18,3% (IC95% 10,8-25,7) nel confronto topotecano vs CAV (p=0,285). Anche le differenze osservate in termini di tempo mediano alla progressione (13,3 vs 12,3 settimane, rispettivamente; p=0,552) e sopravvivenza globale (25 vs 24,7 settimane, rispettivamente; p=0,795), sono risultate 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% vs 51,4% (p <0,001); piastrinopenia 9,8% vs 1,4% (p <0,001); anemia 17,7% vs 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. (458), ha confrontato il topotecano (somministrazione orale 2,3 mg/mq/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 (IC95% 18,3-31,6) vs 13,9 settimane (IC95% 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% vs 12%; sepsi 4% vs 1%; vomito 3% vs 0, diarrea 6% vs 0, dispnea 3% vs 9%, dolore 3% vs 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. (459) hanno confrontato le 2 diverse modalità di somministrazione del topotecano, i.v. vs orale, in 309 pazienti con SCLC, che avevano ottenuto una risposta completa o parziale ad una I 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 e.v., con un tasso di risposte obiettive del 18,3% vs 21,9% rispettivamente. Inoltre, la somministrazione orale è stata associata a una maggiore incidenza di tossicità ematologica di grado 4 (neutropenia 47% vs 64%, piastrinopenia 29% vs 18%, anemia 23% *vs* 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. (460) hanno confrontato il trattamento con amrubicina vs topotecano in 605 pazienti affetti da SCLC sensibili o refrattari al trattamento di I 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 vs 7,8 mesi; HR: 0,880; IC95% 0,733-1,057; p=0,170; PFS: 4,1 vs 3,5 mesi; HR 0,802; IC95% 0,667-0,965; p=0,018), mentre il tasso di risposte obiettive era a favore del braccio di

trattamento con amrubicina (31% vs 16,9%; OR 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% vs 54%; p=0,004), piastrinopenia (21% vs 54%; p=0,001), anemia (16% vs 31%; p=0,001), infezioni (16% vs 10%; p=0,043), neutropenia febbrile (10% vs 3%; p=0,003), tasso di trasfusioni 32% vs 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
Moderata	Nei pazienti affetti da SCLC in progressione dopo una I linea di chemioterapia, un trattamento con topotecan può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (457-460)	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

Uno studio basket di fase II ha dimostrato un buon profilo di attività/tollerabilità della lurbinectedina in pazienti con SCLC pre-trattati (461), sulla base del quale ha ottenuto l'approvazione accelerata da parte della FDA statunitense e in altri Paesi, tra cui di recente la Svizzera. Per l'approvazione definitiva in Italia e in Europa si attendono i risultati del trial randomizzato LAGOON, studio di fase III, che coinvolge 705 pazienti, che confronta la lurbinectedina (da sola o con irinotecan) rispetto all'Investigator's Choice (topotecan o irinotecan) in pazienti SCLC recidivati.

9. 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 nell'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 (462).

Tra i suddetti studi va sicuramente citato quello condotto in pazienti affetti da NSCLC avanzato, seguiti presso il Massachusetts General Hospital di Boston tra il 2006 e il 2009 (463). 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, 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 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 (464). Per tale motivo le cure simultanee sono considerate oggi il paradigma della migliore assistenza per il malato oncologico in fase avanzata e/o metastatica (465).

Ormai da 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 già nel settembre 2013 [http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/documenti_scientifici/2013_Documento_di_consenso_sulle_Cure_Simultanee_in_Oncologia.pdf] "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". Per le raccomandazioni specifiche si rimanda alla specifica Linea guida di AIOM dedicata alle cure palliative in oncologia.

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 P, Peto R. Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. N Engl J Med. 2014; 370(1):60-8.
4. Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, et al. 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 più alta di fumatrici. CS No. 12/2019. Disponibile online: 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. Disponibile online: https://ufficiostampa.iss.it/?p=890
8. Gharibvand L, Shavlik D, Ghamsary M, et al. The association between ambient 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 AB, 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. 2021; 57(1):36-41.
17. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for lung cancer: US preventive services task force recommendation statement. JAMA. 2021; 325(10):962-70.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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. 2020; 146(6):1503-13.
23. De Koning HJ, Van der Aalst CM, De Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. N Engl J Med. 2020; 382:503-13.
24. Passiglia F, Cinquini M, Bertolaccini L, et al. Benefits and harms of lung cancer screening by chest computed tomography: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol. 2021; 39(23):2574-85.
25. 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.

26. Silva M, Milanese G, Sestini S, et al. Lung cancer screening by nodule volume in Lung-RADS v1.1: negative baseline CT yields potential for increased screening interval. Eur Radiol. 2021; 31(4):1956-68.
27. Bartlett EC, Silva M, Callister ME, et al. False negative results in lung cancer screening. Evidence and Controversies. J Thorac Oncol. 2021; 16(6):912-21.
28. Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. Eur Respir J. 2020; 55:1900506.
29. Thoracic tumours. WHO Classification of tumours, 5th Edition. Lyon: IARC, 2021.
30. 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.
31. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019; 69:7-34.
32. 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. Updated on 15 Sept 2020.
33. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, et al. Best practices recommendations for diagnostic immunohistochemistry in lung cancer. J Thorac Oncol. 2019; 14:377-407.
34. 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.
35. Pelosi G, Fabbri A, Tamborini E, et al. Challenging lung carcinoma with coexistent ΔNp63/p40 and thyroid transcription factor-1 labeling within the same individual tumor cells. J Thorac Oncol. 2015; 10:1500-2.
36. 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.
37. Saqi A. The state of cell blocks and ancillary testing: past, present and future. Arch Pathol Lab Med. 2016; 140:1318-22.
38. 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.
39. 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 of suspected lung cancer. Respiration. 2014; 88:500-17.
40. 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.
41. Mino-Kenudson M, Le Stang N, Daigneault JB, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Global Survey on Programmed Death-Ligand 1 Testing for NSCLC. J Thorac Oncol. 2021; 16(4):686-96.
42. Aisner DL, Rumery MD, Merrick DT, et al. Do more with less: tips and techniques for maximizing small biopsy and cytology specimens for molecular and ancillary testing: the University of Colorado experience. Arch Pathol Lab Med. 2016; 140(11):1206-20.
43. Roh MH. The utilization of cytologic and small biopsy samples for ancillary molecular testing. Mod Pathol. 2019; 32(Suppl 1):77-85.
44. Bubendorf L, Lantuejoul S, de Langen AJ, et al. Non-small cell lung carcinoma: diagnostic difficulties in small biopsies and cytological specimens: Number 2 in the Series “Pathology for the clinician”. Eur Respir Rev. 2017; 26(144):170007.
45. Hanna NH, Robinson AG, Temin S, et al. Therapy for stage IV non-small cell lung cancer with driver alterations: ASCO and OH (CCO) joint Guideline Update. J Clin Oncol. 2021; 39:1040-91.
46. 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.
47. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009; 361:947-57.
48. 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.
49. 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.

50. 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.
51. 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.
52. Park K, Haura B, Leighl NB, et al. Amivantamab in EGFR exon 20 insertion-mutated non-small-cell lung cancer progressing on platinum chemotherapy: initial results from the CHRYSALIS phase I study. J Clin Oncol. 2021; 39(30):3391-402.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
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. Dziadziusko R, Krebs MG, De Braud F, et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2021; 39:1253-63.
61. 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; 18(10):1307-16.
62. 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; 383(9):813-24.
63. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2021; 22(7):959-69.
64. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with *MET* exon 14 skipping mutations. N Engl J Med. 2020; 383(10):931-43.
65. 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; 383(10):944-57.
66. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for lung cancers with *KRAS* p.G12C mutation. N Engl J Med. 2021; 384(25):2371-81.
67. 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(2):271-82.
68. 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.
69. Li BT, Smit EFF, Goto Y, et al. Primary data from DESTINY-Lung01: a phase II trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (Pts) with HER2-mutated (HER2m) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol. 2021; 32(suppl_5):S1283-S1346.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.

74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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; 12:872-7.
95. 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.

96. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2020; 31(11):1491-505.
97. 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; 72:412-7.
98. Rolfo C, Mack P, Scagliotti GV, et al. Liquid biopsy for advanced NSCLC: a consensus statement from the International Association for the Study of Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2021; 16(10):1647-62.
99. 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.
100. Lung cancer diagnosis and management. NICE guideline 2019. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng122
101. Minjae K, Chong HS, Sang ML, et al. Diagnostic yield of staging brain MRI in patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer. Radiology. 2020; 297:419-27.
102. Daly ME, Singh N, Ismaila N, et al. Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2022; 40(12):1356-84.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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).
112. 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 Cardiothorac Surg. 2018: 54:134-40.
113. Granata V, Grassi R, Miele V, et al. Structured reporting of lung cancer staging: a consensus proposal. Diagnostics. 2021; 11:1569.
114. 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
115. 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.
116. Almeida FA, Salam S, Mehta AC, et al. Sampling utility of the convex probe endobronchial ultrasound visible intrapulmonary lesion. J Bronchol Interv Pulmonol. 2018; 25:290-9.
117. 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.
118. 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.
119. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. Chest. 2012; 142:385-93.

120. Orado RGM, Cicenia J, Almeida FA. Robotic-assisted bronchoscopy: a comprehensive review of system functions and analysis of outcome data. Diagnostics. 2024; 14:399.
121. 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.
122. 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.
123. Livi V, Paioli D, Cancellieri A. Diagnosis and molecular profiling of lung cancer by pecutaneous ultrasound-guided biopsy of superficial metastases is safe and highy effective. Respiration. 2021; 100:515-22.
124. Livi V, Sotgiu G, Cancellieri A, et al. Ultrasound-guided needle aspiration biopsy of superficial metastasis of lung cancer with and without rapid on-site evaluation: a randomized trial. Cancers (Basel). 2022; 14(20):5156.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. Crombag L, Dooms C, Stigt JA, et al. Systematic and combined staging of lung cancer (Score Study). Eur Resp J. 2019; 53:1800800.
130. Kang HJ, Hwangbo B, Lee G-K, et al. EBUS-centred versus EUS-centred mediastinal staging in lung cancer: a randomized controlled trial. Thorax. 2014; 69:261-8.
131. Bousema JE, Dijkgraaf MGW, van der Heijden EHFM, et al. MEDIASTrial study group. Endosonography with or without confirmatory mediastinoscopy for resectable lung cancer: a randomized clinical trial. J Clin Oncol. 2023; 41(22):3805-15.
132. Dunne EG, Fick CN, Jones DR, et al. Mediastinal staging in non-small-cell lung cancer: saying goodbye to mediastinoscopy. J Clin Oncol. 2023; 41(22):3785-90.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groups in the forthcoming (ninth) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2024; 19(7):1007-27.
138. Farjah F, 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.

142. 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):70-7.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. Wei B, Eldaif SM, Cerfolio RJ. Robotic lung resection for non-small cell lung cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2016; 25:515-31.
148. 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.
149. 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.
150. Howington JA, Blum MG, Chang AC, et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143:e278S-e313S.
151. Saji H, Okada M, Tsuboi M, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2022; 399:1607-17.
152. Altorki N, Wang X, Kozono D, et al. Lobar or sublobar resection for peripheral stage IA non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2023; 388:489-98.
153. 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.
154. 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.
155. Li C, Wang L, Wu Q, et al. A meta-analysis comparing stereotactic body radiotherapy vs conventional radiotherapy in inoperable stage I non-small cell lung cancer. Medicine (Baltimore). 2020; 99(34):e21715.
156. 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. Pract Radiat Oncol. 2017; 7:295-301.
157. 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.
158. 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):186-94.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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.

165. 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.
166. 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.
167. 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; 26:3573-681.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, et al. Randomized phase III study of pemetrexed plus cisplatin versus vinorelbine plus cisplatin for completely resected stage II to IIIA nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2020; 38(19):2187-96.
176. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (RADIANT): a randomized, double-blind, phase III trial. J Clin Oncol. 2015; 33(34):4007-14.
177. Goss GD, O'Callaghan C, Lorimer I, et al. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC **C**TG BR19 study. J Clin Oncol. 2013; 31(27):3320-6.
178. Yue D, Xu S, Wang Q, et al. Updated overall survival and exploratory analysis from randomized, phase II EVAN study of erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin adjuvant therapy in stage IIIA epidermal growth factor receptor+ non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2022; 40(34):3912-7.
179. 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.
180. 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: final overall survival analysis of CTONG1104 phase III trial. J Clin Oncol. 2021; 39(7):713-22.
181. Tada H, Mitsudomi T, Misumi T, et al. Randomized phase III study of gefitinib versus cisplatin plus Vinorelbine for patients with resected stage II-IIIA non-small-cell lung cancer with EGFR mutation (IMPACT). J Clin Oncol. 2022; 40(3):231-41.
182. He J, Su C, Liang W, et al. Icotinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for stage II-IIIA EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EVIDENCE): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021; 9(9):1021-9.
183. 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.
184. 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.
185. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small cell lung cancer. N Engl J Med. 2020; 383(18):1711-23.

186. Herbst RS, Wu YL, John T, et al. Adjuvant osimertinib for resected EGFR-mutated stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer: updated results from the phase III randomized ADAURA Trial. J Clin Oncol. 2023; 41(10):1830-40.
187. Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall survival with osimertinib in resected *EGFR*-mutated NSCLC. N Engl J Med. 2023; 389(2):137-47.
188. Solomon BJ, Ahn JS, Dziadziuszko R, et al. ALINA: efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol. 2023; 34:S1295-S1296.
189. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021; 398(10308):1344-57.
190. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. Ann Oncol. 2023; 34(10):907-19.
191. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022; 23(10):1274-86.
192. 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.
193. Burdett S, Rydzewska L, Tierney J, et al. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 10:CD002142.
194. Janssen-Heijnen ML, van Erning FN, De Ruysscher 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.
195. 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.
196. 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.
197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. Westeel V, Barlesi F, Sherpereel A, et al. Chest CT scan plus x-ray versus chest x-ray for the follow-up of completely resected non-small-cell lung cancer (IFCT-0302): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022; 23:1180-8.
201. 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.
202. 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):1195-200.
203. 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.
204. 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.
205. 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 (ESPATUE). J Clin Oncol. 2015; 33:4194-201.
206. 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.
207. Zhang Y, Hu X, Liu D, et al. Effectiveness of neoadjuvant chemotherapy on the survival outcomes of patients with resectable non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Surg Oncol. 2021; 38:101590.
208. 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.

209. 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. 2014; 25(Suppl 4):1v417.
210. 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.
211. 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.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. 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.
218. Nestle U, De Ruysscher D, Ricardi U, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. Radiother Oncol. 2018; 127(1):1-5.
219. Billiet C, Decaluvè 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.
220. 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.
221. 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.
222. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, 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) NCT00410683. Ann Oncol. 2020; 31(suppl_4): S1142-S1215.
223. Le Pechoux C, Barlesi F, Pourel N, 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: characterization of PORT efficacy in lung ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK). Ann Oncol. 2021; 32(Suppl 5):S939.
224. 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.
225. 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.
226. Rowell NP,O'Rourke NP. Concurrent chemo-radiotherapy in non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2004; (4):CD002140.
227. 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.
228. 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.
229. 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.

230. 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.
231. 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.
232. 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; 3(8):1120-9.
233. 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.
234. 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.
235. 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.
236. 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.
237. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Four-year survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: an update from the PACIFIC trial. J Thorac Oncol. 2021; 16(5):860-7.
238. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. J Clin Oncol. 2022; 40(12):1301-11.
239. Garassino MC, Mazieres J, Reck M, et al. Durvalumab after sequential chemoradiotherapy in stage III, unresectable NSCLC: the phase 2 PACIFIC-6 trial. J Thorac Oncol. 2022; 17(12):1415-27.
240. Girard N, Bar J, Garrido P, et al. Treatment characteristics and real-world progression-free survival in patients with unresectable stage III NSCLC who received durvalumab after chemoradiotherapy: findings from the PACIFIC-R study. J Thorac Oncol. 2023; 18(2):181-93.
241. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol. 1995; 13(1):8-10.
242. Juan O, Sanjay Popat. Ablative therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer. Clin Lung Cancer. 2017; 18(6):595-606.
243. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer. 2014; 15(5):346-55.
244. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. Lancet Oncol. 2020; 21(1):e18-28.
245. Levy A, Hendriks LEL, Berghmans T, et al. EORTC Lung Cancer Group survey on the definition of NSCLC synchronous oligometastatic disease. Eur J Cancer. 2019; 122:109-14.
246. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. Lancet. 2019; 393(10185):2051-8.
247. Xu Q, Zhou F, Liu H, et al. Consolidative local ablative therapy improves the survival of patients with synchronous oligometastatic NSCLC harboring EGFR activating mutation treated with first-line EGFR-TKIs. J Thorac Oncol. 2018; 13(9):1383-92.
248. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC·3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(8):1049-60.
249. Robin TP, Camidge DR, Stuhr K, et al. Excellent outcomes with radiosurgery for multiple brain metastases in ALK and EGFR driven non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2018; 13(5):715-20.
250. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. J Clin Oncol. 2019; 37(18):1558-65.
251. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2018; 4(1):e173501.

252. Theelen WSME, Chen D, Verma V, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. Lancet Respir Med. 2021; 9(5):467-75.
253. Wang XS, Bai YF, Verma V, et al. Randomized trial of first-line tyrosine kinase inhibitor with or without radiotherapy for synchronous oligometastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 2023; 115(6):742-8. Erratum in: J Natl Cancer Inst. 2023.
254. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009; 36:947-57.
255. Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. J Clin Oncol. 2012; 30:1122-8.
256. 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.
257. 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.
258. 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.
259. 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.
260. 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.
261. 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.
262. 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.
263. 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.
264. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nature Rev Cancer. 2007; 7:169-81.
265. 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.
266. 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.
267. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D. et al. Overall survival with osimertinib in untreated, *EGFR*-mutated advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020; 382(1):41-50.
268. 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.
269. 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; 15(5):803-15.
270. Yang JCH, Shuler M, Popat S, et al. Afatinib for the treatment of NSCLC with uncommon *EGFR* mutations: an updated database of 1023 cases. ePoster presented at ESMO 2021 virtual meeting. Front Oncol. 2022; 12:834704.
271. Miura S, Tanaka H, Misumi T, et al. Afatinib versus chemotherapy for treatment-naïve non-small cell lung cancer with a sensitizing uncommon epidermal growth factor receptor mutation: a phase III study (ACHILLES/TORG1834). Ann Oncol. 2023; 34(suppl_2):S1254-S1335.
272. 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; 38(5):488-95.
273. Bar J, Peled N, Schokrpur S, et al. Uncommon EGFR mutations: international case series on efficacy of osimertinib in real-life practice in first-line setting (UNICORN). J Thorac Oncol. 2023; 18(2):169-80.

274. Okuma Y, Kubota K, Shimokawa M, et al. First-line osimertinib for previously untreated patients with NSCLC and uncommon EGFR mutations: the UNICORN phase 2 nonrandomized clinical trial. JAMA Oncol. 2024; 10(1):43-51.
275. 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; 141:9-13.
276. Park K, Haura EB, Leighl NB, et al. Amivantamab in EGFR exon 20 insertion-mutated non-small-cell lung cancer progressing on platinum chemotherapy: initial results from the CHRYSALIS phase I study. J Clin Oncol. 2021.
277. Garrido Lopez P, Girard N, Cho BC, et al. Long-term efficacy, safety, and predictors of response to amivantamab among patients with post-platinum EGFR Ex20ins-mutated advanced NSCLC. J Thorac Oncol. 2023; 18(4S):S35-S88.
278. Zhou C, Tang KJ, Cho BC et al. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. N Engl J Med. 2023; 389(22):2039-51.
279. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med. 2017; 376:629-40.
280. 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; 31(11):1536-44.
281. 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.
282. Chmielecki J, Gray JE, Cheng Y, et al. Candidate mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. Nat Commun. 2023; 14(1):1070.
283. 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.
284. 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.
285. 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.
286. 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.
287. 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):6195-203.
288. 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.
289. 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. 2020; 22(6):844-51
290. 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.
291. Mok T, Nakagawa K, Park K, et al. Nivolumab plus chemotherapy in epidermal growth factor receptor-mutated metastatic non-small-cell lung cancer after disease progression on epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: final results of CheckMate 722. J Clin Oncol. 2024; 42(11):1252-64.
292. 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.
293. 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.
294. 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.
295. 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.
296. 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.

297. 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.
298. 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.
299. 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.
300. 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.
301. Yoshioka H, Hida T, Nokihara H, et al. Final OS analysis from the phase III j-alex study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in Japanese ALK-inhibitor naïve ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC). J Clin Oncol. 2021; 39(15_suppl):9022-9022.
302. 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; 31(8):1056-64.
303. Gadgeel S, Peters S, Mok T, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. Ann Oncol. 2018; 29(11):2214-22.
304. Zhou C, Lu Y, Kim SW, et al. LBA11 Alectinib (ALC) vs crizotinib (CRZ) in Asian patients (pts) with treatment-naïve advanced *ALK*+ non-small cell lung cancer (NSCLC): 5-year update from the phase III ALESIA study. 2022; 33(9):S1563.
305. 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.
306. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naive ALK-positive non-small cell lung cancer: second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial. J Clin Oncol. 2020; 38(31).
307. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) inhibitor-naive advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: final results of the phase 3 ALTA-1L trial. J Thor Oncol. 2021; 16(12):2091-108.
308. Shaw AT, Bauer TM, De Marinis F, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2020; 383(21):2018-29.
309. Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. Lancet Respir Med. 2023; 11(4):354-66.
310. Solomon BJ, Liu G, Felip E, et al. Lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase III CROWN Study. J Clin Oncol. 2024 May 31:JCO2400581 [Online ahead of print].
311. 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.
312. Felip E, Shaw AT, Bearz A, et al. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs. Ann Oncol. 2021; 32(5):620-30.
313. 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.
314. 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.
315. 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.
316. 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/ROS1 mutations. J Cancer. 2018; 9(10):1863-9.
317. Zhao Y, Zhang B, Wang S, et al. Management of central nervous system metastases in patients with advanced anaplastic lymphoma kinase-rearranged nonesmall-cell lung cancer during crizotinib treatment. Clin Lung Cancer. 2019; 20(6):e631-7.
318. Hubbeling H, Choudhury N, Flynn J, et al. Outcomes with local therapy and tyrosine kinase inhibition in patients with *ALK*/*ROS1*/*RET*-rearranged lung cancers. JCO Precis Oncol. 2022; 6:e2200024.

319. 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.
320. 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. Ann Oncol. 2019; 30(7):1121-6.
321. 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.
322. 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.
323. 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.
324. 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).
325. 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.
326. 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.
327. 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.
328. Dziadziusko R, Krebs MG, De Braud F, et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of Entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2021; 39:1253-63.
329. Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, et al. Repotrectinib in *ROS1* fusion-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2024; 390(2):118-31.
330. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2019; 20(12):1691-701.
331. 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; 17(5):642-50.
332. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Phase 2 study of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: updated 5-year survival rates and genomic analysis. J Thorac Oncol. 2022; 17(1):103-15.
333. Drilon A, Siena S, Ou SI, 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(4):400-9.
334. 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.
335. 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(8):731-9.
336. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. 2020; 21(4):531-40.
337. Zhou C, Solomon B, Loong HH, et al. First-line selpercatinib or chemotherapy and pembrolizumab in *RET* fusion-positive NSCLC. N Engl J Med. 2023; 389(20):1839-50.
338. 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; 383(9):813-24.
339. Drilon A, Subbiah V, Gautschi O, et al. Selpercatinib in patients with RET fusion-positive non-small-cell lung cancer: updated safety and efficacy from the registrational LIBRETTO-001 phase I/II trial. J Clin Oncol. 2023; 41(2):385-94.
340. Subbiah V, Gainor JF, Oxnard GR, et al. Intracranial efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small cell lung cancers on the LIBRETTO-001 trial. Clin Cancer Res. 2021; 27(15):4160-7.
341. Murciano-Goroff YR, Falcon CJ, Lin ST, et al. Central nervous system disease in patients with RET fusion-positive NSCLC treated with selpercatinib. J Thorac Oncol. 2023; 18(5):620-7.
342. Minchom A, Tan AC, Massarelli E, et al. Patient-reported outcomes with selpercatinib among patients with RET fusion-positive non-small cell lung cancer in the phase I/II LIBRETTO-001 trial. Oncologist. 2022; 27(1):22-9.

343. Lu S, Cheng Y, Huang D, et al. Efficacy and safety of selpercatinib in Chinese patients with advanced RET fusion-positive non-small-cell lung cancer: a phase II clinical trial (LIBRETTO-321). Ther Adv Med Oncol. 2022; 14:17588359221105020.
344. Cheng Y, Huang D, Zhou J, et al. Intracranial activity of Selpercatinib in Chinese patients with advanced RET fusion-positive non-small-cell lung cancer in the phase II LIBRETTO-321 trial. JCO Precis Oncol. 2023; 7:e2200708.
345. Lu S, Zheng X, Sun Y, et al. Patient-reported outcomes following selpercatinib treatment in Chinese patients with advanced RET fusion-positive non-small-cell lung cancer and thyroid cancer, and RET-mutant medullary thyroid cancer in the phase II LIBRETTO-321 trial. Ther Adv Med Oncol. 2023; 15:17588359231189429.
346. Illini O, Hochmair MJ, Fabikan H, et al. Selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (SIREN): a retrospective analysis of patients treated through an access program. Ther Adv Med Oncol. 2021; 13:17588359211019675.
347. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2021; 22(7):959-69.
348. Griesinger F, Curigliano G, Thomas M, et al. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. Ann Oncol. 2022; 33(11):1168-78.
349. Besse B, Griesinger F, Curigliano G, et al. 1170P - Updated efficacy and safety data from the phase I/II ARROW study of pralsetinib in patients (pts) with advanced RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol. 2022; 33(suppl_7):S448-S554.
350. Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. NEJM. 2020; 383:944-57.
351. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. NEJM. 2020; 383:931-43.
352. Wolf J, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated, advanced NSCLC: updated results from the GEOMETRY mono-1 study. J Clin Oncol. 2021; 39(15):suppl_9020.
353. Wolf J, Garon EB, Groen HJM, et al. Patient-reported outcomes in capmatinib-treated patients with METex14-mutated advanced NSCLC: results from the GEOMETRY mono-1 study. Eur J Cancer. 2023; 183:98-108.
354. Mazieres J, Paik PK, Garassino MC, et al. Tepotinib treatment in patients with MET exon 14-skipping non-small cell lung cancer. JAMA. 2023; 9(9):1260-6.
355. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. N Engl J Med. 2020; 383(13):1207-17.
356. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. N Engl J Med. 2021; 384(25):2371-81.
357. De Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al. CodeBreaK 200 Investigators. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023; 401(10378):733-46.
358. 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.
359. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥50. J Clin Oncol. 2021; 39(21):2339-49.
360. 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; 383(14):1328-39.
361. Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, et al. Updated overall survival analysis from IMpower110: Atezolizumab versus platinum-based chemotherapy in treatment-naive programmed death-ligand 1-Selected NSCLC. J Thorac Oncol. 2021; 16(11):1872-82.
362. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet. 2021; 397:592-604.
363. Özgüroğlu M, Kilickap S, Sezer A, et al. First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1): 35-month follow-up from a mutlicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023; 24:989-1001.
364. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. 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. 2016; 17(11):1497-508.

365. Awad MM, Gadgel SM, Borghaei H, et al. Long-term overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous NSCLC. J Thoracic Oncol. 2021; 16(1):162-8.
366. 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.
367. 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; 38(14):1505-17.
368. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study. J Clin Oncol. 2023; 41(11):1992-8.
369. 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.
370. Novello S, Kowalski DM, Luft A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 study. J Clin Oncol. 2023; 41(11):1999-2006.
371. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021; 22(2):198-211.
372. Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. ESMO Open. 2021; 6(5):100273.
373. Carbone DP, Ciuleanu TE, Schenker M, et al. First-line (1L) nivolumab (N) + ipilimumab (I) + chemotherapy (C) vs C alone in patients (pts) with metastatic NSCLC (mNSCLC) from CheckMate 9LA: 4-y clinical update and outcomes by tumor histologic subtype (THS). J Clin Oncol. 2023; 41(17_suppl.):LBA9023-LBA9023.
374. Gogishvili M, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. Nat Med. 2022; 28:2374-80.
375. Makharadze T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced NSCLC: 2-year follow-up from the phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. J Thorac Oncol. 2023; 18(6):755-68.
376. 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.
377. 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.
378. 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.
379. 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.
380. Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations verso vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: the TAX 326 Study Group. J Clin Oncol. 2003; 21:1-9.
381. 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.
382. 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.
383. 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.
384. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008; 26:3543-51.
385. 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.

386. 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; 31:2895-902.
387. 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; 22:2184-91.
388. 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.
389. 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.
390. 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.
391. 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.
392. 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.
393. 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.
394. 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.
395. 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.
396. 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.
397. Garassino MC, Martelli O, Broggini 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.
398. 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 meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Lung Cancer. 2014; 85:66-73.
399. 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.
400. 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.
401. 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.
402. 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. J Thoracic Oncol. 2019. [Internet]. Available from: https://www.jto.org/article/S1556-0864(19)31169-4/abstract
403. 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.
404. 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; 38(14):1580-90.
405. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet. 2016; 387:1837-46.

406. 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.
407. Von Pawel J, Bordoni 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.
408. Reck M, Kaiser R, Mellemgaard 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.
409. Novello S, Kaiser R, Mellemgaard 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.
410. 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.
411. 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.
412. 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.
413. 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.
414. 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.
415. 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.
416. 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.
417. 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.
418. 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.
419. Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-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.
420. Gomes F, Lorigan P, Woolley S, et al. A prospective cohort study on the safety of checkpoint inhibitors in older cancer patients – the ELDERS study. ESMO Open. 2021; 6(1):100042.
421. 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.
422. 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):1350-7.
423. Pignon JP, Arriagada R. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. N Engl J Med. 1992; 327(23):1618-24.
424. 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.
425. 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.
426. 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.
427. 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.

428. 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.
429. 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.
430. 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.
431. 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.
432. Brown BD, Gondi V, Pugh S, et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: phase III trial NRG Oncology CC001. J Clin Oncol. 2020; 38(10):1019-29.
433. Belderbos JSA, de Ruysscher DKM, de Jaeger K, et al. Phase 3 randomized trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampus avoidance in SCLC (NCT01780675). J Thorac Oncol. 2021; 16(5):840-9.
434. De Dios NR, Murcia M, Counago F, et al. Phase III trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampal avoidance for small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019; 105:S35-S36.
435. Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung Cancer. N Engl J Med. 2018; 379:2220-9.
436. Mansfield AS, Każarnowicz 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; 31(2):310-7.
437. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated overall survival and PD-L1 subgroup analysis of patients with extensive-stage small-cell lung cancer treated with atezolizumab, carboplatin, and etoposide (IMpower133). J Clin Oncol. 2021; 39(6):619-30.
438. 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):1929-39.
439. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021; 22(1):51-65.
440. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): 3-year overall survival update from the phase III CASPIAN study. Ann Oncol. 2021; 32(suppl_5): S1283-S1346.
441. 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.
442. 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.
443. 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.
444. 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.
445. 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.
446. 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.
447. 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.
448. 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.

449. 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.
450. 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.
451. 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.
452. 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.
453. 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.
454. 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.
455. 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.
456. 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.
457. 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.
458. 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.
459. 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.
460. 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.
461. Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment or patients with small-cell lung cancer: results from a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. Lancet Oncol. 2020; 21(5):645-54.
462. 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.
463. 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.
464. Ramchandran K, Von Roenn JH. Palliative care always. Oncology. 2013; 27:1-15.
465. 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 ed evidence to decision framework (EtD)

Autore/i: MC
Domanda 1: LDCT screening versus no LDCT screening per lung cancer
Setting: outpatients
Bibliografia: Passiglia et al. J Clin Oncol. 2021 Aug 10;39(23):2574-2585

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	LDCT screening	no LDCT screening	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Lung cancer related mortality - LDCT vs no screening (follow up: intervallo 3 anni a 8.35 anni)												
6	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio [a]	nessuno	346/15917 (2.2%)	416/15189 (2.7%)	RR 0.80 (0.69 a 0.92)	**5 meno per 1.000** (da 8 meno a 2 meno)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	CRITICO
All-cause mortality - LDCT vs no screening												
6	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio [a]	nessuno	1548/15917 (9.7%)	1515/15189 (10.0%)	RR 0.98 (0.90 a 1.07)	**2 meno per 1.000** (da 10 meno a 7 più)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	CRITICO
Early stage setection - LDCT vs no screening (follow up: intervallo 3 anni a 8.35 anni)												
6	studi randomizzati	serio [b]	non importante	non importante	serio [a]	nessuno	375/15917 (2.4%)	142/15189 (0.9%)	RR 2.73 (1.91 a 3.90)	**16 più per 1.000** (da 9 più a 27 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Late stage disease - LDCT screening vs no LDCT screening (follow up: intervallo 3 anni a 8.5 anni)												
6	studi randomizzati	serio [b]	non importante	non importante	non importante	nessuno	194/15917 (1.2%)	276/15189 (1.8%)	RR 0.67 (0.56 a 0.80)	**6 meno per 1.000** (da 8 meno a 4 meno)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	CRITICO
Resectability rate - LDCT vs no screening (follow up: intervallo 3 anni a 8.35 anni; valutato con: surgery for lung cancer)												
4	studi randomizzati	serio [b]	non importante	non importante	non importante	nessuno	224/7305 (3.1%)	74/6554 (1.1%)	RR 2.57 (1.76 a 3.74)	**18 più per 1.000** (da 9 più a 31 più)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	CRITICO

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	LDCT screening	no LDCT screening	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overdiagnosis - LDCT vs no screening (follow up: intervallo 3 anni a 5 anni; valutato con: the ratio between the difference of cumulative cancer incidence in the screened population and the cumulative cancer incidence in the control population, and the cumulative number of screen-detected cancers.)												
5	studi randomizzati	serio [b]	serio [c]	non importante	non importante	nessuno	14653	14003	-	overdiagnosis **0.38 maggiore** (0.14 maggiore a 0.63 maggiore)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
False positive rate - LDCT vs no screening (follow up: intervallo 3 anni a 8.35 anni)												
2	studi randomizzati	serio [b]	non importante	non importante	serio [a]	nessuno	8635	0	-	false positive rate **4.53 maggiore** (2.04 inferiore a 11.09 maggiore)	⊕⊕◯◯ BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. Certainty of evidence was downgraded by one level due to imprecision. Optimal information size not reached for screening studies.
b. Certainty of evidence was downgraded by one level for high risk of performance and/or detection bias
c. Certainty of evidence was downgraded by one level for inconcistency among studies (I-squared=65%)

DOMANDA 1

Nei 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, lo screening per tumore polmonare con la TC torace spirale a bassa dose annuale dovrebbe essere preso in considerazione rispetto al non screening?	
POPULATION:	Lung cancer
INTERVENTION:	LDCT screening
COMPARISON:	No LDCT screening
MAIN OUTCOMES:	Lung cancer related mortality; All-cause mortality; Early stage detection; Late stage disease; Resectability rate ; Overdiagnosis; False positive rate
SETTING:	
PERSPECTIVE:	Popolazione
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto dichiarato

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Lung cancer (LC) screening by low-dose computed tomography (LDCT) achieved a 20% decrease in LC mortality in the National Lung Screening Trial (NLST), when compared with chest radiography [1], while European randomized clinical trials (RCT) testing LDCT versus observation showed no benefit at 5-year, possibly due to small number of participants and short follow-up. The selection criteria were not homogeneous among RCTs [1– 8], and most European RCTs enrolled younger populations, with lower LC risk than NLST [2–8]. The majority of RCTs offered annual LDCT rounds for [1]4 years, where the impact of screening duration and intensity was not evaluable. Pastorino U. et al. Annals of Oncology 0: 1-8, 2019	

Desirable effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Cochrane Database of Systematic Reviews (CENTRAL), Embase, MEDLINE and ClinicalTrial.gov were searched for eligible studies. A literature search was performed using free text and Mesh terms from inception up to 1 September 2021 without language restriction. The database searches retrieved 137 records after duplicate were removed. Sixteen studies were judged as potentially relevant. Two articles were excluded, because they were not randomized controlled trials; five because did not included either population (n.3) or intervention (n.2) of interest and three comparing CTLS versus CXR (3, 23, 24, 25). Six randomized controlled trials comparing LDCT versus NS (6, 8, 10, 11, 13, 14) were excluded as they were already included in the systematic review of Passiglia 2021 (15). This review was finally included encompassing a total of 31106 participants. In almost all included trials, baseline characteristics were well balanced between the two studies' groups. Three studies were conducted in Italy (6, 10, 13) and one each in the Netherlands (14), Germany (11), and Denmark (8).	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con no LDCT screening	Rischio con LDCT screening				
Lung cancer related mortality - LDCT vs no screening follow up: intervallo 3 anni a 8.35 anni	Popolazione in studio		**RR 0.80** (0.69 a 0.92)	31106 (6 RCT)	⊕⊕⊕◯ MODERATA[a]	
	27 per 1.000	**22 per 1.000** (19 a 25)				
All-cause mortality - LDCT vs no screening	Popolazione in studio		**RR 0.98** (0.90 a 1.07)	31106 (6 RCT)	⊕⊕⊕◯ MODERATA[a]	
	100 per 1.000	**98 per 1.000** (90 a 107)				
Early stage detection - LDCT vs no screening follow up: intervallo 3 anni a 8.35 anni	Popolazione in studio		**RR 2.73** (1.91 a 3.90)	31106 (6 RCT)	⊕⊕◯◯ BASSA[a,b]	
	9 per 1.000	**26 per 1.000** (18 a 36)				
Late stage disease - LDCT screening vs no LDCT screening follow up: intervallo 3 anni a 8.5 anni	Popolazione in studio		**RR 0.67** (0.56 a 0.80)	31106 (6 RCT)	⊕⊕⊕◯ MODERATA[b]	
	18 per 1.000	**12 per 1.000** (10 a 15)				

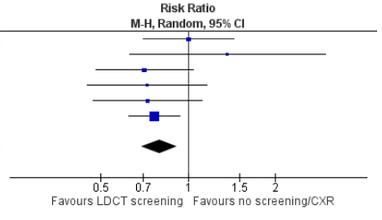
Resectability rate - LDCT vs no screening valutato con: surgery for lung cancer follow up: intervallo 3 anni a 8.35 anni	Popolazione in studio		**RR 2.57** (1.76 a 3.74)	13859 (4 RCT)	⊕⊕⊕◯ MODERATA[b]	
	11 per 1.000	**29 per 1.000** (20 a 42)				

a. Certainty of evidence was downgraded by one level due to imprecision. Optimal information size not reached for screening studies.
b. Certainty of evidence was downgraded by one level for high risk of performance and/or detection bias

Lung specific survival

Study or Subgroup	LDCT screening Events	Total	no screening/CXR Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
DANTE	59	1264	55	1186	15.5%	1.01 [0.70, 1.44]
DLCST	15	2052	11	2052	3.3%	1.36 [0.63, 2.96]
ITALUNG	43	1613	60	1593	13.4%	0.71 [0.48, 1.04]
LUSI	29	2029	40	2023	8.9%	0.72 [0.45, 1.16]
MILD	40	2376	40	1723	10.6%	0.73 [0.47, 1.12]
NELSON	160	6583	210	6612	48.4%	0.77 [0.62, 0.94]
Total (95% CI)		**15917**		**15189**	**100.0%**	**0.80 [0.69, 0.92]**
Total events	346		416			

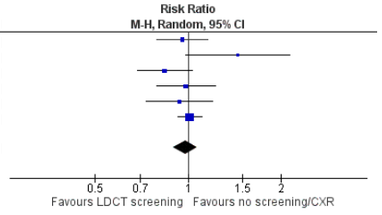
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.33, df = 5 (P = 0.50); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.16 (P = 0.002)



Overall mortality

Study or Subgroup	LDCT screening Events	LDCT screening Total	no screening/CXR Events	no screening/CXR Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
DANTE	180	1264	176	1186	16.3%	0.96 [0.79, 1.16]
DLCST	61	2052	42	2052	5.0%	1.45 [0.99, 2.14]
ITALUNG	154	1613	181	1593	14.9%	0.84 [0.69, 1.03]
LUSI	148	2029	150	2023	13.4%	0.98 [0.79, 1.22]
MILD	137	2376	106	1723	11.1%	0.94 [0.73, 1.20]
NELSON	868	6583	860	6612	39.4%	1.01 [0.93, 1.11]
Total (95% CI)		**15917**		**15189**	**100.0%**	**0.98 [0.90, 1.07]**
Total events	1548		1515			

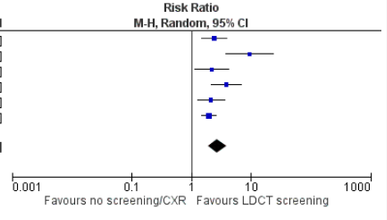
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 6.81, df = 5 (P = 0.23); I² = 27%
Test for overall effect: Z = 0.40 (P = 0.69)



Early detection

Study or Subgroup	LDCT screening Events	LDCT screening Total	No screening/CXR Events	No screening/CXR Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
DANTE	54	1264	21	1186	18.2%	2.41 [1.47, 3.97]
DLCST	47	2052	5	2052	9.8%	9.40 [3.75, 23.59]
ITALUNG	29	1613	13	1593	14.6%	2.20 [1.15, 4.22]
LUSI	54	2029	14	2023	16.1%	3.85 [2.14, 6.90]
MILD	53	2376	18	1723	17.4%	2.14 [1.26, 3.63]
NELSON	138	6583	71	6612	24.0%	1.95 [1.47, 2.59]
Total (95% CI)		**15917**		**15189**	**100.0%**	**2.73 [1.91, 3.90]**
Total events	375		142			

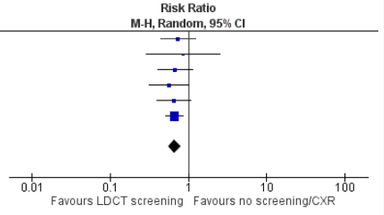
Heterogeneity: Tau² = 0.12; Chi² = 13.49, df = 5 (P = 0.02); I² = 63%
Test for overall effect: Z = 5.52 (P < 0.00001)



Late stage detection

Study or Subgroup	LDCT screening Events	LDCT screening Total	No screening/CXR Events	No screening/CXR Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
DANTE	26	1264	33	1186	12.9%	0.74 [0.44, 1.23]
DLCST	6	2052	7	2052	2.8%	0.86 [0.29, 2.55]
ITALUNG	24	1613	35	1593	12.6%	0.68 [0.40, 1.13]
LUSI	17	2029	30	2023	9.5%	0.56 [0.31, 1.02]
MILD	29	2376	32	1723	13.4%	0.66 [0.40, 1.08]
NELSON	92	6583	139	6612	48.8%	0.66 [0.51, 0.86]
Total (95% CI)		**15917**		**15189**	**100.0%**	**0.67 [0.56, 0.80]**
Total events	194		276			

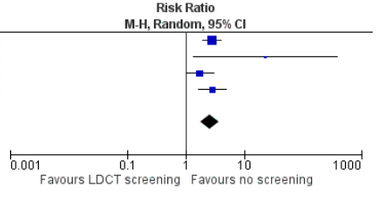
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.67, df = 5 (P = 0.98); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.32 (P < 0.0001)



Resectability rate

Study or Subgroup	LDCT screening Events	LDCT screening Total	No screening Events	No screening Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
DANTE	114	1264	38	1186	42.1%	2.81 [1.97, 4.03]
DLCST	11	2052	0	2052	1.7%	23.00 [1.36, 390.04]
ITALUNG	35	1613	20	1593	28.1%	1.73 [1.00, 2.98]
MILD	64	2376	16	1723	28.1%	2.90 [1.68, 5.00]
Total (95% CI)		**7305**		**6554**	**100.0%**	**2.57 [1.76, 3.74]**
Total events	224		74			

Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 4.87, df = 3 (P = 0.18); I² = 38%
Test for overall effect: Z = 4.91 (P < 0.00001)



Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

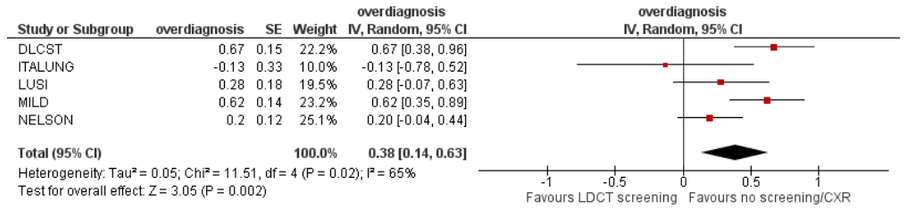
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	Cochrane Database of Systematic Reviews (CENTRAL), Embase, MEDLINE and ClinicalTrial.gov were searched for eligible studies. A literature search was performed using free text and Mesh terms from inception up to 1 September 2021 without language restriction. The database searches retrieved 137 records after duplicate were removed. Sixteen studies were judged as potentially relevant. Two articles were excluded, because they were not randomized controlled trials; five because did not included either population (n.3) or intervention (n.2) of interest and three comparing CTLS versus CXR (3, 23, 24, 25). Six randomized controlled trials comparing LDCT versus NS (6, 8, 10, 11, 13, 14) were excluded as they were already included in the systematic review of Passiglia 2021 (15). This review was finally included encompassing a total of 31106 participants. In almost all included trials, baseline characteristics were well balanced between the two studies' groups. Three studies were conducted in Italy (6, 10, 13) and one each in the Netherlands (14), Germany (11), and Denmark (8).	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con no LDCT screening	Rischio con LDCT screening				
Overdiagnosis - LDCT vs no screening valutato con: the ratio between the difference of cumulative cancer incidence in the screened population and the cumulative cancer incidence in the control population, and the cumulative number of	La media overdiagnosis - LDCT vs no screening era **0**	overdiagnosis **0.38 maggiore** (0.14 maggiore a 0.63 maggiore)	-	28656 (5 RCT)	⊕⊕◯◯ BASSA[a,b]	

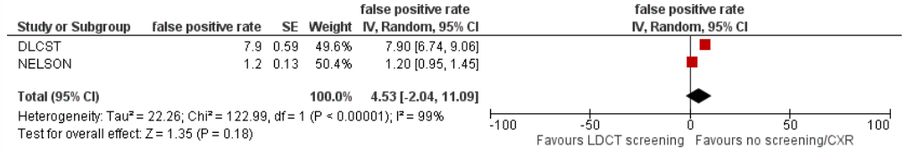
screen-detected cancers. follow up: intervallo 3 anni a 5 anni						
False positive rate - LDCT vs no screening follow up: intervallo 3 anni a 8.35 anni	La media false positive rate - LDCT vs no screening era **0**	false positive rate **4.53 maggiore** (2.04 inferiore a 11.09 maggiore)	-	8635 (2 RCT)	⊕⊕◯◯ BASSA[a,c]	

a. Certainty of evidence was downgraded by one level for high risk of performance and/or detection bias
b. Certainty of evidence was downgraded by one level for inconcistency among studies (I-squared=65%)
c. Certainty of evidence was downgraded by one level due to imprecision. Optimal information size not reached for screening studies.

Overdiagnosis



False positive



Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies	The overall quality of the evidence was judged MODERATE because of risk of bias, inconsistency, and imprecision	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No evidence found	
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know		
Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	No evidence found	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	No evidence found	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	No evidence found	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	**Moderate**	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	**Small**	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	**Moderate**	High			No included studies
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**	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	**Probably no impact**	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for the intervention	**Strong recommendation for the intervention**
○	○	○	●

CONCLUSIONI

Recommendation

Nei 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, lo screening per tumore polmonare con la TC torace spirale a bassa dose annuale dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione come esame di screening

QUESITO 3

Autore/i: ACT
Domanda: La segmentectomia rispetto a lobectomia in pazienti affetti da NSCLC in stadio iniziale
Setting: inpatients
Bibliografia:

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	la segmentectomia	lobectomia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall survival RCT (follow up: mediana 7 anni)												
2[1,2]	studi randomizzati	non importante	serio[a]	non importante	non importante	nessuno	148/892 (16.6%)	182/911 (20.0%)	**HR 0.82** (0.66 a 1.02)	**3 meno per 100** (da 6 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕◯ Moderata	CRITICO
Overall Survival												
20[3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22]	studi osservazionali	serio[b]	serio[a]	non importante	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato[c]	-/0	-/0	**HR 1.09** (0.93 a 1.28)	**1 meno per 100** (da 1 meno a 1 meno)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Disease free survival RCT (follow up: mediana 7 anni)												
2[1,2]	studi randomizzati	serio[d]	non importante	non importante	non importante	nessuno	234/892 (26.2%)	239/911 (26.2%)	**HR 1.00** (0.85 a 1.18)	**0 meno per 100** (da 3 meno a 4 più)	⊕⊕⊕◯ Moderata	CRITICO
Disease free Survival												
11[8,9,11,12,15,16,17,19,20,21,23]	studi osservazionali	serio[e]	non importante	non importante	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto[c]	-/0	-/0	**HR 1.08** (0.93 a 1.26)	**1 meno per 100** (da 1 meno a 1 meno)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Quality of life - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Number of harvested lymphonodes												

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	la segmentectomia	lobectomia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
5[12,15,17,23,24]	studi osservazionali	serio[e]	non importante[f]	non importante	non importante	nessuno	360	432	-	MD **5.07 inferiore** (9.41 inferiore a 0.74 inferiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Lenght hospital stay												
9[12,17,21,23,24,25,26,27,28]	studi osservazionali	serio[e]	non importante[f]	non importante	non importante	nessuno	472	940	-	MD **0.58 inferiore** (1.63 inferiore a 0.46 maggiore)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Local recurrence RCT (follow up: mediana 7 anni)												
2[1,2]	studi randomizzati	serio[d]	non importante	non importante	serio[g]	nessuno	103/888 (11.6%)	65/905 (7.2%)	**RR 1.61** (1.12 a 2.31)	**4 più per 100** (da 1 più a 9 più)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
Local recurrence												
22[9,10,16,17,21,24,25,26,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42]	studi osservazionali	serio[e]	serio[a]	non importante	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto[c]	171/1966 (8.7%)	185/3500 (5.3%)	**OR 1.40** (0.94 a 2.08)	**2 più per 100** (da 0 meno a 5 più)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Postoperative air leaks												
11[12,17,20,21,22,23,28,33,42,43]	studi osservazionali	serio[e]	non importante	non importante	non importante	nessuno	79/777 (10.2%)	337/3350 (10.1%)	**OR 1.18** (0.79 a 1.75)	**2 più per 100** (da 2 meno a 6 più)	⊕◯◯◯ Molto bassa	IMPORTANTE

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	la segmentectomia	lobectomia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Postoperative air leaks (RCT)												
1[44]	studi randomizzati	serio[d]	non importante	non importante	serio[g]	nessuno	36/552 (6.5%)	21/554 (3.8%)	**RR 1.72** (1.01 a 2.90)	**3 più per 100** (da 0 meno a 7 più)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
Recidiva linfonodale												
1[10]	studi osservazionali	serio[e]	non importante	non importante	serio[g]	nessuno	1/38 (2.6%)	8/289 (2.8%)	**OR 0.95** (0.12 a 7.81)	**0 meno per 100** (da 2 meno a 15 più)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Postoperative complications RCT) (follow up: mediana 7.3 anni)												
1[1]	studi randomizzati	serio[d]	non importante	non importante	non importante	nessuno	148/552 (26.8%)	142/554 (25.6%)	**RR 1.04** (0.86 a 1.27)	**1 più per 100** (da 4 meno a 7 più)	⊕⊕⊕◯ Moderata	CRITICO
Postoperative complications												
14[9,12,15,17,19,21,22,23,24,25,28,29,35,42]	studi osservazionali	serio[e]	serio[a]	non importante	non importante	nessuno	287/1289 (22.3%)	469/2034 (23.1%)	**OR 1.06** (0.78 a 1.44)	**1 più per 100** (da 4 meno a 7 più)	⊕◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Rehospitalization - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE

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

Spiegazioni

a. La certezza nelle prove è stata abbassata per eterogeneità presente tra gli studi.
b. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di selection bias considerata la natura osservazionale degli studi. Complessivamente attraverso la new Ottawa scale, gli studi sono stati giudicati di qualità media.
c. La certezza nelle prove èp stata abbassata di un livello per publication bias in quanto funnel plot asimmetrico
d. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance bias.
e. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di selection e performance bias considerata la natura osservazionale degli studi. Complessivamente attraverso la new Ottawa scale, gli studi sono stati giudicati di qualità media.
f. Nonostante l'eterogeneità, la certezza nelle prove non è stata abbassata poichè questa è dovuta alla magnitudo dell'effetto e non alla sua direzione.
g. La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione, dovuta al basso numero di eventi.

References

1.Saji, H., Okada, M., Tsuboi, M., Nakajima, R., Suzuki, K., Aokage, K., Aoki, T., Okami, J., Yoshino, I., Ito, H., Okumura, N., Yamaguchi, M., Ikeda, N., Wakabayashi, M., Nakamura, K., Fukuda, H., Nakamura, S., Mitsudomi, T., Watanabe, S. I., Asamura, H.. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet; Apr 23 2022.
2.Altorki, N., Wang, X., Kozono, D., Watt, C., Landrenau, R., Wigle, D., Port, J., Jones, D. R., Conti, M., Ashrafi, A. S., Liberman, M., Yasufuku, K., Yang, S., Mitchell, J. D., Pass, H., Keenan, R., Bauer, T., Miller, D., Kohman, L. J., Stinchcombe, T. E., Vokes, E.. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med; Feb 9 2023.
3.Qu, X., Wang, K., Zhang, T., Shen, H., Dong, W., Liu, Q., Du, J.. Long-term outcomes of stage I NSCLC (≤3 cm) patients following segmentectomy are equivalent to lobectomy under analogous extent of lymph node removal: a PSM based analysis. J Thorac Dis; Nov 2017.
4.Moon, M. H., Moon, Y. K., Moon, S. W.. Segmentectomy versus lobectomy in early non-small cell lung cancer of 2 cm or less in size: A population-based study. Respirology; Jul 2018.
5.Khullar, O. V., Liu, Y., Gillespie, T., Higgins, K. A., Ramalingam, S., Lipscomb, J., Fernandez, F. G.. Survival After Sublobar Resection versus Lobectomy for Clinical Stage IA Lung Cancer: An Analysis from the National Cancer Data Base. J Thorac Oncol; Nov 2015.
6.Dai, C., Shen, J., Ren, Y., Zhong, S., Zheng, H., He, J., Xie, D., Fei, K., Liang, W., Jiang, G., Yang, P., Petersen, R. H., Ng, C. S., Liu, C. C., Rocco, G., Brunelli, A., Shen, Y., Chen, C., He, J.. Choice of Surgical Procedure for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer ≤ 1 cm or > 1 to 2 cm Among Lobectomy, Segmentectomy, and Wedge Resection: A Population-Based Study. J Clin Oncol; Sep 10 2016.
7.Roman, M., Labbouz, S., Valtzoglou, V., Ciesla, A., Hawari, M., Addae-Boateng, E., Thorpe, J. A., Duffy, J. P., Majewski, A.. Lobectomy vs. segmentectomy. A propensity score matched comparison of outcomes. Eur J Surg Oncol; May 2019.
8.Okada, M., Nishio, W., Sakamoto, T., Uchino, K., Yuki, T., Nakagawa, A., Tsubota, N.. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: the role of segmentectomy as a type of lesser resection. J Thorac Cardiovasc Surg; Jan 2005.
9.Okada, M., Koike, T., Higashiyama, M., Yamato, Y., Kodama, K., Tsubota, N.. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study. J Thorac Cardiovasc Surg; Oct 2006.
10.Nakamura, H., Taniguchi, Y., Miwa, K., Adachi, Y., Fujioka, S., Haruki, T., Takagi, Y., Yurugi, Y.. Comparison of the surgical outcomes of thoracoscopic lobectomy, segmentectomy, and wedge resection for clinical stage I non-small cell lung cancer. Thorac Cardiovasc Surg; Apr 2011.
11.Landreneau, R. J., Normolle, D. P., Christie, N. A., Awais, O., Wizorek, J. J., Abbas, G., Pennathur, A., Shende, M., Weksler, B., Luketich, J. D., Schuchert, M. J.. Recurrence and survival outcomes after anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage I non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis. J Clin Oncol; Aug 10 2014.
12.Hwang, Y., Kang, C. H., Kim, H. S., Jeon, J. H., Park, I. K., Kim, Y. T.. Comparison of thoracoscopic segmentectomy and thoracoscopic lobectomy on the patients with non-small cell lung cancer: a propensity score matching study. Eur J Cardiothorac Surg; Aug 2015.
13.Dziedzic, R., Zurek, W., Marjanski, T., Rudzinski, P., Orlowski, T. M., Sawicka, W., Marczyk, M., Polanska, J., Rzyman, W.. Stage I non-small-cell lung cancer: long-term results of lobectomy versus sublobar resection from the Polish National Lung Cancer Registry. Eur J Cardiothorac Surg; Aug 1 2017.
14.Whitson, B. A., Groth, S. S., Andrade, R. S., Maddaus, M. A., Habermann, E. B., D'Cunha, J.. Survival after lobectomy versus segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer: a population-based analysis. Ann Thorac Surg; Dec 2011.
15.Zhong, C., Fang, W., Mao, T., Yao, F., Chen, W., Hu, D.. Comparison of thoracoscopic segmentectomy and thoracoscopic lobectomy for small-sized stage IA lung cancer. Ann Thorac Surg; Aug 2012.
16.Zhang, L., Ma, W., Li, Y., Jiang, Y., Ma, G., Wang, G.. Comparative study of the anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage IA peripheral lung cancer by video assistant thoracoscopic surgery. J Cancer Res Ther; Sep 2013.
17.Yamashita, S., Tokuishi, K., Anami, K., Moroga, T., Miyawaki, M., Chujo, M., Yamamoto, S., Kawahara, K.. Thoracoscopic segmentectomy for T1 classification of non-small cell lung cancer: a single center experience. Eur J Cardiothorac Surg; Jul 2012.
18.Yamato, Y., Koike, T., Yoshiya, K., Shinohara, H., Toyabe, S.. Results of surgical treatment for small (2 cm or under) adenocarcinomas of the lung. Surg Today; 2008.
19.Tsubokawa, N., Tsutani, Y., Miyata, Y., Handa, Y., Misumi, K., Hanaki, H., Hida, E., Okada, M.. Segmentectomy Versus Lobectomy for Radiologically Pure Solid Clinical T1a-bN0M0 Lung Cancer. World J Surg; Aug 2018.
20.Sugi, K., Kobayashi, S., Sudou, M., Sakano, H., Matsuda, E., Okabe, K.. Long-term prognosis of video-assisted limited surgery for early lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg; Feb 2010.
21.Shapiro, M., Weiser, T. S., Wisnivesky, J. P., Chin, C., Arustamyan, M., Swanson, S. J.. Thoracoscopic segmentectomy compares favorably with thoracoscopic lobectomy for patients with small stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg; Jun 2009.
22.Soukiasian, H. J., Hong, E., McKenna, R. J.,Jr.. Video-assisted thoracoscopic trisegmentectomy and left upper lobectomy provide equivalent survivals for stage IA and IB lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg; Sep 2012.
23.Song, C. Y., Sakai, T., Kimura, D., Tsushima, T., Fukuda, I.. Comparison of perioperative and oncological outcomes between video-assisted segmentectomy and lobectomy for patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer: a propensity score matching study. J Thorac Dis; Aug 2018.
24.Darras, M., Ojanguren, A., Forster, C., Zellweger, M., Perentes, J. Y., Krueger, T., Gonzalez, M.. Short-term local control after VATS segmentectomy and lobectomy for solid NSCLC of less than 2 cm. Thorac Cancer; Feb 2021.
25.De Giacomo, T., Di Stasio, M., Diso, D., Anile, M., Venuta, F., Furio Coloni, G.. Sub-lobar lung resection of peripheral T1N0M0 NSCLC does not affect local recurrence rate. Scand J Surg; 2009.
26.Zhao, X., Qian, L., Luo, Q., Huang, J.. Segmentectomy as a safe and equally effective surgical option under complete video-assisted thoracic surgery for patients of stage I non-small cell lung cancer. J Cardiothorac Surg; Apr 29 2013.
27.Wang, B. Y., Tu, C. C., Liu, C. Y., Shih, C. S., Liu, C. C.. Single-incision thoracoscopic lobectomy and segmentectomy with radical lymph node dissection. Ann Thorac Surg; Sep 2013.

28.Echavarria, M. F., Cheng, A. M., Velez-Cubian, F. O., Ng, E. P., Moodie, C. C., Garrett, J. R., Fontaine, J. P., Robinson, L. A., Toloza, E. M.. Comparison of pulmonary function tests and perioperative outcomes after robotic-assisted pulmonary lobectomy vs segmentectomy. Am J Surg; Dec 2016.
29.Schuchert, M.J., Pettiford, B.L., Keeley, S., D'Amato, T.A., Kilic, A., Close, J., Pennathur, A., Santos, R., Fernando, H.C., Landreneau, J.R., Luketich, J.D., Landreneau, R.J.. Anatomic segmentectomy in the treatment of stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2007.
30.Sienel, W., Stremmel, C., Kirschbaum, A., Hinterberger, L., Stoelben, E., Hasse, J., Passlick, B.. Frequency of local recurrence following segmentectomy of stage IA non-small cell lung cancer is influenced by segment localisation and width of resection margins--implications for patient selection for segmentectomy. Eur J Cardiothorac Surg; Mar 2007.
31.Okada, M., Mimae, T., Tsutani, Y., Nakayama, H., Okumura, S., Yoshimura, M., Miyata, Y.. Segmentectomy versus lobectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma. Ann Cardiothorac Surg; Mar 2014.
32.Read, R. C., Yoder, G., Schaeffer, R. C.. Survival after conservative resection for T1 N0 M0 non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg; Mar 1990.
33.Martin-Ucar, A. E., Nakas, A., Pilling, J. E., West, K. J., Waller, D. A.. A case-matched study of anatomical segmentectomy versus lobectomy for stage I lung cancer in high-risk patients. Eur J Cardiothorac Surg; Apr 2005.
34.Nishio, W., Yoshimura, M., Maniwa, Y., Kitamura, Y., Tane, K., Takenaka, D., Adachi, S.. Re-Assessment of Intentional Extended Segmentectomy for Clinical T1aN0 Non-Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg; Nov 2016.
35.Kilic, A., Schuchert, M. J., Pettiford, B. L., Pennathur, A., Landreneau, J. R., Landreneau, J. P., Luketich, J. D., Landreneau, R. J.. Anatomic segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer in the elderly. Ann Thorac Surg; Jun 2009.
36.Koike, T., Yamato, Y., Yoshiya, K., Shimoyama, T., Suzuki, R.. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1 N0 M0 small-sized lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg; Apr 2003.
37.Landreneau, R. J., Sugarbaker, D. J., Mack, M. J., Hazelrigg, S. R., Luketich, J. D., Fetterman, L., Liptay, M. J., Bartley, S., Boley, T. M., Keenan, R. J., Ferson, P. F., Weyant, R. J., Naunheim, K. S.. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1 N0 M0) non-small-cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg; Apr 1997.
38.Keenan, R. J., Landreneau, R. J., Maley, R. H.,Jr., Singh, D., Macherey, R., Bartley, S., Santucci, T.. Segmental resection spares pulmonary function in patients with stage I lung cancer. Ann Thorac Surg; Jul 2004.
39.Hattori, A., Matsunaga, T., Takamochi, K., Oh, S., Suzuki, K.. Locoregional recurrence after segmentectomy for clinical-T1aN0M0 radiologically solid non-small-cell lung carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg; Mar 1 2017.
40.Fiorelli, A., Caronia, F. P., Daddi, N., Loizzi, D., Ampollini, L., Ardò, N., Ventura, L., Carbognani, P., Potenza, R., Ardissone, F., Sollitto, F., Mattioli, S., Puma, F., Santini, M., Ragusa, M.. Sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: an appropriate choice in elderly patients?. Surg Today; Dec 2016.
41.Carr, S. R., Schuchert, M. J., Pennathur, A., Wilson, D. O., Siegfried, J. M., Luketich, J. D., Landreneau, R. J.. Impact of tumor size on outcomes after anatomic lung resection for stage 1A non-small cell lung cancer based on the current staging system. J Thorac Cardiovasc Surg; Feb 2012.
42.Altorki, N. K., Kamel, M. K., Narula, N., Ghaly, G., Nasar, A., Rahouma, M., Lee, P. C., Port, J. L., Stiles, B. M.. Anatomical Segmentectomy and Wedge Resections Are Associated with Comparable Outcomes for Patients with Small cT1N0 Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol; Nov 2016.
43.Deng, B., Cassivi, S. D., de Andrade, M., Nichols, F. C., Trastek, V. F., Wang, Y., Wampfler, J. A., Stoddard, S. M., Wigle, D. A., Shen, R. K., Allen, M. S., Deschamps, C., Yang, P.. Clinical outcomes and changes in lung function after segmentectomy versus lobectomy for lung cancer cases. J Thorac Cardiovasc Surg; Oct 2014.
44.Suzuki, K., Saji, H., Aokage, K., Watanabe, S. I., Okada, M., Mizusawa, J., Nakajima, R., Tsuboi, M., Nakamura, S., Nakamura, K., Mitsudomi, T., Asamura, H.. Comparison of pulmonary segmentectomy and lobectomy: Safety results of a randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg; Sep 2019.

DOMANDA

Dovrebbe la segmentectomia vs lobectomia essere utilizzata per pazienti affetti da NSCLC in stadio iniziale	
POPULATION:	Pazienti affetti da NSCLC in stadio iniziale
INTERVENTION:	La segmentectomia
COMPARISON:	Lobectomia
MAIN OUTCOMES:	Overall survival RCT; Overall Survival; Disease free survival RCT; Disease free Survival; Quality of life; Number of harvested lymphonodes; Lenght hospital stay; Local recurrence RCT; Local recurrence; Postoperative air leaks; Postoperative air leaks (RCT); Recidiva linfonodale; Postoperative complications RCT); Postoperative complications; Rehospitalization
SETTING:	Inpatients

PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem

Is the problem a priority?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know		

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Trivial ●Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a ottobre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 121 records. Sono stati inclusi 48 studi osservazionali provenienti da 11 revisioni sistematiche e 2 RCT. Si tratta di studi osservazionali, prevalentemente di natura retrospettiva, che hanno fornito informazioni su outcomes d'interesse nei pazienti con neoplasia del polmone non a piccole cellule, in stadio iniziale e che hanno subito intervento chirurgico di segmentectomia o di lobectomia. E' stato incluso un RCT che ha randomizzato 1106 pazienti giapponesi affetti da NSCLC stadio IA a trattamento chirurgico di segmentectomia rispetto a lobectomia. E' stato incluso anche un altro RCT che ha randomizzato 697 pazienti affetti da NSCLC (T1aN0) a trattamento chirurgico di segmentectomia rispetto a lobectomia.	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con lobectomia	Rischio con la segmentectomia				
Overall survival RCT follow up: mediana 7 anni	Popolazione in studio		**HR 0.82** (0.66 a 1.02)	1803 (2 RCT)[1,2]	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]	Nei pazienti con NSCLC in stadio iniziale la segmentectomia non sembra determinare alcuna differenza rispetto alla lobectomia in termini di sopravvivenza
	20 per 100	**17 per 100** (14 a 20)				
Overall Survival	Popolazione in studio		**HR 1.09** (0.93 a 1.28)	(20 studi osservazionali)[10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,3,4,5,6,7,8,9]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,b,c]	Nei pazienti con NSCLC in stadio iniziale la segmentectomia probabilmente non determina alcuna differenza in termini di overall survival.
	0 per 100	**NaN per 100** (-- a --)				
Disease free survival RCT follow up: mediana 7 anni	Popolazione in studio		**HR 1.00** (0.85 a 1.18)	1803 (2 RCT)[1,2]	⊕⊕⊕◯ Moderata[d]	Nei pazienti con NSCLC in stadio iniziale la segmentectomia probabilmente non determina alcuna differenza in termini di disease free survival.
	26 per 100	**26 per 100** (23 a 30)				
Disease free Survival	Popolazione in studio		**HR 1.08** (0.93 a 1.26)	(11 studi osservazionali)[11,12,15,16,17,19,20,21,23,8,9]	⊕◯◯◯ Molto bassa[c,e]	Nei pazienti con NSCLC in stadio iniziale la segmentectomia probabilmente non determina alcuna
	0 per 100	**NaN per 100** (-- a --)				

						differenza in termini di disease free survival.
Quality of life - non riportato	-	-	-	-	-	
Number of harvested lymphonodes	La media number of harvested lymphonodes era **0**	MD **5.07 inferiore** (9.41 inferiore a 0.74 inferiore)	-	792 (5 studi osservazionali)[12,15,17,23,24]	⊕◯◯◯ Molto bassa[e,f]	Nei pazienti con NSCLC in stadio iniziale la segmentectomia probabilmente determina una riduzione del numero dei linfonodi asportati.
Lenght hospital stay	La media lenght hospital stay era **0**	MD **0.58 inferiore** (1.63 inferiore a 0.46 maggiore)	-	1412 (9 studi osservazionali)[12,17,21,23,24,25,26,27,28]	⊕◯◯◯ Molto bassa[e,f]	Nei pazienti con NSCLC in stadio iniziale la segmentectomia probabilmente non determina alcuna differenza in termini di durata di degenza.

1. Saji, H., Okada, M., Tsuboi, M., Nakajima, R., Suzuki, K., Aokage, K., Aoki, T., Okami, J., Yoshino, I., Ito, H., Okumura, N., Yamaguchi, M., Ikeda, N., Wakabayashi, M., Nakamura, K., Fukuda, H., Nakamura, S., Mitsudomi, T., Watanabe, S. I., Asamura, H.. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet; Apr 23 2022.
2. Altorki, N., Wang, X., Kozono, D., Watt, C., Landrenau, R., Wigle, D., Port, J., Jones, D. R., Conti, M., Ashrafi, A. S., Liberman, M., Yasufuku, K., Yang, S., Mitchell, J. D., Pass, H., Keenan, R., Bauer, T., Miller, D., Kohman, L. J., Stinchcombe, T. E., Vokes, E.. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med; Feb 9 2023.
3. Qu, X., Wang, K., Zhang, T., Shen, H., Dong, W., Liu, Q., Du, J.. Long-term outcomes of stage I NSCLC (≤3 cm) patients following segmentectomy are equivalent to lobectomy under analogous extent of lymph node removal: a PSM based analysis. J Thorac Dis; Nov 2017.

4. Moon, M. H., Moon, Y. K., Moon, S. W.. Segmentectomy versus lobectomy in early non-small cell lung cancer of 2 cm or less in size: A population-based study. Respirology; Jul 2018.
5. Khullar, O. V., Liu, Y., Gillespie, T., Higgins, K. A., Ramalingam, S., Lipscomb, J., Fernandez, F. G.. Survival After Sublobar Resection versus Lobectomy for Clinical Stage IA Lung Cancer: An Analysis from the National Cancer Data Base. J Thorac Oncol; Nov 2015.
6. Dai, C., Shen, J., Ren, Y., Zhong, S., Zheng, H., He, J., Xie, D., Fei, K., Liang, W., Jiang, G., Yang, P., Petersen, R. H., Ng, C. S., Liu, C. C., Rocco, G., Brunelli, A., Shen, Y., Chen, C., He, J.. Choice of Surgical Procedure for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer ≤ 1 cm or > 1 to 2 cm Among Lobectomy, Segmentectomy, and Wedge Resection: A Population-Based Study. J Clin Oncol; Sep 10 2016.
7. Roman, M., Labbouz, S., Valtzoglou, V., Ciesla, A., Hawari, M., Addae-Boateng, E., Thorpe, J. A., Duffy, J. P., Majewski, A.. Lobectomy vs. segmentectomy. A propensity score matched comparison of outcomes. Eur J Surg Oncol; May 2019.
8. Okada, M., Nishio, W., Sakamoto, T., Uchino, K., Yuki, T., Nakagawa, A., Tsubota, N.. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: the role of segmentectomy as a type of lesser resection. J Thorac Cardiovasc Surg; Jan 2005.
9. Okada, M., Koike, T., Higashiyama, M., Yamato, Y., Kodama, K., Tsubota, N.. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study. J Thorac Cardiovasc Surg; Oct 2006.
10. Nakamura, H., Taniguchi, Y., Miwa, K., Adachi, Y., Fujioka, S., Haruki, T., Takagi, Y., Yurugi, Y.. Comparison of the surgical outcomes of thoracoscopic lobectomy, segmentectomy, and wedge resection for clinical stage I non-small cell lung cancer. Thorac Cardiovasc Surg; Apr 2011.
11. Landreneau, R. J., Normolle, D. P., Christie, N. A., Awais, O., Wizorek, J. J., Abbas, G., Pennathur, A., Shende, M., Weksler, B., Luketich, J. D., Schuchert, M. J.. Recurrence and survival outcomes after anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage I non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis. J Clin Oncol; Aug 10 2014.
12. Hwang, Y., Kang, C. H., Kim, H. S., Jeon, J. H., Park, I. K., Kim, Y. T.. Comparison of thoracoscopic segmentectomy and thoracoscopic lobectomy on the patients with non-small cell lung cancer: a propensity score matching study. Eur J Cardiothorac Surg; Aug 2015.
13. Dziedzic, R., Zurek, W., Marjanski, T., Rudzinski, P., Orlowski, T. M., Sawicka, W., Marczyk, M., Polanska, J., Rzyman, W.. Stage I non-small-cell lung cancer: long-term results of lobectomy versus sublobar resection from the Polish National Lung Cancer Registry. Eur J Cardiothorac Surg; Aug 1 2017.
14. Whitson, B. A., Groth, S. S., Andrade, R. S., Maddaus, M. A., Habermann, E. B., D'Cunha, J.. Survival after lobectomy versus segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer: a population-based analysis. Ann Thorac Surg; Dec 2011.
15. Zhong, C., Fang, W., Mao, T., Yao, F., Chen, W., Hu, D.. Comparison of thoracoscopic segmentectomy and thoracoscopic lobectomy for small-sized stage IA lung cancer. Ann Thorac Surg; Aug 2012.

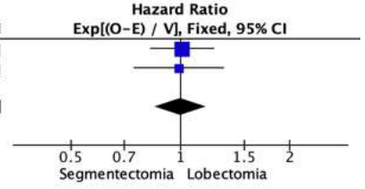
	16. Zhang, L., Ma, W., Li, Y., Jiang, Y., Ma, G., Wang, G.. Comparative study of the anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage IA peripheral lung cancer by video assistant thoracoscopic surgery. J Cancer Res Ther; Sep 2013. 17. Yamashita, S., Tokuishi, K., Anami, K., Moroga, T., Miyawaki, M., Chujo, M., Yamamoto, S., Kawahara, K.. Thoracoscopic segmentectomy for T1 classification of non-small cell lung cancer: a single center experience. Eur J Cardiothorac Surg; Jul 2012. 18. Yamato, Y., Koike, T., Yoshiya, K., Shinohara, H., Toyabe, S.. Results of surgical treatment for small (2 cm or under) adenocarcinomas of the lung. Surg Today; 2008. 19. Tsubokawa, N., Tsutani, Y., Miyata, Y., Handa, Y., Misumi, K., Hanaki, H., Hida, E., Okada, M.. Segmentectomy Versus Lobectomy for Radiologically Pure Solid Clinical T1a-bN0M0 Lung Cancer. World J Surg; Aug 2018. 20. Sugi, K., Kobayashi, S., Sudou, M., Sakano, H., Matsuda, E., Okabe, K.. Long-term prognosis of video-assisted limited surgery for early lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg; Feb 2010. 21. Shapiro, M., Weiser, T. S., Wisnivesky, J. P., Chin, C., Arustamyan, M., Swanson, S. J.. Thoracoscopic segmentectomy compares favorably with thoracoscopic lobectomy for patients with small stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg; Jun 2009. 22. Soukiasian, H. J., Hong, E., McKenna, R. J.,Jr.. Video-assisted thoracoscopic trisegmentectomy and left upper lobectomy provide equivalent survivals for stage IA and IB lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg; Sep 2012. 23. Song, C. Y., Sakai, T., Kimura, D., Tsushima, T., Fukuda, I.. Comparison of perioperative and oncological outcomes between video-assisted segmentectomy and lobectomy for patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer: a propensity score matching study. J Thorac Dis; Aug 2018. 24. Darras, M., Ojanguren, A., Forster, C., Zellweger, M., Perentes, J. Y., Krueger, T., Gonzalez, M.. Short-term local control after VATS segmentectomy and lobectomy for solid NSCLC of less than 2 cm. Thorac Cancer; Feb 2021. 25. De Giacomo, T., Di Stasio, M., Diso, D., Anile, M., Venuta, F., Furio Coloni, G.. Sub-lobar lung resection of peripheral T1N0M0 NSCLC does not affect local recurrence rate. Scand J Surg; 2009. 26. Zhao, X., Qian, L., Luo, Q., Huang, J.. Segmentectomy as a safe and equally effective surgical option under complete video-assisted thoracic surgery for patients of stage I non-small cell lung cancer. J Cardiothorac Surg; Apr 29 2013. 27. Wang, B. Y., Tu, C. C., Liu, C. Y., Shih, C. S., Liu, C. C.. Single-incision thoracoscopic lobectomy and segmentectomy with radical lymph node dissection. Ann Thorac Surg; Sep 2013. 28. Echavarria, M. F., Cheng, A. M., Velez-Cubian, F. O., Ng, E. P., Moodie, C. C., Garrett, J. R., Fontaine, J. P., Robinson, L. A., Toloza, E. M.. Comparison of pulmonary function tests and perioperative outcomes after robotic-assisted pulmonary lobectomy vs segmentectomy. Am J Surg; Dec 2016. a. La certezza nelle prove è stata abbassata per eterogeneità presente tra gli studi. b. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di selection bias considerata la natura osservazionale degli studi. Complessivamente attraverso la new Ottawa scale, gli studi sono stati giudicati di qualità media.	

c. La certezza nelle prove èp stata abbassata di un livello per publication bias in quanto funnel plot asimmetrico
d. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance bias.
e. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di selection e performance bias considerata la natura osservazionale degli studi. Complessivamente attraverso la new Ottawa scale, gli studi sono stati giudicati di qualità media.
f. Nonostante l'eterogeneità, la certezza nelle prove non è stata abbassata poichè questa è dovuta alla magnitudo dell'effetto e non alla sua direzione.

DFS (RCT)

	Experimental		Control					Hazard Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**O−E**	**Variance**	**Weight**	**Exp[(O−E) / V], Fixed, 95% CI**
Altorki 2023	137	340	141	357	0.95	95.35	66.5%	1.01 [0.83, 1.23]
Saji 2022	97	552	98	554	−0.48	48.08	33.5%	0.99 [0.75, 1.31]
Total (95% CI)		**892**		**911**			**100.0%**	**1.00 [0.85, 1.18]**
Total events	234		239					

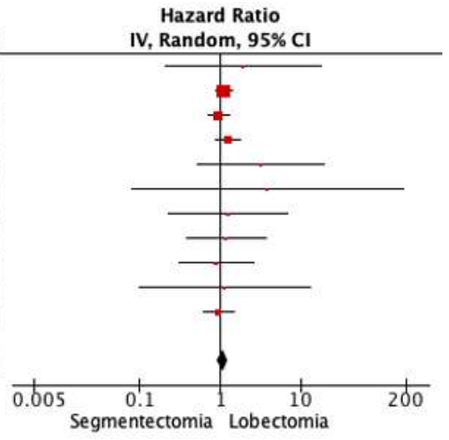
Heterogeneity: $Chi^2 = 0.01$, df = 1 (P = 0.91); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 0.04 (P = 0.97)



DFS

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI
Hwang 2015	0.66	1.13	0.5%	1.93 [0.21, 17.72]
Landrenau 2014	0.104	0.121	40.5%	1.11 [0.88, 1.41]
Okada 2005	-0.04	0.16	23.1%	0.96 [0.70, 1.31]
Okada 2006	0.21	0.18	18.3%	1.23 [0.87, 1.76]
Shapiro 2009	1.172	0.92	0.7%	3.23 [0.53, 19.59]
Song 2018	1.34	1.97	0.2%	3.82 [0.08, 181.48]
Sugi 2010	0.23	0.87	0.8%	1.26 [0.23, 6.93]
Tsubokawa 2018	0.157	0.577	1.8%	1.17 [0.38, 3.63]
Yamashita 2012	-0.117	0.543	2.0%	0.89 [0.31, 2.58]
Zhang 2013	0.13	1.24	0.4%	1.14 [0.10, 12.94]
Zhong 2012	-0.051	0.224	11.8%	0.95 [0.61, 1.47]
Total (95% CI)			**100.0%**	**1.08 [0.93, 1.26]**

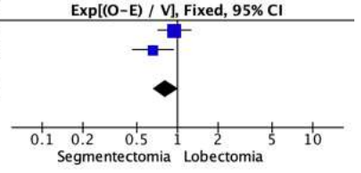
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.73, df = 10 (P = 0.96); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.06 (P = 0.29)



OS RCT

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI
Altorki 2023	95	340	103	357	-2.52	49.07	59.8%	0.95 [0.72, 1.26]
Saji 2022	53	552	79	554	-13.71	32.99	40.2%	0.66 [0.47, 0.93]
Total (95% CI)		**892**		**911**			**100.0%**	**0.82 [0.66, 1.02]**
Total events	148		182					

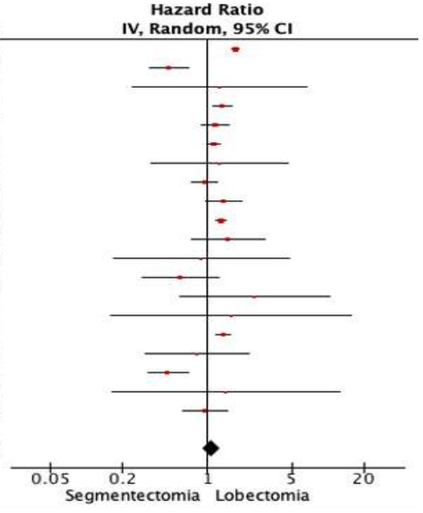
Heterogeneity: Chi² = 2.62, df = 1 (P = 0.11); I² = 62%
Test for overall effect: Z = 1.79 (P = 0.07)



OS

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI
Dai 2016	0.54	0.04	9.5%	1.72 [1.59, 1.86]
Dziedzic 2017	-0.73	0.19	6.4%	0.48 [0.33, 0.70]
Hwang 2015	0.231	0.844	0.8%	1.26 [0.24, 6.59]
Khullar 2015	0.29	0.09	8.7%	1.34 [1.12, 1.59]
Landrenau 2014	0.157	0.137	7.6%	1.17 [0.89, 1.53]
Moon 2018	0.13	0.06	9.3%	1.14 [1.01, 1.28]
Nakamura 2011	0.24	0.67	1.3%	1.27 [0.34, 4.73]
Okada 2005	-0.05	0.127	7.9%	0.95 [0.74, 1.22]
Okada 2006	0.307	0.177	6.7%	1.36 [0.96, 1.92]
Ou 2017	0.27	0.05	9.4%	1.31 [1.19, 1.44]
Roman 2019	0.392	0.359	3.3%	1.48 [0.73, 2.99]
Shapiro 2009	-0.105	0.857	0.8%	0.90 [0.17, 4.83]
Soukiasian 2012	-0.511	0.373	3.2%	0.60 [0.29, 1.25]
Sugi 2010	0.9	0.73	1.1%	2.46 [0.59, 10.29]
Tsubokawa 2018	0.451	1.173	0.5%	1.57 [0.16, 15.64]
Whitson 2011	0.31	0.07	9.1%	1.36 [1.19, 1.56]
Yamashita 2012	-0.198	0.508	2.0%	0.82 [0.30, 2.22]
Yamato 2008	-0.75	0.196	6.2%	0.47 [0.32, 0.69]
Zhang 2013	0.36	1.11	0.5%	1.43 [0.16, 12.62]
Zhong 2012	-0.05	0.22	5.7%	0.95 [0.62, 1.46]
Total (95% CI)			**100.0%**	**1.09 [0.93, 1.28]**

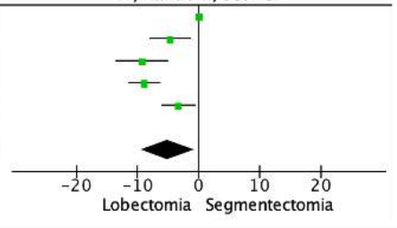
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.07$; $Chi^2 = 120.38$, df = 19 ($P < 0.00001$); $I^2 = 84\%$
Test for overall effect: Z = 1.06 (P = 0.29)



Number of harvested lymphonodes

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Darras 2021	2.93	1	96	2.89	0.95	92	21.8%	0.04 [-0.24, 0.32]
Hwang 2015	19.7	10.8	94	24.4	11.9	94	19.5%	-4.70 [-7.95, -1.45]
Song 2018	13.7	6.4	41	23	12	41	18.2%	-9.30 [-13.46, -5.14]
Yamashita 2012	12.1	9.4	90	21	9.1	124	20.4%	-8.90 [-11.42, -6.38]
Zhong 2012	11.2	6.5	39	14.5	8.1	81	20.2%	-3.30 [-6.00, -0.60]
Total (95% CI)			**360**			**432**	**100.0%**	**-5.07 [-9.41, -0.74]**

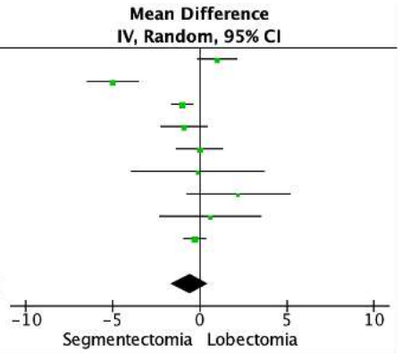
Heterogeneity: $Tau^2 = 22.43$; $Chi^2 = 79.50$, df = 4 ($P < 0.00001$); $I^2 = 95\%$
Test for overall effect: Z = 2.29 (P = 0.02)



Lenght of hospital stay

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Darras 2021	7	4.07	96	6	3.7	92	13.4%	1.00 [-0.11, 2.11]
De Giacomo 2009	5	3.4	36	10	5.4	116	12.0%	-5.00 [-6.48, -3.52]
Echavarria 2016	4	1.2	43	5	3.79	208	15.0%	-1.00 [-1.63, -0.37]
Hwang 2015	6.2	5.2	94	7.1	4	94	12.6%	-0.90 [-2.23, 0.43]
Shapiro 2009	4	0.6	31	4	7.1	113	12.6%	0.00 [-1.33, 1.33]
Song 2018	13.3	4.5	41	13.4	11.6	41	5.1%	-0.10 [-3.91, 3.71]
Wang 2013	6	1.58	5	3.79	5	14	7.0%	2.21 [-0.75, 5.17]
Yamashita 2012	12.2	8.2	90	11.6	13.4	124	7.1%	0.60 [-2.30, 3.50]
Zhao 2012	6.2	1.62	36	6.5	1.87	138	15.0%	-0.30 [-0.91, 0.31]
Total (95% CI)			**472**			**940**	**100.0%**	**-0.58 [-1.63, 0.46]**

Heterogeneity: $Tau^2 = 1.80$; $Chi^2 = 49.39$, df = 8 (P < 0.00001); $I^2 = 84\%$
Test for overall effect: Z = 1.09 (P = 0.27)



Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Large
○ Moderate
○ Small
● Trivial
○ Varies
○ Don't know

E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a ottobre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 121 records.
Sono stati inclusi 48 studi osservazionali provenienti da 11 revisioni sistematiche e 2 RCT.
Si tratta di studi osservazionali, prevalentemente di natura retrospettiva, che hanno fornito informazioni su outcomes d'interesse nei pazienti con neoplasia del polmone non a piccole cellule, in stadio iniziale e che hanno subito intervento chirurgico di segmentectomia o di lobectomia.
E' stato incluso un RCT che ha randomizzato 1106 pazienti giapponesi affetti da NSCLC stadio IA a trattamento chirurgico di segmentectomia rispetto a lobectomia.
E' stato incluso anche un altro RCT che ha randomizzato 697 pazienti affetti da NSCLC (T1aN0) a trattamento chirurgico di segmentectomia rispetto a lobectomia.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con lobectomia	Rischio con la segmentectomia				
Local recurrence RCT follow up: mediana 7 anni	Popolazione in studio		**RR 1.61** (1.12 a 2.31)	1793 (2 RCT)[1,2]	⊕⊕◯◯ Bassa[a,b]	Nei pazienti con NSCLC in stadio iniziale la segmentectomia probabilmente aumenta il tasso di recidiva locale rispetto alla lobectomia.
	7 per 100	**12 per 100** (8 a 17)				
Local recurrence	Popolazione in studio		**OR 1.40** (0.94 a 2.08)	5466 (22 studi osservazionali)[10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,3,4,5,6,7,8,9]	⊕◯◯◯ Molto bassa[c,d,e]	Nei pazienti con NSCLC in stadio iniziale la segmentectomia probabilmente non determina alcuna differenza in termini di recidiva locale.
	5 per 100	**7 per 100** (5 a 10)				
Postoperative air leaks	Popolazione in studio		**OR 1.18** (0.79 a 1.75)	4127 (11 studi osservazionali)[17,20,21,25,26,27,28,29,30,7]	⊕◯◯◯ Molto bassa[c]	Nei pazienti con NSCLC in stadio iniziale la segmentectomia probabilmente non
	10 per 100	**12 per 100** (8 a 16)				

						determina alcuna differenza in termini di postoperative air leaks.
Postoperative air leaks (RCT)	Popolazione in studio		**RR 1.72** (1.01 a 2.90)	1106 (1 RCT)[31]	⊕⊕◯◯ Bassa[a,b]	
	4 per 100	**7 per 100** (4 a 11)				
Recidiva linfonodale	Popolazione in studio		**OR 0.95** (0.12 a 7.81)	327 (1 studio osservazionale)[23]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,c]	Nei pazienti con NSCLC in stadio iniziale la segmentectomia probabilmente non determina alcuna differenza in termini di tasso di recidiva linfonodale.
	3 per 100	**3 per 100** (0 a 18)				
Postoperative complications RCT) follow up: mediana 7.3 anni	Popolazione in studio		**RR 1.04** (0.86 a 1.27)	1106 (1 RCT)[1]	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]	Nei pazienti con NSCLC in stadio iniziale la segmentectomiasembra non determinare alcuna differenza in termini di complicanze postoperatorie.
	26 per 100	**27 per 100** (22 a 33)				
Postoperative complications	Popolazione in studio		**OR 1.06** (0.78 a 1.44)	3323 (14 studi osservazionali)[14,17,20,21,22,24,26,28,29,3,30,32,33,9]	⊕◯◯◯ Molto bassa[c,d]	Nei pazienti con NSCLC in stadio iniziale la segmentectomia probabilmente non determina alcuna differenza in termini di complicanze postoperatorie.
	23 per 100	**24 per 100** (19 a 30)				

Rehospitalization - non riportato	-	-	-	-	-	

1. Saji, H., Okada, M., Tsuboi, M., Nakajima, R., Suzuki, K., Aokage, K., Aoki, T., Okami, J., Yoshino, I., Ito, H., Okumura, N., Yamaguchi, M., Ikeda, N., Wakabayashi, M., Nakamura, K., Fukuda, H., Nakamura, S., Mitsudomi, T., Watanabe, S. I., Asamura, H.. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet; Apr 23 2022.
2. Altorki, N., Wang, X., Kozono, D., Watt, C., Landrenau, R., Wigle, D., Port, J., Jones, D. R., Conti, M., Ashrafi, A. S., Liberman, M., Yasufuku, K., Yang, S., Mitchell, J. D., Pass, H., Keenan, R., Bauer, T., Miller, D., Kohman, L. J., Stinchcombe, T. E., Vokes, E.. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med; Feb 9 2023.
3. Schuchert, M. J., Pettiford, B. L., Keeley, S., D'Amato, T. A., Kilic, A., Close, J., Pennathur, A., Santos, R., Fernando, H. C., Landreneau, J. R., Luketich, J. D., Landreneau, R. J.. Anatomic segmentectomy in the treatment of stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg; Sep 2007.
4. Sienel, W., Stremmel, C., Kirschbaum, A., Hinterberger, L., Stoelben, E., Hasse, J., Passlick, B.. Frequency of local recurrence following segmentectomy of stage IA non-small cell lung cancer is influenced by segment localisation and width of resection margins--implications for patient selection for segmentectomy. Eur J Cardiothorac Surg; Mar 2007.
5. Okada, M., Mimae, T., Tsutani, Y., Nakayama, H., Okumura, S., Yoshimura, M., Miyata, Y.. Segmentectomy versus lobectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma. Ann Cardiothorac Surg; Mar 2014.
6. Read, R. C., Yoder, G., Schaeffer, R. C.. Survival after conservative resection for T1 N0 M0 non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg; Mar 1990.
7. Martin-Ucar, A. E., Nakas, A., Pilling, J. E., West, K. J., Waller, D. A.. A case-matched study of anatomical segmentectomy versus lobectomy for stage I lung cancer in high-risk patients. Eur J Cardiothorac Surg; Apr 2005.
8. Nishio, W., Yoshimura, M., Maniwa, Y., Kitamura, Y., Tane, K., Takenaka, D., Adachi, S.. Re-Assessment of Intentional Extended Segmentectomy for Clinical T1aN0 Non-Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg; Nov 2016.
9. Kilic, A., Schuchert, M. J., Pettiford, B. L., Pennathur, A., Landreneau, J. R., Landreneau, J. P., Luketich, J. D., Landreneau, R. J.. Anatomic segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer in the elderly. Ann Thorac Surg; Jun 2009.
10. Koike, T., Yamato, Y., Yoshiya, K., Shimoyama, T., Suzuki, R.. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1 N0 M0 small-sized lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg; Apr 2003.
11. Landreneau, R. J., Sugarbaker, D. J., Mack, M. J., Hazelrigg, S. R., Luketich, J. D., Fetterman, L., Liptay, M. J., Bartley, S., Boley, T. M., Keenan, R. J., Ferson, P. F., Weyant, R. J., Naunheim, K. S.. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1 N0 M0) non-small-cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg; Apr 1997.
12. Keenan, R. J., Landreneau, R. J., Maley, R. H.,Jr., Singh, D., Macherey, R., Bartley, S., Santucci, T.. Segmental resection spares pulmonary function in patients with stage I lung cancer. Ann Thorac Surg; Jul 2004.
13. Hattori, A., Matsunaga, T., Takamochi, K., Oh, S., Suzuki, K.. Locoregional recurrence after segmentectomy for clinical-T1aN0M0 radiologically solid non-small-cell lung carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg; Mar 1 2017.
14. De Giacomo, T., Di Stasio, M., Diso, D., Anile, M., Venuta, F., Furio Coloni, G.. Sub-lobar lung resection of peripheral T1N0M0 NSCLC does not affect local recurrence rate. Scand J Surg; 2009.
15. Fiorelli, A., Caronia, F. P., Daddi, N., Loizzi, D., Ampollini, L., Ardò, N., Ventura, L., Carbognani, P., Potenza, R., Ardissone, F., Sollitto, F., Mattioli, S., Puma, F., Santini, M., Ragusa, M.. Sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: an appropriate choice in elderly patients?. Surg Today; Dec 2016.

16. Carr, S. R., Schuchert, M. J., Pennathur, A., Wilson, D. O., Siegfried, J. M., Luketich, J. D., Landreneau, R. J.. Impact of tumor size on outcomes after anatomic lung resection for stage 1A non-small cell lung cancer based on the current staging system. J Thorac Cardiovasc Surg; Feb 2012.
17. Altorki, N. K., Kamel, M. K., Narula, N., Ghaly, G., Nasar, A., Rahouma, M., Lee, P. C., Port, J. L., Stiles, B. M.. Anatomical Segmentectomy and Wedge Resections Are Associated with Comparable Outcomes for Patients with Small cT1N0 Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol; Nov 2016.
18. Zhao, X., Qian, L., Luo, Q., Huang, J.. Segmentectomy as a safe and equally effective surgical option under complete video-assisted thoracic surgery for patients of stage I non-small cell lung cancer. J Cardiothorac Surg; Apr 29 2013.
19. Zhang, L., Ma, W., Li, Y., Jiang, Y., Ma, G., Wang, G.. Comparative study of the anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage IA peripheral lung cancer by video assistant thoracoscopic surgery. J Cancer Res Ther; Sep 2013.
20. Yamashita, S., Tokuishi, K., Anami, K., Moroga, T., Miyawaki, M., Chujo, M., Yamamoto, S., Kawahara, K.. Thoracoscopic segmentectomy for T1 classification of non-small cell lung cancer: a single center experience. Eur J Cardiothorac Surg; Jul 2012.
21. Shapiro, M., Weiser, T. S., Wisnivesky, J. P., Chin, C., Arustamyan, M., Swanson, S. J.. Thoracoscopic segmentectomy compares favorably with thoracoscopic lobectomy for patients with small stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg; Jun 2009.
22. Okada, M., Koike, T., Higashiyama, M., Yamato, Y., Kodama, K., Tsubota, N.. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study. J Thorac Cardiovasc Surg; Oct 2006.
23. Nakamura, H., Taniguchi, Y., Miwa, K., Adachi, Y., Fujioka, S., Haruki, T., Takagi, Y., Yurugi, Y.. Comparison of the surgical outcomes of thoracoscopic lobectomy, segmentectomy, and wedge resection for clinical stage I non-small cell lung cancer. Thorac Cardiovasc Surg; Apr 2011.
24. Darras, M., Ojanguren, A., Forster, C., Zellweger, M., Perentes, J. Y., Krueger, T., Gonzalez, M.. Short-term local control after VATS segmentectomy and lobectomy for solid NSCLC of less than 2 cm. Thorac Cancer; Feb 2021.
25. Deng, B., Cassivi, S. D., de Andrade, M., Nichols, F. C., Trastek, V. F., Wang, Y., Wampfler, J. A., Stoddard, S. M., Wigle, D. A., Shen, R. K., Allen, M. S., Deschamps, C., Yang, P.. Clinical outcomes and changes in lung function after segmentectomy versus lobectomy for lung cancer cases. J Thorac Cardiovasc Surg; Oct 2014.
26. Song, C. Y., Sakai, T., Kimura, D., Tsushima, T., Fukuda, I.. Comparison of perioperative and oncological outcomes between video-assisted segmentectomy and lobectomy for patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer: a propensity score matching study. J Thorac Dis; Aug 2018.
27. Sugi, K., Kobayashi, S., Sudou, M., Sakano, H., Matsuda, E., Okabe, K.. Long-term prognosis of video-assisted limited surgery for early lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg; Feb 2010.
28. Soukiasian, H. J., Hong, E., McKenna, R. J.,Jr.. Video-assisted thoracoscopic trisegmentectomy and left upper lobectomy provide equivalent survivals for stage IA and IB lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg; Sep 2012.
29. Hwang, Y., Kang, C. H., Kim, H. S., Jeon, J. H., Park, I. K., Kim, Y. T.. Comparison of thoracoscopic segmentectomy and thoracoscopic lobectomy on the patients with non-small cell lung cancer: a propensity score matching study. Eur J Cardiothorac Surg; Aug 2015.
30. Echavarria, M. F., Cheng, A. M., Velez-Cubian, F. O., Ng, E. P., Moodie, C. C., Garrett, J. R., Fontaine, J. P., Robinson, L. A., Toloza, E. M.. Comparison of pulmonary function tests and perioperative outcomes after robotic-assisted pulmonary lobectomy vs segmentectomy. Am J Surg; Dec 2016.
31. Suzuki, K., Saji, H., Aokage, K., Watanabe, S. I., Okada, M., Mizusawa, J., Nakajima, R., Tsuboi, M., Nakamura, S., Nakamura, K., Mitsudomi, T., Asamura, H.. Comparison of pulmonary segmentectomy and lobectomy: Safety results of a randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg; Sep 2019.
32. Zhong, C., Fang, W., Mao, T., Yao, F., Chen, W., Hu, D.. Comparison of thoracoscopic segmentectomy and thoracoscopic lobectomy for small-sized stage IA lung cancer. Ann Thorac Surg; Aug 2012.

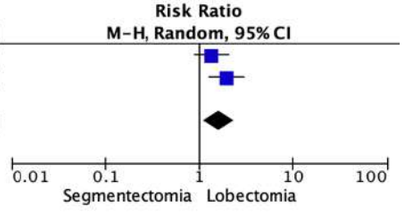
33. Tsubokawa, N., Tsutani, Y., Miyata, Y., Handa, Y., Misumi, K., Hanaki, H., Hida, E., Okada, M.. Segmentectomy Versus Lobectomy for Radiologically Pure Solid Clinical T1a-bN0M0 Lung Cancer. World J Surg; Aug 2018.

a. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance bias.
b. La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione, dovuta al basso numero di eventi.
c. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di selection e performance bias considerata la natura osservazionale degli studi. Complessivamente attraverso la new Ottawa scale, gli studi sono stati giudicati di qualità media.
d. La certezza nelle prove è stata abbassata per eterogeneità presente tra gli studi.
e. La certezza nelle prove èp stata abbassata di un livello per publication bias in quanto funnel plot asimmetrico

Local recurrence (RCT)

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Altorki 2023	45	336	35	351	50.7%	1.34 [0.89, 2.04]
Saji 2022	58	552	30	554	49.3%	1.94 [1.27, 2.97]
Total (95% CI)		**888**		**905**	**100.0%**	**1.61 [1.12, 2.31]**
Total events	103		65			

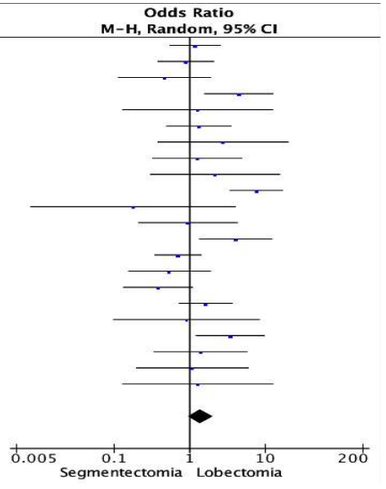
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 1.48, df = 1 (P = 0.22); I² = 32%
Test for overall effect: Z = 2.59 (P = 0.010)



Local recurrence

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Altorki 2016	14	129	15	160	6.8%	1.18 [0.55, 2.54]
Carr 2012	10	121	15	163	6.5%	0.89 [0.38, 2.05]
Darras 2021	3	96	6	92	4.2%	0.46 [0.11, 1.91]
De Giacomo 2009	9	36	8	116	5.6%	4.50 [1.59, 12.75]
Fiorelli 2016	1	39	3	149	2.2%	1.28 [0.13, 12.66]
Hattori 2017	6	83	15	270	5.8%	1.32 [0.50, 3.53]
Keenan2004	2	54	2	147	2.8%	2.79 [0.38, 20.31]
Kilic 2009	5	78	4	78	4.4%	1.27 [0.33, 4.91]
Kolike 2003	2	74	2	159	2.8%	2.18 [0.30, 15.79]
Landrenau 1997	40	102	9	117	6.7%	7.74 [3.52, 17.02]
Martin-Ucar 2005	0	17	2	17	1.4%	0.18 [0.01, 3.98]
Nakamura 2011	2	38	16	289	3.9%	0.95 [0.21, 4.29]
Nishio 2016	23	118	4	72	5.3%	4.12 [1.36, 12.44]
Okada 2006	15	305	18	262	7.1%	0.70 [0.35, 1.42]
Okada 2014	3	155	17	479	4.8%	0.54 [0.16, 1.86]
Read 1990	5	107	15	131	5.6%	0.38 [0.13, 1.08]
Schuchert 2007	14	182	12	246	6.7%	1.63 [0.73, 3.60]
Shapiro 2009	1	31	4	113	2.3%	0.91 [0.10, 8.43]
Sienel 2007	8	49	8	150	5.6%	3.46 [1.22, 9.80]
Yamashita 2012	4	90	4	124	4.2%	1.40 [0.34, 5.73]
Zhang 2013	3	26	3	28	3.4%	1.09 [0.20, 5.94]
Zhao 2012	1	36	3	138	2.2%	1.29 [0.13, 12.74]
Total (95% CI)		**1966**		**3500**	**100.0%**	**1.40 [0.94, 2.08]**
Total events	171		185			

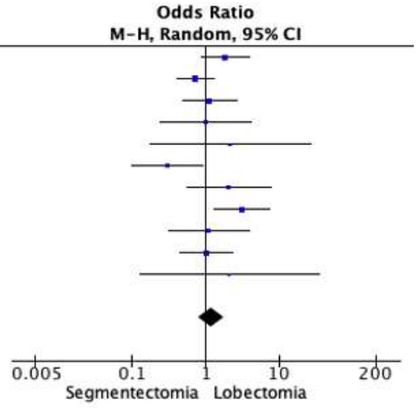
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.44$; $Chi^2 = 48.07$, df = 21 (P = 0.0007); $I^2 = 56\%$
Test for overall effect: Z = 1.67 (P = 0.09)



Postoperative air leaks

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Altorki 2016	18	129	13	160	13.7%	1.83 [0.86, 3.90]
Deng 2014	13	177	204	2070	17.2%	0.73 [0.40, 1.30]
Echavarria 2016	8	43	35	208	12.1%	1.13 [0.48, 2.64]
Hwang 2015	4	94	4	94	6.1%	1.00 [0.24, 4.12]
Martin-Ucar 2005	2	17	1	17	2.3%	2.13 [0.17, 26.03]
Shapiro 2009	4	31	37	113	8.6%	0.30 [0.10, 0.93]
Song 2018	4	41	6	122	6.8%	2.09 [0.56, 7.81]
Soukiasian 2012	10	73	13	266	11.8%	3.09 [1.30, 7.37]
Sugi 2010	4	43	8	95	7.3%	1.12 [0.32, 3.93]
Yamashita 2012	11	90	15	124	12.4%	1.01 [0.44, 2.32]
Zhong 2012	1	39	1	81	1.9%	2.11 [0.13, 34.57]
Total (95% CI)		**777**		**3350**	**100.0%**	**1.18 [0.79, 1.75]**
Total events	79		337			

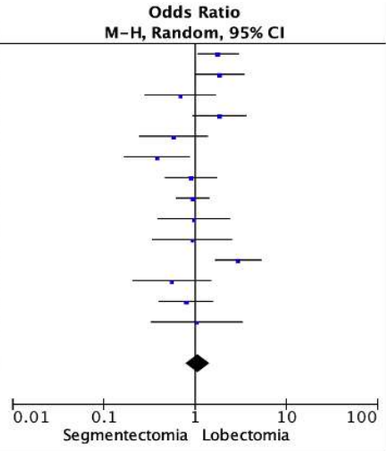
Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 15.73, df = 10 (P = 0.11); I² = 36%
Test for overall effect: Z = 0.81 (P = 0.42)



Postoperative complications

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Altorki 2016	47	129	39	160	9.3%	1.78 [1.07, 2.96]
Darras 2021	38	96	24	92	8.2%	1.86 [1.00, 3.45]
De Giacomo 2009	8	36	34	116	6.1%	0.69 [0.29, 1.66]
Echavarria 2016	24	43	84	208	7.8%	1.86 [0.96, 3.62]
Hwang 2015	10	94	16	94	6.3%	0.58 [0.25, 1.36]
Kilic 2009	9	78	27	106	6.5%	0.38 [0.17, 0.87]
Okada 2006	20	305	19	262	7.9%	0.90 [0.47, 1.72]
Schuchert 2007	59	182	83	246	10.2%	0.94 [0.63, 1.42]
Shapiro 2009	8	31	30	113	5.9%	0.96 [0.39, 2.38]
Song 2018	6	41	19	122	5.3%	0.93 [0.34, 2.51]
Soukiasian 2012	27	73	44	266	8.6%	2.96 [1.67, 5.26]
Tsubokawa 2018	9	52	12	44	5.5%	0.56 [0.21, 1.48]
Yamashita 2012	17	90	28	124	7.7%	0.80 [0.41, 1.57]
Zhong 2012	5	39	10	81	4.5%	1.04 [0.33, 3.29]
Total (95% CI)		**1289**		**2034**	**100.0%**	**1.06 [0.78, 1.44]**
Total events	287		469			

Heterogeneity: Tau² = 0.19; Chi² = 33.38, df = 13 (P = 0.001); I² = 61%
Test for overall effect: Z = 0.38 (P = 0.71)



Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies	La certezza nelle prove è stata giudicata complessivamente moderata per rischio di performance bias e imprecisione delle stime.	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	Nessuna evidenza trovata.	Esprimere le considerazioni aggiuntive

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know		

Equity
What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ● Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza trovata.	

Acceptability
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza trovata.	

Feasibility
Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza trovata.	

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	**Small**	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	**Trivial**		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	**Moderate**	High			No included studies
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	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	**Probably increased**	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	●	○

CONCLUSIONI

Recommendation
La segmentectomia rispetto alla lobectomia può essere presa in considerazione per pazienti affetti da NSCLC in stadio iniziale

QUESITO 12

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 duraion 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 >= +-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 12: 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
○ No ○ Probabilmente no		

O Probabilmente si **X** Si O Varia O Non so		

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
O Irrilevanti O Piccoli O Moderati **X** Grandi O Variano O 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]	
	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	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)				

distant metastasis (all assessed by means of blinded independent 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)				

	a. We cannot exclude the risk of selection bias due to the lack of information. Progression free survival/Objective response and duraion 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 >= +-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”.	

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI

- ○ Grandi
- ○ Moderati
- **X** Piccoli
- ○ Irrilevanti
- ○ Variano
- ○ Non so

RICERCA DELLE PROVE

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]	
	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	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)				

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

independent 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	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)				

with: NCI-CTCAE 4.03 follow up: median 14.5 months[g]						
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)				

a. We cannot exclude the risk of selection bias due to the lack of information. Progression free survival/Objective response and duraion 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 >= +-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".	

Qualità delle prove

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
O Molto bassa **X** Bassa O Moderata O Alta O Nessuno studio incluso	La qualità globale delle prove è stata giudicata bassa per imprecisione delle stime e non diretta applicabilità dei risultati sul quesito di interesse	

Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità **X** Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ 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**
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento **X** È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so		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%.

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
O Riduce l'equità O Probabilmente riduce l'equità X Probabilmente nessun impatto O Probabilmente migliora l'equità O Migliora l'equità O Varia O Non so	Nessuna prova trovata	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
O No O Probabilmente no O Probabilmente si X Si O Varia O Non so	Nessuna prova trovata	

Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
O No O Probabilmente no O Probabilmente si X Si O Varia O Non so	Nessuna prova trovata	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	NO	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	**Grandi**		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	Non so

	GIUDIZI						
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			
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	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 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 13

Autore/i: ACT
Domanda: Un trattamento locoregionale + terapia sistemica rispetto a sola terapia sistemica in pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato oligometastatico
Setting: inpatients
Bibliografia:

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 loco-regionale + terapia sistemica	sola terapia sistemica	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall survival												
3[1,2,3]	studi randomizzati	non importante	non importante[a]	non importante	serio[b]	nessuno	0/0	0/0	**HR 0.51** (0.36 a 0.72)	**1 meno per 100** (da 1 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕◯ Moderata	CRITICO
Progression-free survival												
4[1,2,3,4]	studi randomizzati	serio[c]	non importante[a]	non importante	serio[b]	nessuno	74/176 (42.0%)	140/183 (76.5%)	**HR 0.32** (0.29 a 0.35)	**39 meno per 100** (da 42 meno a 37 meno)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
Quality of life - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
ORR												
1[2]	studi randomizzati	serio[c]	non importante	non importante	serio[b]	nessuno	30/72 (41.7%)	15/76 (19.7%)	**RR 2.11** (1.24 a 3.58)	**22 più per 100** (da 5 più a 51 più)	⊕⊕◯◯ Bassa	IMPORTANTE
Discontinuation of any treatment component												

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 loco-regionale + terapia sistemica	sola terapia sistemica	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1[1]	studi randomizzati	serio[c]	non importante	non importante	serio[b]	nessuno	1/68 (1.5%)	1/65 (1.5%)	**RR 0.95** (0.06 a 14.97)	**0 meno per 100** (da 1 meno a 21 più)	⊕⊕◯◯ Bassa	CRITICO
Loco-regional progression												
1[1]	studi randomizzati	serio[d]	non importante	non importante	serio[b]	nessuno	6/68 (8.8%)	29/65 (44.6%)	**RR 0.20** (0.09 a 0.44)	**36 meno per 100** (da 41 meno a 25 meno)	⊕⊕◯◯ Bassa	IMPORTANTE
Polmoniti (follow up: mediana 23.6 mesi)												
1[1]	studi randomizzati	serio[d]	non importante	non importante	serio[b]	nessuno	27/65 (41.5%)	17/65 (26.2%)	**RR 1.59** (0.96 a 2.61)	**15 più per 100** (da 1 meno a 42 più)	⊕⊕◯◯ Bassa	IMPORTANTE
Tossicità grado 3-5												
2[4,5]	studi randomizzati	serio[c]	non importante	non importante	serio[b]	nessuno	8/39 (20.5%)	6/39 (15.4%)	**RR 1.36** (0.52 a 3.51)	**6 più per 100** (da 7 meno a 39 più)	⊕⊕◯◯ Bassa	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. Nonostante l'alta eterogeneità la certezza nelle prove non è stata abbassata poichè la stessa è dovuta alla magnitudo dell'effetto e non alla relativa direzione.
b. La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione, dovuta al basso numero di eventi.
c. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di selection bias.
d. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di selection e performance bias.

References

1.Wang, X. S., Bai, Y. F., Verma, V., Yu, R. L., Tian, W., Ao, R., Deng, Y., Xia, J. L., Zhu, X. Q., Liu, H., Pan, H. X., Yang, L., He, Y. K., Bai, H. S., Luo, X., Guo, Y., Zhou, M. X., Sun, Y. M., Zhang, Z. C., Li, S. M., Cheng, X., Tan, B. X., Han, L. F., Liu, Y. Y., Zhang, K., Zeng, F. X., Jia, L., Hao, X. B., Wang, Y. Y., Feng, G., Xie, K., Lu, Y., Zeng, M.. Randomized Trial of First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor With or Without Radiotherapy for Synchronous Oligometastatic EGFR-Mutated NSCLC. J Natl Cancer Inst; Jan 30 2022.
2.Theelen, Wsme, Chen, D., Verma, V., Hobbs, B. P., Peulen, H. M. U., Aerts, Jgjv, Bahce, I., Niemeijer, A. L. N., Chang, J. Y., de Groot, P. M., Nguyen, Q. N., Comeaux, N. I., Simon, G. R., Skoulidis, F., Lin, S. H., He, K., Patel, R., Heymach, J., Baas, P., Welsh, J. W.. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. Lancet Respir Med; May 2021.
3.Gomez, D. R., Tang, C., Zhang, J., Blumenschein, G. R.,Jr., Hernandez, M., Lee, J. J., Ye, R., Palma, D. A., Louie, A. V., Camidge, D. R., Doebele, R. C., Skoulidis, F., Gaspar, L. E., Welsh, J. W., Gibbons, D. L., Karam, J. A., Kavanagh, B. D., Tsao, A. S., Sepesi, B., Swisher, S. G., Heymach, J. V.. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. J Clin Oncol; Jun 20 2019.
4.Iyengar, P., Wardak, Z., Gerber, D. E., Tumati, V., Ahn, C., Hughes, R. S., Dowell, J. E., Cheedella, N., Nedzi, L., Westover, K. D., Pulipparacharuvil, S., Choy, H., Timmerman, R. D.. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol; Jan 11 2018.
5.Gomez, D. R., Blumenschein, G. R.,Jr., Lee, J. J., Hernandez, M., Ye, R., Camidge, D. R., Doebele, R. C., Skoulidis, F., Gaspar, L. E., Gibbons, D. L., Karam, J. A., Kavanagh, B. D., Tang, C., Komaki, R., Louie, A. V., Palma, D. A., Tsao, A. S., Sepesi, B., William, W. N., Zhang, J., Shi, Q., Wang, X. S., Swisher, S. G., Heymach, J. V.. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. Lancet Oncol; Dec 2016.

DOMANDA

Dovrebbe un trattamento locoregionale + terapia sistemica vs sola terapia sistemica essere utilizzato per pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato oligometastatico	
POPULATION:	Pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato oligometastatico
INTERVENTION:	Un trattamento locoregionale + terapia sistemica
COMPARISON:	Sola terapia sistemica
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Progression-free survival; Quality of life; ORR; Discontinuation of any treatment component; Loco-regional progression; Polmoniti; Tossicità grado 3-5
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know		

Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know	E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a luglio 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 121 records. Sono stati acquisiti 7 records in full-text, di cui 3 esclusi per disegno di studio. Sono stati inclusi 4 studi: Lo studio di Gomez et al. ha incluso 49 pazienti affetti da NSCLC metastatico (fino a 3 lesioni), randomizzandoli a trattamento sistemico e locoregionale rispetto a solo trattamento sistemico/osservazione. Lo studio di Iyengar et al. ha incluso 29 pazienti affetti da NSCLC oligometastatico, randomizzandoli a trattamento locoregionale seguito da trattamento sistemico, rispetto a solo trattamento sistemico.	

Lo studio di Theleen et al. è una pooled analysis di 2 RCT che hanno incluso pazienti affetti da NSCLC metastatico, randomizzandoli a trattamento locoregionale e sistemico (Immunoterapia + RT) rispetto a solo trattamento sistemico (immunoterapia).

Lo studio di Wang et al. ha incluso 133 pazienti affetti da adenocarcinoma del polmone con mutazione EGFR in fase avanzata oligomestastatica, randomizzandoli a trattamento con TKI rispetto a TKI ed RT sulle lesioni metastatiche e sul tumore primitivo.

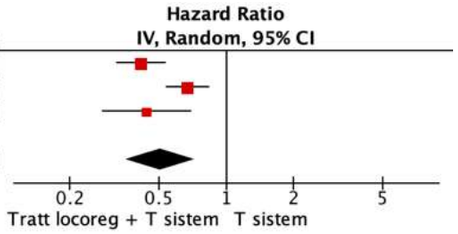
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con sola terapia sistemica	Rischio con un trattamento loco-regionale				
Overall survival	Popolazione in studio		**HR 0.51** (0.36 a 0.72)	(3 RCT)[1,2,3]	⊕⊕⊕◯ Moderata[a,b]	L'aggiunta di un trattamento loco-regionale alla terapia sistemica sembra migliorare la sopravvivenza.
	0 per 100	**NaN per 100** (-- a --)				
Progression-free survival	Popolazione in studio		**HR 0.32** (0.29 a 0.35)	359 (4 RCT)[1,2,3,4]	⊕⊕◯◯ Bassa[a,b,c]	L'aggiunta di un trattamento loco-regionale alla terapia sistemica potrebbe migliorare la progression-free survival
	77 per 100	**37 per 100** (34 a 40)				
Quality of life - non riportato	-	-	-	-	-	
ORR	Popolazione in studio		**RR 2.11** (1.24 a 3.58)	148 (1 RCT)[2]	⊕⊕◯◯ Bassa[b,c]	L'aggiunta di un trattamento loco-regionale alla terapia sistemica potrebbe migliorare il tasso di risposta obiettiva.
	20 per 100	**42 per 100** (24 a 71)				

1. Wang, X. S., Bai, Y. F., Verma, V., Yu, R. L., Tian, W., Ao, R., Deng, Y., Xia, J. L., Zhu, X. Q., Liu, H., Pan, H. X., Yang, L., He, Y. K., Bai, H. S., Luo, X., Guo, Y., Zhou, M. X., Sun, Y. M., Zhang, Z. C., Li, S. M., Cheng, X., Tan,

	B. X., Han, L. F., Liu, Y. Y., Zhang, K., Zeng, F. X., Jia, L., Hao, X. B., Wang, Y. Y., Feng, G., Xie, K., Lu, Y., Zeng, M.. Randomized Trial of First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor With or Without Radiotherapy for Synchronous Oligometastatic EGFR-Mutated NSCLC. J Natl Cancer Inst; Jan 30 2022. 2. Theelen, Wsme, Chen, D., Verma, V., Hobbs, B. P., Peulen, H. M. U., Aerts, Jgjv, Bahce, I., Niemeijer, A. L. N., Chang, J. Y., de Groot, P. M., Nguyen, Q. N., Comeaux, N. I., Simon, G. R., Skoulidis, F., Lin, S. H., He, K., Patel, R., Heymach, J., Baas, P., Welsh, J. W.. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. Lancet Respir Med; May 2021. 3. Gomez, D. R., Tang, C., Zhang, J., Blumenschein, G. R.,Jr., Hernandez, M., Lee, J. J., Ye, R., Palma, D. A., Louie, A. V., Camidge, D. R., Doebele, R. C., Skoulidis, F., Gaspar, L. E., Welsh, J. W., Gibbons, D. L., Karam, J. A., Kavanagh, B. D., Tsao, A. S., Sepesi, B., Swisher, S. G., Heymach, J. V.. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. J Clin Oncol; Jun 20 2019. 4. Iyengar, P., Wardak, Z., Gerber, D. E., Tumati, V., Ahn, C., Hughes, R. S., Dowell, J. E., Cheedella, N., Nedzi, L., Westover, K. D., Pulipparacharuvil, S., Choy, H., Timmerman, R. D.. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol; Jan 11 2018. a. Nonostante l'alta eterogeneità la certezza nelle prove non è stata abbassata poichè la stessa è dovuta alla magnitudo dell'effetto e non alla relativa direzione. b. La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione, dovuta al basso numero di eventi. c. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di selection bias. Overall survival	

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI
Gomez 2019	-0.88	0.1251	36.5%	0.41 [0.32, 0.53]
Theelen 2021	-0.4005	0.1101	38.0%	0.67 [0.54, 0.83]
Wang 2022	-0.821	0.2306	25.6%	0.44 [0.28, 0.69]
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.51 [0.36, 0.72]**

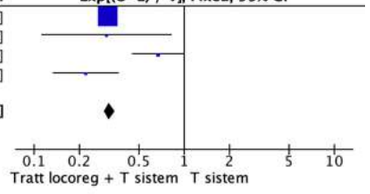
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.07$; $Chi^2 = 9.02$, df = 2 (P = 0.01); $I^2 = 78\%$
Test for overall effect: Z = 3.81 (P = 0.0001)



Progression-free survival

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI
Gomez 2019	19	25	20	24	-541.38	462.25	91.3%	0.31 [0.28, 0.34]
Iyengar 2018	4	14	10	15	-4.69	3.94	0.8%	0.30 [0.11, 0.82]
Theelen 2021	40	72	59	76	-9.9	24.72	4.9%	0.67 [0.45, 0.99]
Wang 2022	11	65	51	68	-23.48	15.51	3.1%	0.22 [0.13, 0.36]
Total (95% CI)		**176**		**183**			**100.0%**	**0.32 [0.29, 0.35]**
Total events	74		140					

Heterogeneity: $Chi^2 = 16.14$, df = 3 (P = 0.001); $I^2 = 81\%$
Test for overall effect: Z = 25.75 (P < 0.00001)



Undesirable effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know	E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a luglio 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 121 records. Sono stati acquisiti 7 records in full-text, di cui 3 esclusi per disegno di studio. Sono stati inclusi 4 studi: Lo studio di Gomez et al. ha incluso 49 pazienti affetti da NSCLC metastatico (fino a 3 lesioni), randomizzandoli a trattamento sistemico e locoregionale rispetto a solo trattamento sistemico/osservazione. Lo studio di Iyengar et al. ha incluso 29 pazienti affetti da NSCLC oligometastatico, randomizzandoli a trattamento locoregionale seguito da trattamento sistemico, rispetto a solo trattamento sistemico. Lo studio di Theleen et al. è una pooled analysis di 2 RCT che hanno incluso pazienti affetti da NSCLC metastatico, randomizzandoli a trattamento locoregionale e sistemico (Immunoterapia + RT) rispetto a solo trattamento sistemico (immunoterapia). Lo studio di Wang et al. ha incluso 133 pazienti affetti da adenocarcinoma del polmone con mutazione EGFR in fase avanzata oligomestastatica, randomizzandoli a trattamento con TKI rispetto a TKI ed RT sulle lesioni metastatiche e sul tumore primitivo.	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con sola terapia sistemica	Rischio con un trattamento loco-regionale				
Discontinuation of any treatment component	Popolazione in studio		**RR 0.95** (0.06 a 14.97)	133 (1 RCT)[1]	⊕⊕◯◯ Bassa[a,b]	L'aggiunta di un trattamento loco-regionale alla terapia sistemica potrebbe non determinare alcuna differenza nel tasso di discontinuità dal trattamento, sia sistemico, che loco-regionale.
	2 per 100	**1 per 100** (0 a 23)				
Loco-regional progression	Popolazione in studio		**RR 0.20** (0.09 a 0.44)	133 (1 RCT)[1]	⊕⊕◯◯ Bassa[b,c]	L'aggiunta di un trattamento loco-regionale alla terapia sistemica potrebbe notevolmente ridurre la probabilità di progressione loco-regionale.
	45 per 100	**9 per 100** (4 a 20)				
Polmoniti follow up: mediana 23.6 mesi	Popolazione in studio		**RR 1.59** (0.96 a 2.61)	130 (1 RCT)[1]	⊕⊕◯◯ Bassa[b,c]	L'aggiunta di un trattamento loco-regionale alla terapia sistemica con TKI potrebbe non determinare alcuna differenza nel tasso di polmoniti correlate al trattamento.
	26 per 100	**42 per 100** (25 a 68)				
Tossicità grado 3-5	Popolazione in studio		**RR 1.36** (0.52 a 3.51)	78 (2 RCT)[2,3]	⊕⊕◯◯ Bassa[a,b]	L'aggiunta di un trattamento loco-regionale alla terapia sistemica potrebbe non determinare alcuna differenza nel tasso di tossicità di grado 3-5.
	15 per 100	**21 per 100** (8 a 54)				

1. Wang, X. S., Bai, Y. F., Verma, V., Yu, R. L., Tian, W., Ao, R., Deng, Y., Xia, J. L., Zhu, X. Q., Liu, H., Pan, H. X., Yang, L., He, Y. K., Bai, H. S., Luo, X., Guo, Y., Zhou, M. X., Sun, Y. M., Zhang, Z. C., Li, S. M., Cheng, X., Tan, B. X., Han, L. F., Liu, Y. Y., Zhang, K., Zeng, F. X., Jia, L., Hao, X. B., Wang, Y. Y., Feng, G., Xie, K., Lu, Y., Zeng, M.. Randomized Trial of First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor With or Without Radiotherapy for Synchronous Oligometastatic EGFR-Mutated NSCLC. J Natl Cancer Inst; Jan 30 2022.

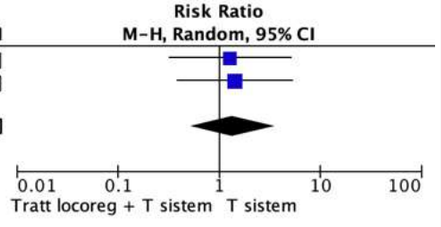
2. Iyengar, P., Wardak, Z., Gerber, D. E., Tumati, V., Ahn, C., Hughes, R. S., Dowell, J. E., Cheedella, N., Nedzi, L., Westover, K. D., Pulipparacharuvil, S., Choy, H., Timmerman, R. D.. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol; Jan 11 2018.
3. Gomez, D. R., Blumenschein, G. R.,Jr., Lee, J. J., Hernandez, M., Ye, R., Camidge, D. R., Doebele, R. C., Skoulidis, F., Gaspar, L. E., Gibbons, D. L., Karam, J. A., Kavanagh, B. D., Tang, C., Komaki, R., Louie, A. V., Palma, D. A., Tsao, A. S., Sepesi, B., William, W. N., Zhang, J., Shi, Q., Wang, X. S., Swisher, S. G., Heymach, J. V.. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. Lancet Oncol; Dec 2016.

a. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di selection bias.
b. La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione, dovuta al basso numero di eventi.
c. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di selection e performance bias.

Tossicità di grado 3-5

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Gomez 2016	4	25	3	24	47.0%	1.28 [0.32, 5.13]
Iyengar 2018	4	14	3	15	53.0%	1.43 [0.39, 5.28]
Total (95% CI)		**39**		**39**	**100.0%**	**1.36 [0.52, 3.51]**
Total events	8		6			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 0.01$, df = 1 (P = 0.91); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 0.63 (P = 0.53)



Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	La certezza nelle prove è stata giudicata BASSA prevalentemente per rischio di performance bias e imprecisione.	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	Nessuna evidenza trovata.	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know		

Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza trovata.	

Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza trovata.	

Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza trovata.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	**Large**		Varies	Don't know

	GIUDIZI						
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	**Trivial**		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	**Low**	Moderate	High			No included studies
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**	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	**Probably no impact**	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for the intervention	**Strong recommendation for the intervention**
○	○	○	●

CONCLUSIONI

Recommendation

Un trattamento loco-regionale + terapia sistemica vs. sola terapia sistemica in pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato oligometastatico dovrebbe essere preso in considerazione.

Justification

La forza della raccomandazione è forte nonostante la certezza nelle prove è stata giudicata complessivamente bassa, poiché a fronte di un potenziale danno insignificante, l'intervento può rappresentare un trattamento salvavita.

QUESITO 14

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							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ 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 14*: 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; Ipertransaminasemia di grado superiore o uguale a 3; eventi avversi di grado superiore o uguale a 3.
SETTING:	Ambulatoriale
PROSPETTIVA:	
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
○ No ○ Probabilmente no		

O Probabilmente si **X** Si O Varia O Non so		

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
O Irrilevanti O Piccoli O Moderati **X** Grandi O Variano O Non so		

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ 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)				
	Study population					

CNS PFS (Central Nervous System metastases) (CNS PFS)	45 per 100	25 per 100 (14 to 40)	HR 0.48 (0.26 to 0.86)	128 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ LOW[a,b]	
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 - 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)	The mean quality of life	MD 0.8 lower (3.6 higher to 2.1 higher)	-	499 (1 RCT)	⊕⊕⊕◯ MODERATE[a]	

assessed with: QLQ-C30 Scale from: 0 to 100	- Fatigue was 0					
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)				

a. prevalence of Asiatic population (62%)
b. low number of events (OIS <300)
c. inferencial caluclation of RR

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI

- O Grandi
- O Moderati
- O Piccoli
- **X** Irrilevanti
- O Variano
- O Non so

RICERCA DELLE PROVE

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ 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 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)				

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

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]		
	Study population						

Treatment discontinuation (treatment discontinuous)	77 per 100	49 per 100 (43 to 56)	RR 0.64 (0.73 to 0.56)	556 (1 RCT)	⊕⊕⊕◯ MODERATE[a,c]	
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**
O Molto bassa **X** Bassa O Moderata O Alta O 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**
o Importante incertezza o variabilità o Possibile importante incertezza o variabilità o Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante **X** 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
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento **X** È in favore dell'intervento ○ Varia ○ 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 tirosini-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
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità **X** Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si		

X Si ○ Varia ○ Non so		

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si **X** Si ○ Varia ○ 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 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 variabilit	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	Probabil mente 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	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 17

Autore/i: ACT
Domanda 13: Osimertinib rispetto a la chemioterapia in pazienti con NSCLC avanzato, EGFR mutato (Ex19del, L858R) e con mutazione della T790M dopo trattamento di prima linea con anti-EGFR
Setting: inpatients
Bibliografia: Mok T.S. et al. N Engl J Med 2017; 376:629-640 Papadimitrakopoulou, V. A., et al. Ann Oncol 2020; 31(11): 1536-1544

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	osimertinib	la chemioterapia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Progression free survival (follow up: mediana 8.3 mesi; valutato con: RECIST ver. 1.1)												
1[1]	studi randomizzati	non importante [a,b]	non importante	serio [c]	non importante	nessuno	37/279 (13.3%) [d]	131/140 (93.6%) [d]	HR 0.28 (0.20 a 0.38) [e]	**40 meno per 100** (da 51 meno a 29 meno)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	CRITICO
Overall survival (follow up to 36 months)												
1 [1]	studi randomizzati	serio [a,b]	non importante	serio [c]	serio [f]	nessuno	176/279 (63.1%)	98/140 (70.0%)	HR 0.87 (0.67 a 1.12)	**5 meno per 100** (da 15 meno a 4 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Overall survival adjusted for crossover (follow up to 36 months)												
1 [1]	studi randomizzati	serio [a,b]	non importante	serio [c]	serio [f]	nessuno	5/279 (1.8%)	9/140 (6.4%)	HR 0.54 (0.18 a 1.61)	**3 meno per 100** (da 5 meno a 4 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	
Activity on brain metastasis												
1 [2]	studi randomizzati	serio [a,b]	non importante	serio [c]	non importante	nessuno	50/51 (98.0%) [d]	46/93 (49.5%) [d]	HR 0.32 (0.21 a 0.49)	**30 meno per 100** (da 36 meno a 21 meno)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Objective response rate												

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	osimertinib	la chemioterapia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 [2]	studi randomizzati	serio [a,b]	non importante	serio [c]	non importante	nessuno	197/279 (70.6%)	44/140 (31.4%)	RR 2.25 (1.74 a 2.90)	**39 più per 100** (da 23 più a 60 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Quality of life - Cough symptom (valutato con: QLQ-LC13; Scala da: 0 a 100)												
1 [2]	studi randomizzati	serio [a,b]	non importante	serio [c]	non importante	nessuno	228	113	-	MD 5.53 scores inferiore (8.89 inferiore a 2.17 inferiore)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Quality of life - Appetite loss symptom (valutato con: QLQ-LC13; Scala da: 0 a 100)												
1 [2]	studi randomizzati	serio [a,b]	non importante	serio [c]	non importante	nessuno	239	97	-	MD 8.24 scores inferiore (12.88 inferiore a 3.6 inferiore)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Quality of life - Chest pain symptom (valutato con: QLQ-LC13; Scala da: 0 a 100)												
1 [2]	studi randomizzati	serio [a,b]	non importante	serio [c]	non importante	nessuno	228	113	-	MD 5.36 scores inferiore (8.2 inferiore a 2.53 inferiore)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Quality of life - Dyspnea symptom (valutato con: QLQ-LC13; 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	osimertinib	la chemioterapia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 [2]	studi randomizzati	serio [a,b]	non importante	serio [c]	non importante	nessuno	228	113	-	MD 7.09 scores inferiore (9.86 inferiore a 4.33 inferiore)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Quality of life - Fatigue symptom (valutato con: QLQ-LC13; Scala da: 0 a 100)												
1 [2]	studi randomizzati	serio [a,b]	non importante	serio [c]	non importante	nessuno	239	97	-	MD 10.39 scores inferiore (14.55 inferiore a 6.23 inferiore)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Diarrhea grade >= 3												
1 [1]	studi randomizzati	serio [a,b]	non importante	serio [c]	serio [g]	nessuno	3/279 (1.1%)	1/140 (0.7%)	RR 1.51 (0.16 a 14.34)	**0 meno per 100** (da 1 meno a 10 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Nausea grade >= 3												
1 [1]	studi randomizzati	serio [a,b]	non importante	serio [c]	serio [g]	nessuno	0/279 (0.0%)	4/140 (2.9%)	RR 0.06 (0.00 a 1.03)	**3 meno per 100** (da 0 meno a --)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	
Thrombocytopenia grade >= 3												
1 [1]	studi randomizzati	non importante	non importante	serio [c]	serio [g]	nessuno	0/279 (0.0%)	9/140 (6.4%)	RR 0.03 (0.00 a 0.45)	**6 meno per 100** (da 4 meno a --)	⊕⊕◯◯ BASSA	

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	osimertinib	la chemioterapia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Neutropenia grade >= 3												
1 [1]	studi randomizzati	non importante	non importante	serio [c]	serio [g]	nessuno	1/279 (0.4%)	15/140 (10.7%)	RR 0.03 (0.00 a 0.25)	**10 meno per 100** (da 8 meno a --)	⊕⊕◯◯ BASSA	
Anemia grade >=3												
1 [1]	studi randomizzati	non importante	non importante	serio [c]	serio [g]	nessuno	1/279 (0.4%)	13/140 (9.3%)	RR 0.04 (0.01 a 0.29)	**9 meno per 100** (da 9 meno a 7 meno)	⊕⊕◯◯ BASSA	

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

Spiegazioni

a. No informationto axclude 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. Wide confidence interval that overcome the non effect line towards the increasing risk of death
g. Low number of events

References

1. Papadimitrakopoulou, V. A., Mok, T. S., Han, J. Y., Ahn, M. J., Delmonte, A., Ramalingam, S. S., Kim, S. W., Shepherd, F. A., Laskin, J., He, Y., Akamatsu, H., Theelen, Wsme, Su, W. C., John, T., Sebastian, M., Mann, H., Miranda, M., Laus, G., Rukazenkov, Y., Wu, Y. L.. 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; Nov 2020.
2. Mok, T. S., Wu, Y. L., Ahn, M. J., Garassino, M. C., Kim, H. R., Ramalingam, S. S., Shepherd, F. A., He, Y., Akamatsu, H., Theelen, W. S., Lee, C. K., Sebastian, M., Templeton, A., Mann, H., Marotti, M., Ghiorghiu, S., Papadimitrakopoulou, V. A.. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med; Feb 16 2017.

QUESITO 17: 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 *EGFR* (Ex19dels e L858R) e mutazione T790M confermata al momento della progressione agli inibitori tirosino-chinasici di EGFR di prima o seconda generazione.
INTERVENTO:	Inibitore tirosino-chinasico di EGFR 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:	Ambulatoriale
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 EGFR, in progressione a precedenti inibitori tirosini-chinasici di EGFR 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
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si **X** Si	Osimertinib ha dimostrato efficacia superiore rispetto alla chemioterapia a base di platino nei pazienti con NSCLC avanzato e mutazioni attivanti il gene EGFR, in progressione a precedente terapia con inibitori tirosini-chinasici di EGFR 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).	

○ Varia ○ Non so		

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati **X** Grandi ○ Variano ○ 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 osimertinib				
Progression free survival (PFS) assessed with: RECIST ver. 1.1 follow up: median 8.3 months	Study population 94 per 100[b]	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 - 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]		
	Study population						

Diarrhea Grade >=3 assessed with: NCI-CTCAE	1 per 100	1 per 100 (0 to 6)	RR 0.73 (0.12 to 4.32)	415 (1 RCT)	⊕◯◯◯ VERY LOW[c,d,e,g]	
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		RR 0.12 (0.04 to 0.36)	415 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ LOW[c,e,g]	
	12 per 100	1 per 100 (0 to 4)				
Anemia grade >=3 assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.06 (0.01 to 0.26)	415 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ LOW[c,e,g]	
	12 per 100	1 per 100 (0 to 3)				

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

	Low number of events	

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati **X** Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ 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 osimertinib				
Progression free survival (PFS) assessed with: RECIST ver. 1.1 follow up: median 8.3 months	Study population 94 per 100[b]	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 - 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]		
	Study population						

Diarrhea Grade >=3 assessed with: NCI-CTCAE	1 per 100	1 per 100 (0 to 6)	RR 0.73 (0.12 to 4.32)	415 (1 RCT)	⊕◯◯◯ VERY LOW[c,d,e,g]	
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		RR 0.12 (0.04 to 0.36)	415 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ LOW[c,e,g]	
	12 per 100	1 per 100 (0 to 4)				
Anemia grade >=3 assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.06 (0.01 to 0.26)	415 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ LOW[c,e,g]	
	12 per 100	1 per 100 (0 to 3)				

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

	Low number of events	

Qualità delle prove

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
X Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La certezza delle prove è stata giudicata bassa per indirectness, imprecisione delle stim e 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
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante **X** 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
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento **X** È in favore dell'intervento ○ Varia ○ 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
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità **X** Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so		

Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
o No o Probabilmente no o Probabilmente si **X** Si o Varia o Non so		

Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
o No o Probabilmente no o Probabilmente si **X** Si o Varia o Non so		

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	N O	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
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**			
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	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 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 18

Autore/i: ACT
Domanda 14: Alectinib rispetto a crizotinib in pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK
Setting: inpatients
Bibliografia: Hida T. et al. Lancet 2017; 390:29-39; Peters S. et al N Engl J Med 2017; 377:829-838 Camidge R JTO 2019; Gadgeel S et al. Ann Oncol 2018

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	alectinib	crizotinib	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
PFS (follow up: intervallo 15 mesi a 42 mesi)												
3 [1,2,3]	studi randomizzati	serio [a]	serio [b]	serio [c,d]	non importante	nessuno	163/380 (42.9%)	248/317 (78.2%)	**HR 0.37** (0.30 a 0.46)	**35 meno per 100** (da 42 meno a 28 meno)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
OS (follow up: intervallo 15 mesi a 42 mesi)												
2 [1,2,3]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	serio [c]	non importante [e]	nessuno	66/255 (25.9%)	73/255 (28.6%)	**HR 0.56** (0.40 a 0.79)	**11 meno per 100** (da 16 meno a 5 meno)	⊕⊕◯◯ BASSA	IMPORTANTE
ORR (follow up: intervallo 15 mesi a 42 mesi)												
3 [1,2,3]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	serio [c,d]	non importante	nessuno	316/360 (87.8%)	231/303 (76.2%)	**RR 1.15** (1.06 a 1.23)	**11 più per 100** (da 5 più a 18 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Time to CNS progression - Peters s. et al., Gadgeel 2018												
1	studi randomizzati	molto serio [a]	non importante	serio [c]	non importante [e]	nessuno	18/152 (11.8%)	68/151 (45.0%)	**HR 0.16** (0.10 a 0.27)	**36 meno per 100** (da 39 meno a 30 meno)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Time to progression of brain metastasis or death - Hida T. et al												
1	studi randomizzati	molto serio [a]	non importante	serio [c]	non importante [e]	nessuno	1/103 (1.0%)	3/104 (2.9%)	**HR 0.16** (0.02 a 1.28)	**2 meno per 100** (da 3 meno a 1 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Alanine aminotrasferase increase- grade 3-4

3 [1,2,3]	studi randomizzati	serio [a]	serio [a]	serio [c,d]	serio [f]	nessuno	10/380 (2.6%)	40/317 (12.6%)	**RR 0.23** (0.11 a 0.45)	**10 meno per 100** (da 11 meno a 7 meno)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	

Aspartate aminotrasferase increase - grade 3-4

2 [1,2,3]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	serio [c,d]	serio [f]	nessuno	9/255 (3.5%)	21/255 (8.2%)	**RR 0.43** (0.20 a 0.91)	**5 meno per 100** (da 7 meno a 1 meno)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	

Nausea - grade 3-4

3 [1,2,3]	studi randomizzati	molto serio [a]	non importante	serio [c,d]	serio [f]	nessuno	2/381 (0.5%)	7/316 (2.2%)	**RR 0.22** (0.04 a 1.07)	**2 meno per 100** (da 2 meno a 0 meno)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	

Toxic deaths

3 [1,2,3]	studi randomizzati	molto serio [a]	non importante	serio [c,d]	non importante	nessuno	7/381 (1.8%)	10/316 (3.2%)	**RR 0.57** (0.22 a 1.46)	**1 meno per 100** (da 2 meno a 1 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. These were three 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 Nakagawa et al. and in Zhou et al. studies. For this reason we decide to downgrade the quality of evidence for attrition bias.
b. I2=44%
c. Different doses of alectinib (600 mg daily in J-ALEX trial, 1200 mg daily in Peters et al and Zhou et al. trials). Moreover, in J-ALEX trial the 36% of patients in each arm had received a previous chemotherapy line
d. Lo studio Zhou ha preso in considerazione solo la popolazione asiatica.
e. Nonostante il basso numero di eventi, non abbiamo abbassato la qualità perche l'incidenza della patologia è rara
f. Low sample size, Optimal information size not met

References

1. Zhou, C., Kim, S. W., Reungwetwattana, T., Zhou, J., Zhang, Y., He, J., Yang, J. J., Cheng, Y., Lee, S. H., Bu, L., Xu, T., Yang, L., Wang, C., Liu, T., Morcos, P. N., Lu, Y., Zhang, L.. 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; May 2019.
2. Nakagawa, K., Hida, T., Nokihara, H., Morise, M., Azuma, K., Kim, Y. H., Seto, T., Takiguchi, Y., Nishio, M., Yoshioka, H., Kumagai, T., Hotta, K., Watanabe, S., Goto, K., Satouchi, M., Kozuki, T., Koyama, R., Mitsudomi, T., Yamamoto, N., Asakawa, T., Hayashi, M., Hasegawa, W., Tamura, T.. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. Lung Cancer; Jan 2020.
3. Mok, T., Camidge, D. R., Gadgeel, S. M., Rosell, R., Dziadziuszko, R., Kim, D. W., Pérol, M., Ou, S. I., Ahn, J. S., Shaw, A. T., Bordogna, W., Smoljanović, V., Hilton, M., Ruf, T., Noé, J., Peters, S.. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. Ann Oncol; Aug 2020.

DOMANDA 18

Dovrebbe alectinib vs crizotinib essere utilizzato per pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK	
POPULATION:	Pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK
INTERVENTION:	Alectinib
COMPARISON:	Crizotinib
MAIN OUTCOMES:	PFS; OS; ORR; Time to CNS progression - Peters s. et al., Gadgeel 2018; Time to progression of brain metastasis or death - Hida T. et al; Alanine aminotrasferase increase- grade 3-4; Aspartate aminotrasferase increase - grade 3-4; Nausea - grade 3-4; Toxic deaths
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem
Is the problem a priority?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know		

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know	La valutazione dell'effetto dell'Alectinib in prima linea rispetto al Crizotinib, nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, è stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a febbraio 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 147 records. Sono stati acquisiti 6 records in full-text. Di questi, 1 è stato escluso perchè pubblicato come abstracts, 1 per disegno di studio. Tre studi sono stati inclusi. Lo studio ALEX ha arruolato 303 pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, candidati a terapia di prima linea. Di questi 152 sono stati randomizzati al trattamento con Alectinib e 151 al trattamento con Crizotinib. Lo studio J-ALEX ha arruolato 207 pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, non precedentemente trattati nè con inibitori di ALK, nè con chemioterapia. Di questi 103 sono stati randomizzati al trattamento con Alectinib 300mg BID e 104 con Crizotinib 250mg BID. Lo studio ALESIA ha arruolato 187 pazienti asiatici affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, non precedentemente trattati. Di questi 125 è stato randomizzato al trattamento con Alectinib 600mg BID e 62 con Crizotinib 250mg BID.	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con crizotinib	Rischio con alectinib				
PFS follow up: intervallo 15 mesi a 42 mesi	Popolazione in studio		**HR 0.37** (0.30 a 0.46)	697 (3 RCT)[1,2,3]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b,c,d]	Le evidenze sono molto incerte sull'effetto di Alectinib sulla PFS.
	78 per 100	**43 per 100** (37 a 50)				

OS follow up: intervallo 15 mesi a 42 mesi	Popolazione in studio		**HR 0.56** (0.40 a 0.79)	510 (2 RCT)[1,2,3]	⊕⊕◯◯ BASSA[a,c,e]	L'evidenza suggerisce che Alectinib determina un largo aumento della sopravvivenza.
	29 per 100	**17 per 100** (13 a 23)				
ORR follow up: intervallo 15 mesi a 42 mesi	Popolazione in studio		**RR 1.15** (1.06 a 1.23)	663 (3 RCT)[1,2,3]	⊕⊕◯◯ BASSA[a,c,d]	Alectinib potrebbe leggermente incrementare l'ORR.
	76 per 100	**88 per 100** (81 a 94)				
Time to CNS progression - Peters s. et al., Gadgeel 2018	Popolazione in studio		**HR 0.16** (0.10 a 0.27)	303 (1 RCT)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,c,e]	Le evidenze sono molto incerte sull'effetto di Alectinib sul tempo alla progressione sul SNC.
	45 per 100	**9 per 100** (6 a 15)				
Time to progression of brain metastasis or death - Hida T. et al	Popolazione in studio		**HR 0.16** (0.02 a 1.28)	207 (1 RCT)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,c,e]	Le evidenze sono molto incerte sull'effetto di Alectinib sul tempo alla progressione delle metastasi cererbrali o la morte.
	3 per 100	**0 per 100** (0 a 4)				

1. Zhou, C., Kim, S. W., Reungwetwattana, T., Zhou, J., Zhang, Y., He, J., Yang, J. J., Cheng, Y., Lee, S. H., Bu, L., Xu, T., Yang, L., Wang, C., Liu, T., Morcos, P. N., Lu, Y., Zhang, L.. 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; May 2019.
2. Nakagawa, K., Hida, T., Nokihara, H., Morise, M., Azuma, K., Kim, Y. H., Seto, T., Takiguchi, Y., Nishio, M., Yoshioka, H., Kumagai, T., Hotta, K., Watanabe, S., Goto, K., Satouchi, M., Kozuki, T., Koyama, R., Mitsudomi, T., Yamamoto, N., Asakawa, T., Hayashi, M., Hasegawa, W., Tamura, T.. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. Lung Cancer; Jan 2020.
3. Mok, T., Camidge, D. R., Gadgeel, S. M., Rosell, R., Dziadziuszko, R., Kim, D. W., Pérol, M., Ou, S. I., Ahn, J. S., Shaw, A. T., Bordogna, W., Smoljanović, V., Hilton,

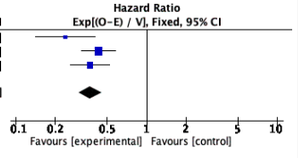
M., Ruf, T., Noé, J., Peters, S.. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. Ann Oncol; Aug 2020.

a. These were three 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 Nakagawa et al. and in Zhou et al. studies. For this reason we decide to downgrade the quality of evidence for attrition bias.
b. I2=44%
c. Different doses of alectinib (600 mg daily in J-ALEX trial, 1200 mg daily in Peters et al and Zhou et al. trials). Moreover, in J-ALEX trial the 36% of patients in each arm had received a previous chemotherapy line
d. Lo studio Zhou ha preso in considerazione solo la popolazione asiatica.
e. Nonostante il basso numero di eventi, non abbiamo abbassato la qualità perche l'incidenza della patologia è rara

PFS

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	O−E	Variance	Weight	Hazard Ratio Exp[(O−E) / V], Fixed, 95% CI
ALESIA 2019	26	125	37	62	−19.9	13.94	15.6%	0.24 [0.14, 0.41]
Mok 2020 ALEX	81	152	122	151	−36.67	43.45	48.6%	0.43 [0.32, 0.58]
Nakagawa 2019 J-ALEX	56	103	89	104	−31.8	31.98	35.8%	0.37 [0.26, 0.52]
Total (95% CI)		380		317			100.0%	0.37 [0.30, 0.46]
Total events	163		248					

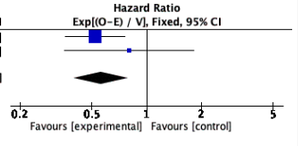
Heterogeneity: Chi² = 3.60, df = 2 (P = 0.17); I² = 44%
Test for overall effect: Z = 9.35 (P < 0.00001)



OS

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	O−E	Variance	Weight	Hazard Ratio Exp[(O−E) / V], Fixed, 95% CI
Mok 2020 ALEX	35	152	40	151	−17.52	26.86	82.6%	0.52 [0.36, 0.76]
Nakagawa 2019 J-ALEX	31	103	33	104	−1.26	5.65	17.4%	0.80 [0.35, 1.82]
Total (95% CI)		255		255			100.0%	0.56 [0.40, 0.79]
Total events	66		73					

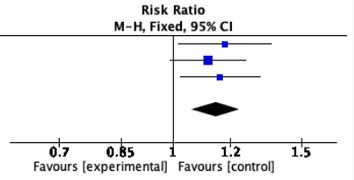
Heterogeneity: Chi² = 0.86, df = 1 (P = 0.35); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.29 (P = 0.0010)



ORR

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
ALESIA 2019	114	125	48	62	26.2%	1.18 [1.02, 1.36]
Mok 2020 ALEX	126	152	112	151	45.9%	1.12 [0.99, 1.26]
Nakagawa 2019 J-ALEX	76	83	71	90	27.8%	1.16 [1.02, 1.32]
Total (95% CI)		360		303	100.0%	1.15 [1.06, 1.23]
Total events	316		231			

Heterogeneity: $Chi^2 = 0.35$, $df = 2$ ($P = 0.84$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 3.55$ ($P = 0.0004$)



Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know	La valutazione dell'effetto dell'Alectinib in prima linea rispetto al Crizotinib, nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, è stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a febbraio 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 147 records. Sono stati acquisiti 6 records in full-text. Di questi, 1 è stato escluso perchè pubblicato come abstracts, 1 per disegno di studio. Tre studi sono stati inclusi. Lo studio ALEX ha arruolato 303 pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, candidati a terapia di prima linea. Di questi 152 sono stati randomizzati al trattamento con Alectinib e 151 al trattamento con Crizotinib. Lo studio J-ALEX ha arruolato 207 pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, non precedentemente trattati nè con inibitori di ALK, nè con chemioterapia. Di questi 103 sono stati randomizzati al trattamento con Alectinib 300 mg BID e 104 con Crizotinib 250 mg BID. Lo studio ALESIA ha arruolato 187 pazienti asiatici affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, non precedentemente trattati. Di questi 125 è stato randomizzato al trattamento con Alectinib 600 mg BID e 62 con Crizotinib 250 mg BID.	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con crizotinib	Rischio con alectinib				
Alanine aminotrasferase increase- grade 3-4	Popolazione in studio		**RR 0.23** (0.11 a 0.45)	697 (3 RCT)[1,2,3]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b,c,d]	Le evidenze sono molto incerte sull'effetto di Alectinib nell'aumento dell'ALT di grado 3-4.
	13 per 100	**3 per 100** (1 a 6)				
Aspartate aminotrasferase increase - grade 3-4	Popolazione in studio		**RR 0.43** (0.20 a 0.91)	510 (2 RCT)[1,2,3]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b,c,d]	Le evidenze sono molto incerte sull'effetto di Alectinib nell'aumento dell'AST di grado 3-4
	8 per 100	**4 per 100** (2 a 7)				
Nausea - grade 3-4	Popolazione in studio		**RR 0.22** (0.04 a 1.07)	697 (3 RCT)[1,2,3]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b,c,d]	Le evidenze sono molto incerte sull'effetto di Alectinib nell'aumento della nausea di grado 3-4.
	2 per 100	**0 per 100** (0 a 2)				
Toxic deaths	Popolazione in studio		**RR 0.57** (0.22 a 1.46)	697 (3 RCT)[1,2,3]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b,c]	Le evidenze sono molto incerte sull'effetto di Alectinib nell'aumento delle morti per tossicità.
	3 per 100	**2 per 100** (1 a 5)				

1. Zhou, C., Kim, S. W., Reungwetwattana, T., Zhou, J., Zhang, Y., He, J., Yang, J. J., Cheng, Y., Lee, S. H., Bu, L., Xu, T., Yang, L., Wang, C., Liu, T., Morcos, P. N., Lu, Y., Zhang, L.. 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; May 2019.

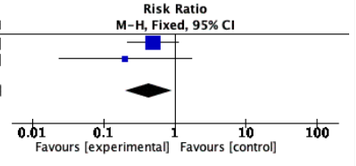
2. Nakagawa, K., Hida, T., Nokihara, H., Morise, M., Azuma, K., Kim, Y. H., Seto, T., Takiguchi, Y., Nishio, M., Yoshioka, H., Kumagai, T., Hotta, K., Watanabe, S., Goto, K., Satouchi, M., Kozuki, T., Koyama, R., Mitsudomi, T., Yamamoto, N., Asakawa, T., Hayashi, M., Hasegawa, W., Tamura, T.. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. Lung Cancer; Jan 2020.
3. Mok, T., Camidge, D. R., Gadgeel, S. M., Rosell, R., Dziadziuszko, R., Kim, D. W., Pérol, M., Ou, S. I., Ahn, J. S., Shaw, A. T., Bordogna, W., Smoljanović, V., Hilton, M., Ruf, T., Noé, J., Peters, S.. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. Ann Oncol; Aug 2020.

a. These were three 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 Nakagawa et al. and in Zhou et al. studies. 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 and Zhou et al. trials). Moreover, in J-ALEX trial the 36% of patients in each arm had received a previous chemotherapy line
c. Lo studio Zhou ha preso in considerazione solo la popolazione asiatica.
d. Low sample size, Optimal information size not met

Aumento AST 3+

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Mok 2020 ALEX	8	152	16	151	76.3%	0.50 [0.22, 1.13]
Nakagawa 2019 J-ALEX	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			

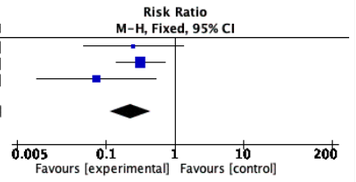
Heterogeneity: Chi² = 0.61, df = 1 (P = 0.44); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.20 (P = 0.03)



Aumento ALT 3+

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
ALESIA 2019	2	125	4	62	12.9%	0.25 [0.05, 1.32]
Mok 2020 ALEX	7	152	22	151	53.4%	0.32 [0.14, 0.72]
Nakagawa 2019 J-ALEX	1	103	14	104	33.7%	0.07 [0.01, 0.54]
Total (95% CI)		380		317	100.0%	0.23 [0.11, 0.45]
Total events	10		40			

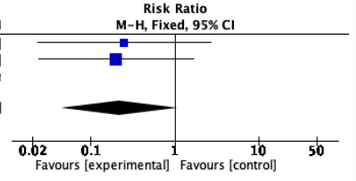
Heterogeneity: Chi² = 1.90, df = 2 (P = 0.39); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.27 (P < 0.0001)



Nausea 3+

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
ALESIA 2019	1	125	2	62	34.8%	0.25 [0.02, 2.68]
Mok 2020 ALEX	1	152	5	151	65.2%	0.20 [0.02, 1.68]
Nakagawa 2019 J-ALEX	0	104	0	103		Not estimable
Total (95% CI)		381		316	100.0%	0.22 [0.04, 1.07]
Total events	2		7			

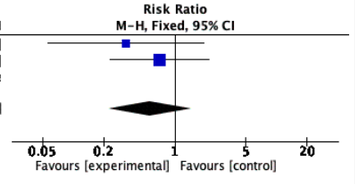
Heterogeneity: Chi² = 0.02, df = 1 (P = 0.89); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.87 (P = 0.06)



Toxic death

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
ALESIA 2019	2	125	3	62	36.3%	0.33 [0.06, 1.93]
Mok 2020 ALEX	5	152	7	151	63.7%	0.71 [0.23, 2.19]
Nakagawa 2019 J-ALEX	0	104	0	103		Not estimable
Total (95% CI)		381		316	100.0%	0.57 [0.22, 1.46]
Total events	7		10			

Heterogeneity: Chi² = 0.51, df = 1 (P = 0.47); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.17 (P = 0.24)



Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	La certezza delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per rischio di distorsione (performance e attrition bias), per indirectness e per imprecisione.	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	No evidence found	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	Le evidenze sono molto incerte sull'effetto di alectinib sulla PFS, sul tempo alla progressione sul SNC, sul tempo alla progressione delle metastasi cerebrali o alla morte. L'evidenza suggerisce che Alectinib determina un largo aumento della sopravvivenza. Alectinib potrebbe leggermente incrementare l'ORR. Le evidenze sono molto incerte sull'effetto di Alectinib nell'aumento dell'ALT di grado 3-4, nell'aumento dell'AST di grado 3-4, nel determinare la nausea di grado 3-4 e nel determinare la morte per tossicità.	

Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	No evidence found	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes	no evidence found	

● Yes ○ Varies ○ Don't know		

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	No evidence found	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	**Large**		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	**Trivial**		Varies	Don't know

	GIUDIZI						
CERTAINTY OF EVIDENCE	**Very low**	Low	Moderate	High			No included studies
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	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	**Probably no impact**	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for the intervention	**Strong recommendation for the intervention**
○	○	○	●

CONCLUSIONI

Recommendation

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

QUESITO 19

Autore/i: ACT
Domanda: Brigatinib rispetto a Crizotinib per pazienti con NSLC in fase avanzata non precedentemente trattati
Setting: Outpatients
Bibliografia: Camidge, D. R., et al. (2020). "Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor–Naive ALK-Positive Non–Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial." Journal of Clinical Oncology 38(31): 3592-3603

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	Brigatinib	Crizotinib	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Progression free survival (follow up: mediana 24.9 mesi)[a]												
1 [1]	studi randomizzati	serio [b,c]	non importante	serio [d,e]	serio [f]	nessuno	63/137 (46.0%)	87/138 (63.0%)	**HR 0.49** (0.35 a 0.68)	**24 meno per 100** (da 34 meno a 14 meno)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Overall survival (follow up: mediana 24.9 mesi)[a]												
1 [1]	studi randomizzati	serio [c]	non importante	serio [d,e]	serio [f]	nessuno	33/137 (24.1%)	37/138 (26.8%)	**HR 0.92** (0.57 a 1.48)	**2 meno per 100** (da 11 meno a 10 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
ORR (follow up: mediana 24.9 mesi)[a]												
1 [1]	studi randomizzati	serio [b,c]	non importante	serio [d,e]	serio [f]	nessuno	101/137 (73.7%)	85/138 (61.6%)	**RR 1.20** (1.01 a 1.41)	**12 più per 100** (da 1 più a 25 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Intracranial PFS (follow up: mediana 24.9 mesi)[a]												
1 [1]	studi randomizzati	serio [b,c]	non importante	serio [d,e]	serio [f]	nessuno	20/40 (50.0%)	30/41 (73.2%)	**HR 0.25** (0.14 a 0.45)	**45 meno per 100** (da 56 meno a 28 meno)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
CNS ORR (follow up: mediana 24.9 mesi)												

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	Brigatinib	Crizotinib	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 [1]	studi randomizzati	serio [b,c]	non importante	serio [d,e]	serio [f]	nessuno	31/47 (66.0%)	8/49 (16.3%)	**RR 4.04** (2.07 a 7.87)	**50 più per 100** (da 17 più a 100 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Time to worsening in GHS/QoL												
1 [2]	studi randomizzati	serio [b,c]	non importante	serio [e]	serio [f]	nessuno	50/131 (38.2%)	70/131 (53.4%)	**HR 0.70** (0.49 a 1.00)	**120 meno per 1.000** (da 222 meno a 0 meno)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
AE grade >= 3 (follow up: mediana 24.9 mesi)[a]												
1 [1]	studi randomizzati	serio [b,c]	non importante	serio [g]	non importante	nessuno	99/136 (72.8%)	84/137 (61.3%)	**RR 1.19** (1.00 a 1.40)	**12 più per 100** (da 0 meno a 25 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
AE any grade (follow up: mediana 24.9 mesi)[a]												
1 [1]	studi randomizzati	serio [b,c]	non importante	serio [g]	non importante	nessuno	135/136 (99.3%)	137/137 (100.0%)	**RR 0.99** (0.97 a 1.01)	**1 meno per 100** (da 3 meno a 1 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
AST >= G3 (follow up: mediana 24.9 mesi)[a]												
1 [1]	studi randomizzati	serio [c]	non importante	serio [g]	serio [f]	nessuno	5/136 (3.7%)	9/137 (6.6%)	**RR 0.56** (0.19 a 1.63)	**29 meno per 1.000** (da 53 meno a 41 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
ALT grade >=3 (follow up: mediana 24.9 mesi)[a]												
1 [1]	studi randomizzati	serio [c]	non importante	serio [g]	serio [f]	nessuno	5/136 (3.7%)	14/137 (10.2%)	**RR 0.36** (0.13 a 0.97)	**65 meno per 1.000** (da 89 meno a 3 meno)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
AE leading to discontiuation rate (follow up: mediana 24.9 mesi)[a]												

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	Brigatinib	Crizotinib	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 [1]	studi randomizzati	serio [b,c]	non importante	serio [g]	serio [f]	nessuno	17/136 (12.5%)	12/137 (8.8%)	**RR 1.43** (0.71 a 2.87)	**38 più per 1.000** (da 25 meno a 164 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. La mediana del follow-up del braccio di controllo è 15.2 mesi.
b. La certezza delle prove è stata abbassata per performance bias (studio open label).
c. La certezza delle prove è stata abbassata perchè lo sponsor ha contribuito alla raccolta e analisi dei dati (sponsor bias).
d. Nonostante nello studio ALTA 1-L il 27% dei pazienti arruolati aveva già ricevuto una precedente linea di trattamento chemioterapico, la certezza delle prove non è stata abbassata per indirectness perchè l'effetto si mantiene a favore dell'intervento.
e. La certezza delle prove è stata abbassata per indirectiness (trattasi di interim-analysis con follow-up non adeguato).
f. La certezza delle prove è stata abbassata per imprecisione (basso numero di eventi, poichè si tratta di una interim-analysis).
g. La certezza delle prove è stata abbassata perchè nello studio ALTA 1-L il 27% dei pazienti arruolati aveva già ricevuto una precedente linea di trattamento chemioterapico.

References

1. Camidge, D. R., Kim, H. R., Ahn, M. J., Yang, J. C. H., Han, J. Y., Hochmair, M. J., Lee, K. H., Delmonte, A., García Campelo, M. R., Kim, D. W., Griesinger, F., Felip, E., Califano, R., Spira, A., Gettinger, S. N., Tiseo, M., Lin, H. M., Gupta, N., Hanley, M. J., Ni, Q., Zhang, P., Popat, S.. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. J Clin Oncol; Nov 1 2020.
2. Garcia Campelo, M. R., Lin, H. M., Zhu, Y., Pérol, M., Jahanzeb, M., Popat, S., Zhang, P., Camidge, D. R.. Health-related quality of life in the randomized phase III trial of brigatinib vs crizotinib in advanced ALK inhibitor-naive ALK + non-small cell lung cancer (ALTA-1L). Lung Cancer; Mar 9 2021.

DOMANDA 19

Dovrebbe brigatinib vs crizotinib essere utilizzato per pazienti con NSLC in fase avanzata non precedentemente trattati	
POPOLAZIONE:	Pazienti con NSLC in fase avanzata non precedentemente trattati
INTERVENTO:	Brigatinib
CONFRONTO:	Crizotinib
ESITI PRINCIPALI:	Progression free survival; Overall survival; ORR; Intracranial PFS; CNS ORR; Time to worsening in GHS/QoL; AE grade >= 3; AE any grade; AST >= G3; ALT grade >=3; AE leading to discontiuation rate
SETTING:	Inpatients
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE	Nessun conflitto d'interesse.

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Da compilare.	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI

- ○ Irrilevanti
- ○ Piccoli
- ○ Moderati
- ● Grandi
- ○ Variano
- ○ Non so

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a febbraio 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 283 records.
Sono stati acquisiti 15 records in full-text. Di questi, 12 sono stati esclusi perchè pubblicati come abstracts, 1 perchè incongruo nel PICO.
E' stato incluso 1 studio.
Lo studio Camidge 2018 (ALTA-1) ha randomizzato 275 pazienti con età > 18, affetti da NSCLC in fase avanzata, con riarrangiamento del gene ALK, non precedentemente trattati con terapia target, nei seguenti 2 bracci di trattamento: Brigatinib e Crizotinib. Di questi, 137 sono stati randomizzati a ricevere Brigatinib 180mg die e 138 a ricevere Crizotinib 250 mg BID.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con Crizotinib	Rischio con Brigatinib				
Progression free survival follow up: mediana 24.9 mesi	Popolazione in studio		**HR 0.49** (0.35 a 0.68)	275 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b,c,d,e]	Le evidenze sono molto incerte sull'effetto del Brigatinib nel determinare un aumento della PFS
	63 per 100	**39 per 100** (29 a 49)				
Overall survival follow up: mediana 24.9 mesi	Popolazione in studio		**HR 0.92** (0.57 a 1.48)	275 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b,c,e]	Le evidenze sono molto incerte sul non effetto di Brigatinib
	27 per 100	**25 per 100** (16 a 37)				

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

						sulla sopravvivenza.
ORR follow up: mediana 24.9 mesi	Popolazione in studio		**RR 1.20** (1.01 a 1.41)	275 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b,c,d,e]	Le evidenze sono molto incerte sull'effetto di Brigatinib nel determinare una risposta obiettiva.
	62 per 100	**74 per 100** (62 a 87)				
Intracranial PFS follow up: mediana 24.9 mesi	Popolazione in studio		**HR 0.25** (0.14 a 0.45)	81 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b,c,d,e]	Le evidenze sono molto incerte sull'effetto di Brigatinib nell'aumentare il tempo libero da progressione encefalica.
	73 per 100	**28 per 100** (17 a 45)				
CNS ORR follow up: mediana 24.9 mesi	Popolazione in studio		**RR 4.04** (2.07 a 7.87)	96 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b,c,d,e]	Le evidenze sono molto incerte sull'effetto di Brigatinib nel determinare una risposta obiettiva encefalica.
	16 per 100	**66 per 100** (34 a 100)				
Time to worsening in GHS/QoL	Popolazione in studio		**HR 0.70** (0.49 a 1.00)	262 (1 RCT)[2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[b,c,d,e]	Le evidenze sono molto incerte sul Brigatinib nel non avere
	534 per 1.000	**414 per 1.000**				

		(312 a 534)				differenza nel tempo al peggioramento della qualità della vita.
Duration of improvements in GHS/QoL in responders with no prior chemotherapy follow up: mediana 24.9 mesi	Popolazione in studio		**HR 0.26** (0.12 a 0.56)	119 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b,c,d,e]	Le evidence sono molto incerte sul Brigatinib nel determinare nei pazienti che hanno avuto una risposta senza aver ricevuto precedente chemioterapia, un largo aumento della durata del miglioramento della qualità di vita misurata con QoL Q-C30
	344 per 1.000	**104 per 1.000** (49 a 210)				

1. Camidge, D. R., Kim, H. R., Ahn, M. J., Yang, J. C. H., Han, J. Y., Hochmair, M. J., Lee, K. H., Delmonte, A., García Campelo, M. R., Kim, D. W., Griesinger, F., Felip, E., Califano, R., Spira, A., Gettinger, S. N., Tiseo, M., Lin, H. M., Gupta, N., Hanley, M. J., Ni, Q., Zhang, P., Popat, S.. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. J Clin Oncol; Nov 1 2020.
2. Garcia Campelo, M. R., Lin, H. M., Zhu, Y., Pérol, M., Jahanzeb, M., Popat, S., Zhang, P., Camidge, D. R.. Health-related quality of life in the

	randomized phase III trial of brigatinib vs crizotinib in advanced ALK inhibitor-naive ALK + non-small cell lung cancer (ALTA-1L). Lung Cancer; Mar 9 2021. a. Nonostante nello studio ALTA 1-L il 27% dei pazienti arruolati aveva già ricevuto una precedente linea di trattamento chemioterapico, la certezza delle prove non è stata abbassata per indirectness perchè l'effetto si mantiene a favore dell'intervento. b. La certezza delle prove è stata abbassata per indirectiness (trattasi di interim-analysis con follow-up non adeguato). c. La certezza delle prove è stata abbassata per imprecisione (basso numero di eventi, poichè si tratta di una interim-analysis). d. La certezza delle prove è stata abbassata per performance bias (studio open label). e. La certezza delle prove è stata abbassata perchè lo sponsor ha contribuito alla raccolta e analisi dei dati (sponsor bias).	

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ● Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a febbraio 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 283 records. Sono stati acquisiti 15 records in full-text. Di questi, 12 sono stati esclusi perchè pubblicati come abstracts, 1 perchè incongruo nel PICO. E' stato incluso 1 studio. Lo studio Camidge 2018 (ALTA-1) ha randomizzato 275 pazienti con età > 18, affetti da NSCLC in fase avanzata, con riarrangiamento del gene ALK, non precedentemente trattati con terapia target, nei seguenti 2 bracci di trattamento: Brigatinib e Crizotinib. Di questi, 137 sono stati randomizzati a ricevere Brigatinib 180 mg die e 138 a ricevere Crizotinib 250 mg BID.	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con Crizotinib	Rischio con Brigatinib				
AE grade >= 3 follow up: mediana 24.9 mesi	Popolazione in studio		**RR 1.19** (1.00 a 1.40)	273 (1 RCT)[1]	⊕⊕◯◯ BASSA[a,b,c]	Brigatinib potrebbe non avere effetto sulla probabilità di sviluppare eventi avversi di grado 3-4.
	61 per 100	**73 per 100** (61 a 86)				
AE any grade follow up: mediana 24.9 mesi	Popolazione in studio		**RR 0.99** (0.97 a 1.01)	273 (1 RCT)[1]	⊕⊕◯◯ BASSA[a,b,c]	Brigatinib potrebbe non avere effetto sulla probabilità di sviluppare eventi avversi.
	100 per 100	**99 per 100** (97 a 100)				
AST >= G3 follow up: mediana 24.9 mesi	Popolazione in studio		**RR 0.56** (0.19 a 1.63)	273 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,c,d]	Le evidenze sono molto incerte sul Brigatinib nel non avere effetto sulla probabilità di sviluppare un incremento di AST >= 3.
	66 per 1.000	**37 per 1.000** (12 a 107)				
	Popolazione in studio					

ALT grade >=3 follow up: mediana 24.9 mesi	102 per 1.000	**37 per 1.000** (13 a 99)	**RR 0.36** (0.13 a 0.97)	273 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,c,d]	Le evidenze sono molto incerte sul Brigatinib nel non avere effetto sulla probabilità di sviluppare un incremento di ALT di grado >=3.
AE leading to discontiuation rate follow up: mediana 24.9 mesi	Popolazione in studio		**RR 1.43** (0.71 a 2.87)	273 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b,c,d]	Le evidenze sono molto incerte sul Brigatinib nel non avere effetto sul tasso di eventi avversi che determinano discontinuità del trattamento.
	88 per 1.000	**125 per 1.000** (62 a 251)				

1. Camidge, D. R., Kim, H. R., Ahn, M. J., Yang, J. C. H., Han, J. Y., Hochmair, M. J., Lee, K. H., Delmonte, A., García Campelo, M. R., Kim, D. W., Griesinger, F., Felip, E., Califano, R., Spira, A., Gettinger, S. N., Tiseo, M., Lin, H. M., Gupta, N., Hanley, M. J., Ni, Q., Zhang, P., Popat, S.. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. J Clin Oncol; Nov 1 2020.

a. La certezza delle prove è stata abbassata perchè nello studio ALTA 1-L il 27% dei pazienti arruolati aveva già ricevuto una precedente linea di trattamento chemioterapico.

	b. La certezza delle prove è stata abbassata per performance bias (studio open label). c. La certezza delle prove è stata abbassata perchè lo sponsor ha contribuito alla raccolta e analisi dei dati (sponsor bias). d. La certezza delle prove è stata abbassata per imprecisione (basso numero di eventi, poichè si tratta di una interim-analysis).	

Certezza delle prove

Qual è la certezzacomplessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Complessivamente nell'ambito dell'efficacia la fiducia delle prove è MOLTO BASSA. In particolare sono stati ravvisati: - rischio di distorsione (performance e sponsor bias); - rischio di mancanza di generalizzabilità; - rischio di imprecisione.	

Valori

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna evidenza trovata.	Da compilare.

Bilancio degli effetti

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	Le evidenze sono molto incerte sull'effetto del Brigatinib nel determinare un aumento della PFS, PFS encefalica, nel determinare una risposta obiettiva, una risposta obiettiva encefalica. Le evidenze sono molto incerte sul non effetto di Brigatinib sulla sopravvivenza. Le evidence sono molto incerte sul Brigatinib nel non avere differenza nel tempo al peggioramento della qualità della vita. Brigatinib potrebbe non avere effetto sulla probabilità di sviluppare eventi avversi di grado 3-4 e di sviluppare eventi avversi di qualsiasi grado. Le evidenze sono molto incerte sul Brigatinib nel non avere effetto sulla probabilità di sviluppare un incremento di AST e ALT >= 3, e sul tasso di eventi avversi che determinano discontinuità del trattamento.	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Nessuna evidenza trovata.	Da compilare.

Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Nessuna evidenza trovata.	Da compilare.

Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Nessuna evidenza trovata.	Da compilare.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
EFFETTI DESIDERABILI	Trivial	Small	Moderate	**Large**		Varies	Don't know
EFFETTI INDESIDERABILI	Large	Moderate	**Small**	Trivial		Varies	Don't know
QUALITA' DELLE PROVE	**Very low**	Low	Moderate	High			No included studies
VALORI	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	**Probably no important uncertainty or variability**	No important uncertainty or variability			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	**Probably favors the intervention**	Favors the intervention	Varies	Don't know

	GIUDIZI						
EQUITA'	Reduced	Probably reduced	**Probably no impact**	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCETTABILITÀ	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
FATTIBILITÀ	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know

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
○	○	●	○

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, un trattamento di prima linea con Brigatinib può essere preso in considerazione come prima opzione (rispetto al crizotinib).

QUESITO 20

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							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ 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 20: 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 *ALK* in progressione a inibitore tirosino-chinasico di ALK Crizotinib
INTERVENTO:	Inibitore tirosino-chinasico di ALK 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 ALK on progressione a pregresso trattamento con Crizotinib.
CONFLITTI DI INTERESSE	

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si **X** Si		

○ Varia ○ Non so		

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati **X** Grandi ○ Variano ○ 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 (Q9)ceritinib or alectinib				
Progression free survival	Study population		HR 0.45 (0.34 to 0.59)	338 (2 RCTs)	⊕⊕⊕◯ MODERATE[a,b,c,d]	
	73 per 100	44 per 100 (36 to 54)				
Overall survival	Study population		HR 0.98 (0.68 to 1.42)	338 (2 RCTs)	⊕⊕◯◯ LOW[b,c,d,e,f]	
	38 per 100	37 per 100 (28 to 49)				
Objective response rate	Study population		RR 6.75 (3.42 to 13.32)	338 (2 RCTs)	⊕⊕◯◯ LOW[b,c,d,g,h]	
	6 per 100	40 per 100 (20 to 79)				
Nausea Grade 3	Study population		RR 0.96 (0.43 to 2.16)	335 (2 RCTs)	⊕◯◯◯ VERY LOW[b,c,d,g,h,i]	
	5 per 100	5 per 100 (2 to 12)				
	Study population					

GGT increased - ceritinib	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 treatment discontinuation	Study population		RR 0.85 (0.37 to 1.94)	291 (2 RCTs)	⊕⊕◯◯ LOW[b,c,d,g,h]	
	8 per 100	7 per 100 (3 to 15)				

I2=31%
In Shaw et al study the proportion of asian patients was: 26% in the ceritinib arm and 33% in the chemotherapy arm.
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%).
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
OS data were immature

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
Low number of events
High risk of performance and/or detection bias

I2=89%

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI

- ○ Grandi
- ○ Moderati
- **X** Piccoli
- ○ Irrilevanti
- ○ Variano
- ○ Non so

RICERCA DELLE PROVE

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with chemotherapy	Risk with (Q9)ceritinib or alectinib				
Progression free survival	Study population		HR 0.45 (0.34 to 0.59)	338 (2 RCTs)	⊕⊕⊕◯ MODERATE[a,b,c,d]	
	73 per 100	44 per 100 (36 to 54)				
Overall survival	Study population		HR 0.98 (0.68 to 1.42)	338 (2 RCTs)	⊕⊕◯◯ LOW[b,c,d,e,f]	
	38 per 100	37 per 100 (28 to 49)				
Objective response rate	Study population		RR 6.75 (3.42 to 13.32)	338 (2 RCTs)	⊕⊕◯◯ LOW[b,c,d,g,h]	
	6 per 100	40 per 100 (20 to 79)				
Nausea Grade 3	Study population		RR 0.96 (0.43 to 2.16)	335 (2 RCTs)	⊕◯◯◯ VERY LOW[b,c,d,g,h,i]	
	5 per 100	5 per 100 (2 to 12)				
GGT increased - ceritinib	Study population		RR 42.37 (2.59 to 691.67)	231 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ LOW[b,d,g]	
	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)				
	Study population					

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

AE leading to treatment discontinuation	8 per 100	7 per 100 (3 to 15)	RR 0.85 (0.37 to 1.94)	291 (2 RCTs)	⊕⊕◯◯ LOW[b,c,d,g,h]	

I2=31%

In Shaw et al study the proportion of asian patients was: 26% in the ceritinib arm and 33% in the chemotherapy arm.

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%).

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
OS data were immature

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

Low number of events

High risk of performance and/or detection bias

I2=89%

Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
o Molto bassa X Bassa o Moderata o Alta o Nessuno studio incluso	La certezza nelle prove è stata giudicata BASSA per rischio di performance e detection bias, indirectness e imprecisione delle stime	

Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
o Importante incertezza o variabilità o Possibile importante incertezza o variabilità o Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante X 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
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento **X** È in favore dell'intervento ○ Varia ○ 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
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità **X** Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si **X** Si		

○ Varia ○ Non so		
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si **X** Si ○ Varia ○ 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 INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	**Piccoli**	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	**Bassa**	Moderata	Alta			Nessuno studio

	GIUDIZI						
							incluso
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	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 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 21

Autore/i: ACT
Domanda: Lorlatinib rispetto a chemioterapia in pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di ALK in progressione a una terapia con Alectinib o Brigatinib
Setting: inpatients
Bibliografia: 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 18:1590-1599, 2017; Felip E, Shaw AT, Bearz A, et al: Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs. Ann Oncol 32:620-630, 2021

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Overall survival (follow up: mediana 35.4 mesi)									
1 [1]	studi osservazionali	molto serio [a]	non importante	molto serio [b]	molto serio [b]	nessuno	Nello studio di Felip et al. la sopravvivenza mediana è stata di 20.7 mesi (95%IC 16.1-30.3).	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	
Durata della risposta									
2 [1,2]	studi osservazionali	molto serio [a]	molto serio [a]	molto serio [c]	molto serio [c]	nessuno	Nello studio di Shaw et al. la durata mediana della risposta nei pazienti con ALK riarrangiato è stata di 9.3 mesi (95%IC 6.8-NR). Nello studio di Felip et al. la durata mediana della risposta è stata 9.6 mesi (95%IC 5.6-16.7).	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Progression free survival (follow up: intervallo 16.1 mesi a 30.6 mesi)									
2 [1,2]	studi osservazionali	molto serio [a]	molto serio [a]	molto serio [c]	molto serio [c]	nessuno	Nello studio di Shaw et al. dei 41 pazienti con riarrangiamento di ALK la PFS è stata 9.6 mesi (95%IC 3.4-16-6). Nello studio di Felip et al. la PFS è stata 6.6 mesi (95%IC 5.4-7.4).	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Objective response									
2 [1,2]	studi osservazionali	molto serio [a]	molto serio [a]	molto serio [c]	molto serio [c]	nessuno	Nello studio di Shaw et al. 19/41 pazienti con mutazione ALK hanno ottenuto una risposta obiettiva. Nello studio di Felip et al. 55/139 hanno ottenuto una risposta obiettiva.	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Objective response sul SNC									

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
2 [1,2]	studi osservazionali	molto serio [a]	molto serio [a]	molto serio [c]	molto serio [c]	nessuno	Nello studio di Shaw et al. 10/32 pazienti con mutazione di ALK e malattia encefalica misurabile al basale hanno avuto risposta sul SNC. Nello studio di Felip et al. su 57 pazienti con malattia encefalia misurabile al basale, 32 hanno avuto risposta sul SNC.	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Adverse effect AST grade 3-4									
2 [1,2]	studi osservazionali	molto serio [a]	molto serio [a]	molto serio [c]	molto serio [c]	nessuno	Nello studio di Shaw et al. dei 54 pazienti totali 1 paziente ha sviluppato un aumento di AST digrado 3. Nello studio di Felip et al. 1/295 pazienti ha sviluppato aumento di AST di grado 3 e nessun paziente di grado 4.	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	
Effetti sul sistema nervoso centrale									
2 [1,2]	studi osservazionali	molto serio [a]	molto serio [a]	molto serio [c]	molto serio [c]	nessuno	Nello studio di Shaw et al. 2/54 pazienti hanno riportato effetti sul sistema nervoso centrale (rallentamento nell'eloquio, difficoltà di espressione verbale), risolti 48h ore la sospensione del Lorlatinib. Nello studio di Felip et al. 70/295 pazienti hanno riportato effetti sul sistema nervoso centrale.	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Ipercolesterolemia grado 3-4									
2 [1,2]	studi osservazionali	molto serio [a]	molto serio [a]	molto serio [c]	molto serio [c]	nessuno	Nello studio di Shaw et al. dei 54 pazienti totali 5 hanno sviluppato ipercolesterolemia di grado 3. Nello studio di Felip et al. 47/295 pazienti hanno sviluppato ipercolesterolemia di grado 3, 23 pazienti di grado 4.	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	
Ipertrigliceridemia di grado 3-4									
2 [1,2]	studi osservazionali	molto serio [a]	molto serio [a]	molto serio [c]	molto serio [c]	nessuno	Nello studio di Shaw et al. dei 54 pazienti totali 3 hanno sviluppato ipertrigliceridemia di grado 3. Nello studio di Felip et al. 46/295 pazienti hanno sviluppato ipertrigliceridemia di grado 3, e 9 pazienti di grado 4.	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Aumento di peso									
1 [1]	studi osservazionali	molto serio [a]	non importante	molto serio [b]	molto serio [b]	nessuno	Nello studio di Felip et al. 15/295 pazienti hanno avuto un incremento ponderale di grado 3 e 0 di grado 4.	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. La certezza delle prove è stata abbassata perchè trattasi di una serie di casi.
b. La certezza delle prove è stata abbassata perchè nello studio di Felip et al. non c'è il braccio di controllo e inoltre i pazienti potevano aver ricevuto una o più linee di inibitori tirosin-chinasici.
c. La certezza delle prove è stata abbassata perchè nello studio di Shaw et al. non c'è braccio di confronto, alcuni pazienti avevano il riarrangiamento di ALK, altri il riarrangiamento di ROS-1. Inoltre i pazienti hanno ricevuto 1 o più linee di trattamento, sia con chemioterapia che con diversi TKI.

References

1. Felip, E., Shaw, A. T., Bearz, A., Camidge, D. R., Solomon, B. J., Bauman, J. R., Bauer, T. M., Peters, S., Toffalorio, F., Abbattista, A., Thurm, H., Peltz, G., Wiltshire, R., Besse, B.. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs. Ann Oncol; May 2021.
2. Shaw, A. T., Felip, E., Bauer, T. M., Besse, B., Navarro, A., Postel-Vinay, S., Gainor, J. F., Johnson, M., Dietrich, J., James, L. P., Clancy, J. S., Chen, J., Martini, J. F., Abbattista, A., Solomon, B. J.. 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; Dec 2017.

DOMANDA 21

Dovrebbe lorlatinib vs chemioterapia essere utilizzato per pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di ALK in progressione a una terapia con alectinib o brigatinib	
POPOLAZIONE:	Pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di ALK in progressione a una terapia con Alectinib o Brigatinib
INTERVENTO:	Lorlatinib
CONFRONTO:	Chemioterapia
ESITI PRINCIPALI:	Overall survival; Durata della risposta; Progression free survival; Objective response; Objective response sul SNC; Adverse effect AST grade 3-4; Effetti sul sistema nervoso centrale; Ipercolesterolemia grado 3-4; Ipertrigliceridemia di grado 3-4; Aumento di peso
SETTING:	Inpatients
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE	Nessun conflitto d'interessi.

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Da compilare.	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so	E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a febbraio 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text, sono stati inclusi 2 studi. Lo studio di Shaw et al. è un open-label single arm che ha arruolato 54 pazienti affetti da NSCLC avanzato con riarrangiamento di ALK e ROS-1, a cui è stato somministrato Lrolatinib a un range di dose tra i 10-200mg die o 35-100mg BID. Lo studio di Felip et al. è un open-label single arm che ha arruolato 139 pazienti affetti da NSCLC avanzato con riarrangiamento di ALK e precedentemente trattati con almeno 1 linea di inibitore tirosinchinasico, a cui è stato somministrato Lorlatinib 100mg die q21.	

Esiti	Impatto	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
Overall survival follow up: mediana 35.4 mesi	Nello studio di Felip et al. la sopravvivenza mediana è stata di 20.7 mesi (95%IC 16.1-30.3).	(1 studio osservazionale)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b]
Durata della risposta	Nello studio di Shaw et al. la durata mediana della risposta nei pazienti con ALK riarrangiato è stata di 9.3 mesi (95%IC 6.8-NR). Nello studio di Felip et al. la durata mediana della risposta è stata 9.6 mesi (95%IC 5.6-16.7).	(2 studi osservazionali)[1,2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,c]

Progression free survival follow up: intervallo 16.1 mesi a 30.6 mesi	Nello studio di Shaw et al. dei 41 pazienti con riarrangiamento di ALK la PFS è stata 9.6 mesi (95%IC 3.4-16-6). Nello studio di Felip et al. la PFS è stata 6.6 mesi (95%IC 5.4-7.4).	(2 studi osservazionali)[1,2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,c]
Objective response	Nello studio di Shaw et al. 19/41 pazienti con mutazione ALK hanno ottenuto una risposta obiettiva. Nello studio di Felip et al. 55/139 hanno ottenuto una risposta obiettiva.	(2 studi osservazionali)[1,2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,c]
Objective response sul SNC	Nello studio di Shaw et al. 10/32 pazienti con mutazione di ALK e malattia encefalica misurabile al basale hanno avuto risposta sul SNC. Nello studio di Felip et al. su 57 pazienti con malattia encefalia misurabile al basale, 32 hanno avuto risposta sul SNC.	(2 studi osservazionali)[1,2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,c]

1. Felip, E., Shaw, A. T., Bearz, A., Camidge, D. R., Solomon, B. J., Bauman, J. R., Bauer, T. M., Peters, S., Toffalorio, F., Abbattista, A., Thurm, H., Peltz, G., Wiltshire, R., Besse, B.. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs. Ann Oncol; May 2021.
2. Shaw, A. T., Felip, E., Bauer, T. M., Besse, B., Navarro, A., Postel-Vinay, S., Gainor, J. F., Johnson, M., Dietrich, J., James, L. P., Clancy, J. S., Chen, J., Martini, J. F., Abbattista, A., Solomon, B. J.. 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; Dec 2017.

a. La certezza delle prove è stata abbassata perchè trattasi di una serie di casi.

	b. La certezza delle prove è stata abbassata perchè nello studio di Felip et al. non c'è il braccio di controllo e inoltre i pazienti potevano aver ricevuto una o più linee di inibitori tirosin-chinasici. c. La certezza delle prove è stata abbassata perchè nello studio di Shaw et al. non c'è braccio di confronto, alcuni pazienti avevano il riarrangiamento di ALK, altri il riarrangiamento di ROS-1. Inoltre i pazienti hanno ricevuto 1 o più linee di trattamento, sia con chemioterapia che con diversi TKI.	

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ● Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a febbraio 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text, sono stati inclusi 2 studi. Lo studio di Shaw et al. è un open-label single arm che ha arruolato 54 pazienti affetti da NSCLC avanzato con riarrangiamento di ALK e ROS-1, a cui è stato somministrato Lrolatinib a un range di dose tra i 10-200mg die o 35-100mg BID. Lo studio di Felip et al. è un open-label single arm che ha arruolato 139 pazienti affetti da NSCLC avanzato con riarrangiamento di ALK e precedentemente trattati con almeno 1 linea di inibitore tirosinchinasico, a cui è stato somministrato Lorlatinib 100mg die q21.	

Esiti	Impatto	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
Adverse effect AST grade 3-4	Nello studio di Shaw et al. dei 54 pazienti totali 1 paziente ha sviluppato un aumento di AST digrado 3. Nello studio di Felip et al. 1/295 pazienti ha sviluppato aumento di AST di grado 3 e nessun paziente di grado 4.	(2 studi osservazionali)[1,2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b]

Effetti sul sistema nervoso centrale	Nello studio di Shaw et al. 2/54 pazienti hanno riportato effetti sul sistema nervoso centrale (rallentamento nell'eloquio, difficoltà di espressione verbale), risolti 48h ore la sospensione del Lorlatinib. Nello studio di Felip et al. 70/295 pazienti hanno riportato effetti sul sistema nervoso centrale.	(2 studi osservazionali)[1,2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b]
Ipercolesterolemia grado 3-4	Nello studio di Shaw et al. dei 54 pazienti totali 5 hanno sviluppato ipercolesterolemia di grado 3. Nello studio di Felip et al. 47/295 pazienti hanno sviluppato ipercolesterolemia di grado 3, 23 pazienti di grado 4.	(2 studi osservazionali)[1,2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b]
Ipertrigliceridemia di grado 3-4	Nello studio di Shaw et al. dei 54 pazienti totali 3 hanno sviluppato ipertrigliceridemia di grado 3. Nello studio di Felip et al. 46/295 pazienti hanno sviluppato ipertrigliceridemia di grado 3, e 9 pazienti di grado 4.	(2 studi osservazionali)[1,2]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b]
Aumento di peso	Nello studio di Felip et al. 15/295 pazienti hanno avuto un incremento ponderale di grado 3 e 0 di grado 4.	(1 studio osservazionale)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,c]

1. Felip, E., Shaw, A. T., Bearz, A., Camidge, D. R., Solomon, B. J., Bauman, J. R., Bauer, T. M., Peters, S., Toffalorio, F., Abbattista, A., Thurm, H., Peltz, G., Wiltshire, R., Besse, B.. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs. Ann Oncol; May 2021.
2. Shaw, A. T., Felip, E., Bauer, T. M., Besse, B., Navarro, A., Postel-Vinay, S., Gainor, J. F., Johnson, M., Dietrich, J., James, L. P., Clancy,

	J. S., Chen, J., Martini, J. F., Abbattista, A., Solomon, B. J.. 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; Dec 2017. a. La certezza delle prove è stata abbassata perchè trattasi di una serie di casi. b. La certezza delle prove è stata abbassata perchè nello studio di Shaw et al. non c'è braccio di confronto, alcuni pazienti avevano il riarrangiamento di ALK, altri il riarrangiamento di ROS-1. Inoltre i pazienti hanno ricevuto 1 o più linee di trattamento, sia con chemioterapia che con diversi TKI. c. La certezza delle prove è stata abbassata perchè nello studio di Felip et al. non c'è il braccio di controllo e inoltre i pazienti potevano aver ricevuto una o più linee di inibitori tirosin-chinasici.	

Certezza delle prove

Qual è la certezzacomplessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Complessivamente la certezza delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: - serio rischio di distorsione (studi osservazionali non controllati) - serio rischio di inconsistency - serio rischio di indirectness - serio rischio di imprecisione.	

Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna evidenza trovata.	Da compilare.

Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	Nello studio di Felip et al. la sopravvivenza mediana è stata di 20.7 mesi (95%IC 16.1-30.3). Nello studio di Shaw et al. la durata mediana della risposta nei pazienti con ALK riarrangiato è stata di 9.3 mesi (95%IC 6.8-NR). Nello studio di Felip et al. la durata mediana della risposta è stata 9.6 mesi (95%IC 5.6-16.7). Nello studio di Shaw et al. dei 41 pazienti con riarrangiamento di ALK la PFS è stata 9.6 mesi (95%IC 3.4-16-6). Nello studio di Felip et al. la PFS è stata 6.6 mesi (95%IC 5.4-7.4). Nello studio di Shaw et al. 19/41 pazienti con mutazione ALK hanno ottenuto una risposta obiettiva. Nello studio di Felip et al. 55/139 hanno ottenuto una risposta obiettiva. Nello studio di Shaw et al. 10/32 pazienti con mutazione di ALK e malattia encefalica misurabile al basale hanno avuto risposta sul SNC. Nello studio di Felip et al. su 57 pazienti con malattia encefalia misurabile al basale, 32 hanno avuto risposta sul SNC. I principali effetti avversi di grado 3-4 riscontrati sono stati ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, disturbi cognitivi e incremento ponderale.	

Equità
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Nessuna evidenza trovata.	Da compilare.

Accettabilità
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Nessuna evidenza trovata.	Da compilare.

Fattibilità
È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si	Nessuna evidenza trovata.	Da compilare.

○ Varia ○ Non so		

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
EFFETTI DESIDERABILI	Trivial	Small	**Moderate**	Large		Varies	Don't know
EFFETTI INDESIDERABILI	Large	Moderate	**Small**	Trivial		Varies	Don't know
QUALITA' DELLE PROVE	**Very low**	Low	Moderate	High			No included studies
VALORI	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	**Probably no important uncertainty or variability**	No important uncertainty or variability			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	**Probably favors the intervention**	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITA'	Reduced	Probably reduced	**Probably no impact**	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

	GIUDIZI						
ACCETTABILITÀ	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
FATTIBILITÀ	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know

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
○	○	●	○

CONCLUSIONI

Raccomandazione

In pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di ALK in progressione a una terapia con alectinib o brigatinib il trattamento con Lorlatinib può essere preso in considerazione rispetto alla chemioterapia.

QUESITO 22

Author(s): IDS
Date: September 2019
Question: 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;
Mazieres J et al J Clin Oncol 2015; 33:992-9
Show 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							№ of patients		Effect			
№ 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)	Certainty	Importance
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 22: 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 *ROS1*
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:	Ambulatoriale
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
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si **X** Si ○ Varia ○ Non so		

Effetti desiderabili
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati **X** Grandi ○ Variano ○ 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 (Q6)a first li e therapy with crizotinib				
Progression free survival - 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)				
Progression-free survival - Shaw A.T. et al - not reported	-	-	-	-	-	

Progression-free survival - Mazières J. et al.	Study population		not estimable	30 (1 observational study)	⊕◯◯◯ VERY LOW[a,c]		
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)					
Overall survival - Landi L et al (METROS)	Study population		not estimable	26 (observational study)	⊕◯◯◯ VERY LOW[a,b]		
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)					
Overall survival - 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)					
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)					
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 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]	

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

76% of the METROS study population received one prior line of therapy

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

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
O Grandi O Moderati O Piccoli X Irrilevanti O Variano O 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 (Q6)a first line therapy with crizotinib				
Progression free survival - Landi L. et al (METROS)	tudy population		not estimable	26 (1 observational study)	⊕◯◯◯ VERY LOW[a,b]	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Progression-free survival - Shaw A.T. et al - not reported	-	-	-	-	-	
Progression-free survival - Mazières J. et al.	Study population		not estimable	30 (1 observational study)	⊕◯◯◯ VERY LOW[a,c]	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Overall survival - 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)				
Overall survival - 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)				

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)					
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)					
	Study population						

Neutropenia grade >=3 - Landi L. et al. (METROS)	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		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 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]	

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

	76% of the METROS study population received one prior line of therapy 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 receive a previous chemotherapy line	

Qualità delle prove

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
X Molto bassa O Bassa O Moderata O Alta O Nessuno studio incluso	La certezza delle prove è stata giudicata MOLTO 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**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità O Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante X 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**
O È in favore del confronto O Probabilmente è in favore del confronto O Non è in favore né dell'intervento né del confronto O Probabilmente è in favore dell'intervento X È in favore dell'intervento O Varia O 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
O Riduce l'equità O Probabilmente riduce l'equità **X** Probabilmente nessun impatto O Probabilmente migliora l'equità O Migliora l'equità O Varia O Non so		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
O No O Probabilmente no O Probabilmente si **X** Si O Varia O Non so		

Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
o No o Probabilmente no o Probabilmente si **X** Si o Varia o 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 INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	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**			

	GIUDIZI						
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	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 riarrangiamenti di *ROS1*, un trattamento di prima linea con crizotinib dovrebbe essere considerato come opzione terapeutica di prima scelta.

QUESITO 23

Autore/i: ACT
Domanda: Entrectinib rispetto a chemioterapia in pazienti affetti da NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1
Setting: inpatients
Bibliografia: Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F, et al: Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 39:1253-1263, 2021

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Overall survival (follow up: mediana 15.8 mesi)									
1 [1]	studi osservazionali	molto serio [a]	non importante	molto serio [a]	molto serio [a]	nessuno	Tasso di sopravvivenza a 12 mesi dell'81%, con 38 pazienti deceduti durante il follow-up.	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Progession free survival (follow up: mediana 15.8 mesi)									
1 [1]	studi osservazionali	molto serio [b]	non importante	molto serio [a]	molto serio [a]	nessuno	La mediana della PFS è stata di 15.7 mesi (11-21.1), 48/161 pazienti hanno avuto l'evento.	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Objective response (follow up: mediana 15.8 mesi)									
1 [1]	studi osservazionali	molto serio [b]	non importante	molto serio [a]	molto serio [a]	nessuno	Risposta obiettiva ottenuta da 108/161 pazienti	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Objective response in pazienti con malattia encefalica (follow up: mediana 15.8 mesi)									
1 [1]	studi osservazionali	molto serio [b]	non importante	molto serio [a]	molto serio [a]	nessuno	La risposta obiettiva ottenuta dal 52.5% dei pazienti con metastasi cerebrali al basale.	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Durata della risposta (follow up: mediana 15.8 mesi)									

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
1 [1]	studi osservazionali	molto serio [b]	non importante	molto serio [a]	molto serio [a]	nessuno	La mediana della durata della risposta è stata 15.7 mesi (IC95% 13.9-28.6)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. La certezza delle prove è stata abbassata poichè manca il braccio di confronto.
b. La certezza delle prove è stata abbassata perchè trattasi di una serie di casi.

References

1. Dziadziuszko, R., Krebs, M. G., De Braud, F., Siena, S., Drilon, A., Doebele, R. C., Patel, M. R., Cho, B. C., Liu, S. V., Ahn, M. J., Chiu, C. H., Farago, A. F., Lin, C. C., Karapetis, C. S., Li, Y. C., Day, B. M., Chen, D., Wilson, T. R., Barlesi , F.. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol; Apr 10 2021.

DOMANDA 23

Dovrebbe entrectinib vs chemioterapia essere utilizzato per pazienti affetti da NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1	
POPOLAZIONE:	Pazienti affetti da NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1
INTERVENTO:	Entrectinib
CONFRONTO:	Chemioterapia
ESITI PRINCIPALI:	Overall survival; Progession free survival; Objective response; Objective response in pazienti con malattia encefalica; Durata della risposta
SETTING:	Inpatients
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE	Nessun conflitto d'interesse.

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Da compilare.	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so	E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a febbraio 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text è stato incluso 1 studio. Lo studio di Dziadziuszko et al. (2021) ha arruolato 161 pazienti affetti da NSCLC avanzato o metastatico con mutazione ROS1, con e senza metastasi cerebrali, per valutare primariamente la risposta e la sua relativa durata alla terapia con Entrectinib >= 600mg die.	

Esiti	Impatto	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
Objective response follow up: mediana 15.8 mesi	Risposta obiettiva ottenuto da 108/161 pazienti	(1 studio osservazionale)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b]
Progession free survival follow up: mediana 15.8 mesi	La mediana della PFS è stata di 15.7 mesi (11-21.1), 48/161 pazienti hanno avuto l'evento.	(1 studio osservazionale)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b]
Objective response in pazienti con malattia encefalica follow up: mediana 15.8 mesi	La risposta obiettiva ottenuta dal 52.5% dei pazienti con metastasi cerebrali al basale (sia con metastasi misurabili che non misurabili).	(1 studio osservazionale)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b]

Durata della risposta follow up: mediana 15.8 mesi	La mediana della durata della risposta è stata 15.7 mesi (IC95% 13.9-28.6)	(1 studio osservazionale)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,b]
Overall survival follow up: mediana 15.8 mesi	Tasso di sopravvivenza a 12 mesi dell'81%, con 38 pazienti deceduti durante il follow-up.	(1 studio osservazionale)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[b]

a. La certezza delle prove è stata abbassata perchè trattasi di una serie di casi.
b. La certezza delle prove è stata abbassata poichè manca il braccio di confronto.

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ● Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a febbraio 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text è stato incluso 1 studio. Lo studio di Dziadziuszko et al. (2021) ha arruolato 161 pazienti affetti da NSCLC avanzato o metastatico con mutazione ROS1, con e senza metastasi cerebrali, per valutare primariamente la risposta e la sua relativa durata alla terapia con Entrectinib >= 600mg die. Nessuno outcome è stato valutato in termini di effetti indesiderati.	

Certezza delle prove

Qual è la certezzacomplessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Complessivamente la certezza nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA perchè alto rischio di distorsione, indirectness e imprecisione.	

Valori

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Nessun dato trovato.	Da compilare.

Bilancio degli effetti

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	Entrectenib ha determinato una risposta obiettiva ottenuta da 108/161 pazienti. La mediana della PFS è stata di 15.7 mesi (11-21.1), 48/161 pazienti hanno avuto l'evento. La risposta obiettiva ottenuta dal 52.5% dei pazienti con metastasi cerebrali al basale (sia con metastasi misurabili che non misurabili). La mediana della durata della risposta è stata 15.7 mesi (IC95% 13.9-28.6). Il tasso di sopravvivenza a 12 mesi dell'81%, con 38 pazienti deceduti durante il follow-up.	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Nessun dato trovato.	Da compilare.

Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Nessun dato trovato.	Da compilare.

Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Nessun dato trovato.	Da compilare.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
EFFETTI DESIDERABILI	Trivial	Small	**Moderate**	Large		Varies	Don't know
EFFETTI INDESIDERABILI	Large	Moderate	**Small**	Trivial		Varies	Don't know
QUALITA' DELLE PROVE	**Very low**	Low	Moderate	High			No included studies
VALORI	Important uncertainty	Possibly important	**Probably no important uncertainty or variability**	No important uncert			

	GIUDIZI						
	or variability	uncertainty or variability		ainty or variability			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	**Probably favors the intervention**	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITA'	Reduced	Probably reduced	**Probably no impact**	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCETTABILITÀ	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
FATTIBILITÀ	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know

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
○	○	●	○

CONCLUSIONI

Raccomandazione

In pazienti affetti da NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1 la terapia con entrectinib può essere presa in considerazione come prima opzione (rispetto alla chemioterapia).

QUESITO 24

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
№ 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)									

Certainty assessment							Impatto	Certainty	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
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.

DOMANDA 24

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
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si **X** Si ○ Varia ○ Non so	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. 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. 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.	

	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 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
O Irrilevanti O Piccoli O Moderati X Grandi O Variano O Non so	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 mazrzo 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 74 documenti dopo rimozione dei duplicati. Uno studio è stato incluso (1) Lo studio ha arruolato 36 pazienti con NSCLC con mutazione di BRAF V600 non precedentemente trattati. Lo studio è multicentrico internazionale. 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.	

Esiti	Impatto	№ 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 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, 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]

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. 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	

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
O Grandi O Moderati X Piccoli O Irrilevanti O Variano O Non so	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 mazrzo 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 74 documenti dopo rimozione dei duplicati. Uno studio è stato incluso (1) Lo studio ha arruolato 36 pazienti con NSCLC con mutazione di BRAF V600 non precedentemente trattati. Lo studio è multicentrico internazionale. 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.	

Esiti	Impatto	№ 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 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, 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]

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.

	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 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. f. E' stata abbassata la certezza nelle prove di due livelli per imprecisione: 36 pazienti arruolati. OIS non raggiunta	

Qualità delle prove

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
X Molto bassa O Bassa O Moderata O Alta O 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
O Importante incertezza o variabilità O Possibile importante incertezza o variabilità X Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante O 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
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto **X** Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so		

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità **X** Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Nessuna prova trovata	

Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
O No O Probabilmente no O Probabilmente si **X** Si O Varia O Non so	Nessuna prova trovata	

Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
O No O Probabilmente no O Probabilmente si **X** Si O Varia O Non so	Nessuna prova trovata	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	**Grandi**		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	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			
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	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	X	○

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 prima opzione
(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 30

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 ≥ 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							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ 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	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

										more to 33 more)		
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

DOMANDA 30

Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con espressione di PDL1 ≥ 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 ≥ 50%, senza mutazioni attivanti il gene di *EGFR* o riarrangiamenti di *ALK,* e con buon *performance status* (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:	Ambulatoriale
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 ≥ 50%, senza mutazioni attivanti il gene di *EGFR* o riarrangiamenti di *ALK*, e con buon *performance status* (0-1).
CONFLITTI DI INTERESSE	

VALUTAZIONE

Problema
Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
O No O Probabilmente no O Probabilmente si **X** Si O Varia O Non so		

Effetti desiderabili
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
O Irrilevanti O Piccoli O Moderati **X** Grandi O Variano O Non so		

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ 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)				
	Study population					

Progression free survival follow up: median 11.2 months	83 per 100	59 per 100 (49 to 71)	HR 0.50 (0.37 to 0.68)	305 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH[a,c]	
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]				

Unclear risk of selection and attrition bias due to the lack of information.
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.
This was an open label trial, there was a blinded, independent, central radiologic review.
High risk of performance and detection bias.

Discontinuation reasons: 69 disease progression, 16 AEs, 9 died, 5 patient withdrawal, 7 physician decision, 29 completed treatment.
Discontinuation reasons: 51 disease progression, 17 AE, 6 died, 4 patient withdrawal, 1 physician decision, 1 complete response.

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI

- O Grandi
- O Moderati
- O Piccoli
- X Irrilevanti
- O Variano
- O Non so

RICERCA DELLE PROVE

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ 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]				

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

	Unclear risk of selection and attrition bias due to the lack of information. 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. This was an open label trial, there was a blinded, independent, central radiologic review. High risk of performance and detection bias. Discontinuation reasons: 69 disease progression, 16 AEs, 9 died, 5 patient withdrawal, 7 physician decision, 29 completed treatment. Discontinuation reasons: 51 disease progression, 17 AE, 6 died, 4 patient withdrawal, 1 physician decision, 1 complete response.	

Qualità delle prove

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa **X** Moderata ○ Alta ○ 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**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità **X** Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ 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**
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento **X** È in favore dell'intervento ○ Varia ○ 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**
o Riduce l'equità o Probabilmente riduce l'equità **X** Probabilmente nessun impatto o Probabilmente migliora l'equità o Migliora l'equità o Varia o Non so		

Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
o No o Probabilmente no o Probabilmente si **X** Si o Varia o Non so		

Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
o No o Probabilmente no o Probabilmente si **X** Si o Varia o 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 INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	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			
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

	GIUDIZI						
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	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 ≥ 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 considerato come opzione terapeutica di prima scelta.

QUESITO 33

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							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ 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

Certainty assessment							№ of patients		Effect			
№ 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)	Certainty	Importance
Progression free survival												
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												

Certainty assessment							№ of patients		Effect			
№ 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)	Certainty	Importance
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
Discontinuation rate of any treatment component[j]												
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

a. Unclear risk of attrition bias in both studies due to the lack of information
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
c. In Keynote-021 trial, the maintenance treatment consisted of pembrolizumab and optional indefinite pemetrexed
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
e. KEYNOTE-021 trial was an open-label trial but efficacy was based on masked, independent, central radiology review
f. High risk of performance and detection bias because KEYNOTE-021 was an open-label trial
g. I2=53%
h. 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

DOMANDA 33

Dovrebbe 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 vs. la chemioterapia essere usato per 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)?	
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
○ No ○ Probably no ○ Probably yes	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. [...]	

X Yes ○ Varies ○ Don't know	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. 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
○ Trivial ○ Small ○ Moderate X Large ○ Varies ○ Don't know		

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ 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[j]	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)				

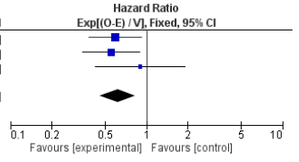
a. Unclear risk of attrition bias in both studies due to the lack of information
b. We decided to downgrade the quality of the evidence by one level for the risk of bias dimension because in both study crossover to pembrolizumab monotherapy was permitted among the patients in the chemotherapy combination group who had verified disease progression
c. In Keynote-021 trial, the maintenance treatment consisted of pembrolizumab and optional indefinite pemetrexed
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
e. KEYNOTE-021 trial was an open-label trial but efficacy was based on masked, independent, central radiology review
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
g. I2=53%
h. In KEYNOTE 189 study safety results were showed in the overall population and not according to PD-L1 tumour proportion score
i. High risk of performance and detection bias because KEYNOTE-021 was an open-label trial
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

Forest Plot
OS:

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI
Gandhi 2018 minore 1%	31	127	53	63	-10.37	19.65	46.2%	0.59 [0.38, 0.92]
Gandhi L. 2018 of 1 to 49%	68	128	46	58	-9.69	16.22	38.1%	0.55 [0.34, 0.90]
Langer CJ 2016	13	60	14	63	-0.71	6.7	15.7%	0.90 [0.42, 1.92]
Total (95% CI)		**315**		**184**			**100.0%**	**0.61 [0.45, 0.83]**
Total events	112		113					

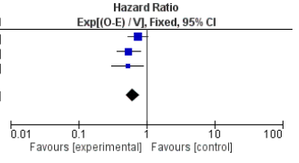
Heterogeneity: Chi² = 1.20, df = 2 (P = 0.55); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.18 (P = 0.001)



PFS:

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI
Gandhi 2018 minore 1%	85	127	61	63	-9.46	32.87	46.2%	0.75 [0.53, 1.06]
Gandhi L. 2018 of 1 to 49%	59	128	55	58	-14.96	25.03	35.2%	0.55 [0.37, 0.81]
Langer CJ 2016	23	60	33	63	-8.41	13.25	18.6%	0.53 [0.31, 0.91]
Total (95% CI)		**315**		**184**			**100.0%**	**0.63 [0.50, 0.80]**
Total events	167		149					

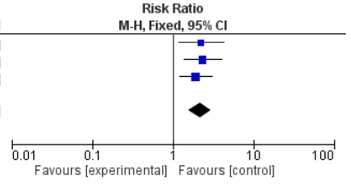
Heterogeneity: Chi² = 1.85, df = 2 (P = 0.40); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.89 (P < 0.0001)



Objective response rate:

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Gandhi 2018 minore 1%	41	127	9	63	26.1%	2.26 [1.17, 4.35]
Gandhi L. 2018 of 1 to 49%	62	128	12	58	35.8%	2.34 [1.37, 4.00]
Langer CJ 2016	33	60	18	63	38.1%	1.93 [1.22, 3.03]
Total (95% CI)		**315**		**184**	**100.0%**	**2.16 [1.58, 2.95]**
Total events	136		39			

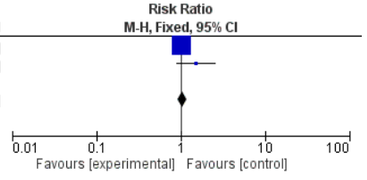
Heterogeneity: Chi² = 0.36, df = 2 (P = 0.84); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.86 (P < 0.00001)



Any AEs grade 3-5:

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Gandhi L. 2018	272	405	133	202	91.9%	1.02 [0.90, 1.15]
Langer CJ 2016	23	59	16	62	8.1%	1.51 [0.89, 2.56]
Total (95% CI)		**464**		**264**	**100.0%**	**1.06 [0.94, 1.19]**
Total events	295		149			

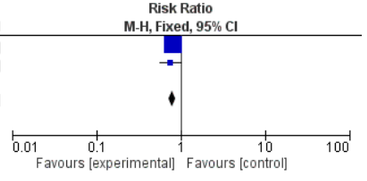
Heterogeneity: Chi² = 2.11, df = 1 (P = 0.15); I² = 53%
Test for overall effect: Z = 0.95 (P = 0.34)



Discontinuation rate:

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio 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: Chi² = 0.20, df = 1 (P = 0.66); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.58 (P < 0.00001)



Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Large ○ Moderate X Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know		

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ 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[f]	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)				

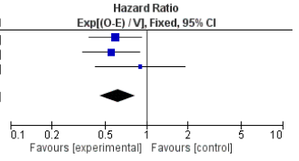
a. Unclear risk of attrition bias in both studies due to the lack of information
b. We decided to downgrade the quality of the evidence by one level for the risk of bias dimension because in both study crossover to pembrolizumab monotherapy was permitted among the patients in the chemotherapy combination group who had verified disease progression
c. In Keynote-021 trial, the maintenance treatment consisted of pembrolizumab and optional indefinite pemetrexed
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
e. KEYNOTE-021 trial was an open-label trial but efficacy was based on masked, independent, central radiology review
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
g. I2=53%
h. In KEYNOTE 189 study safety results were showed in the overall population and not according to PD-L1 tumour proportion score
i. High risk of performance and detection bias because KEYNOTE-021 was an open-label trial
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

Forest Plot

OS:

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI
Gandhi 2018 minore 1%	31	127	53	63	-10.37	19.65	46.2%	0.59 [0.38, 0.92]
Gandhi L. 2018 of 1 to 49%	68	128	46	58	-9.69	16.22	38.1%	0.55 [0.34, 0.90]
Langer CJ 2016	13	60	14	63	-0.71	6.7	15.7%	0.90 [0.42, 1.92]
Total (95% CI)		**315**		**184**			**100.0%**	**0.61 [0.45, 0.83]**
Total events	112		113					

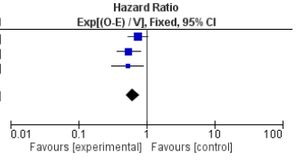
Heterogeneity: Chi² = 1.20, df = 2 (P = 0.55); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.18 (P = 0.001)



PFS:

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI
Gandhi 2018 minore 1%	85	127	61	63	-9.46	32.87	46.2%	0.75 [0.53, 1.06]
Gandhi L. 2018 of 1 to 49%	59	128	55	58	-14.96	25.03	35.2%	0.55 [0.37, 0.81]
Langer CJ 2016	23	60	33	63	-8.41	13.25	18.6%	0.53 [0.31, 0.91]
Total (95% CI)		**315**		**184**			**100.0%**	**0.63 [0.50, 0.80]**
Total events	167		149					

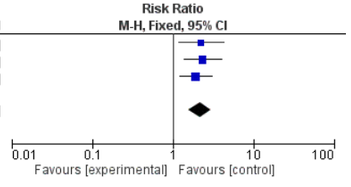
Heterogeneity: Chi² = 1.85, df = 2 (P = 0.40); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.89 (P < 0.0001)



Objective response rate:

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Gandhi 2018 minore 1%	41	127	9	63	26.1%	2.26 [1.17, 4.35]
Gandhi L. 2018 of 1 to 49%	62	128	12	58	35.8%	2.34 [1.37, 4.00]
Langer CJ 2016	33	60	18	63	38.1%	1.93 [1.22, 3.03]
Total (95% CI)		**315**		**184**	**100.0%**	**2.16 [1.58, 2.95]**
Total events	136		39			

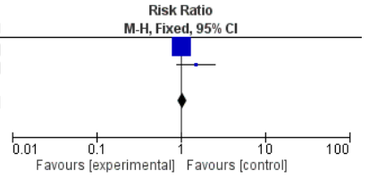
Heterogeneity: Chi² = 0.36, df = 2 (P = 0.84); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.86 (P < 0.00001)



Any AEs grade 3-5:

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Gandhi L. 2018	272	405	133	202	91.9%	1.02 [0.90, 1.15]
Langer CJ 2016	23	59	16	62	8.1%	1.51 [0.89, 2.56]
Total (95% CI)		**464**		**264**	**100.0%**	**1.06 [0.94, 1.19]**
Total events	295		149			

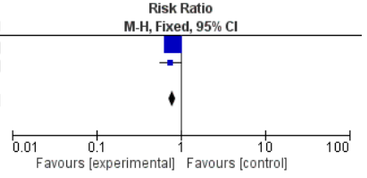
Heterogeneity: Chi² = 2.11, df = 1 (P = 0.15); I² = 53%
Test for overall effect: Z = 0.95 (P = 0.34)



Discontinuation rate:

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio 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: Chi² = 0.20, df = 1 (P = 0.66); I² = 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
○ 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
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability x No important uncertainty or variability	No evidence found	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention X Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know		

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Reduced ○ Probably reduced X Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	No evidence found	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes	No evidence found	

X Yes ○ Varies ○ Don't know		

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes X Yes ○ Varies ○ Don't know	No evidence found	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	**Large**		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	**Small**	Trivial		Varies	Don't know

	JUDGEMENT						
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	**Moderate**	High			No included studies
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**	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	**Probably no impact**	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

	JUDGEMENT						
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	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 34

Autore/i: ACT
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: [1,2]

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	CBDCA + Paclitaxel o Nab-Paclitaxel + Pembrolizumab	chemioterapia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall survival												
2 [2,3]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	serio [b]	non importante	nessuno	181/338 (53.6%)	211/344 (61.3%)	**HR 0.72** (0.59 a 0.88)	**12 meno per 100** (da 18 meno a 5 meno)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Progression free survival												
2 [2,3]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	serio [b]	non importante	nessuno	240/338 (71.0%)	285/344 (82.8%)	**HR 0.57** (0.47 a 0.68)	**19 meno per 100** (da 27 meno a 13 meno)	⊕⊕◯◯ BASSA	IMPORTANTE
Response rate (formato da risposte complete + risposte parziali)												
2 [2,3]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	serio [b]	non importante	nessuno	207/338 (61.2%)	126/344 (36.6%)	**RR 1.66** (1.41 a 1.96)	**24 più per 100** (da 15 più a 35 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 [1]	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	CBDCA + Paclitaxel o Nab-Paclitaxel + Pembrolizumab	chemioterapia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 [1]	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 [2,4]	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 [2,3]	studi randomizzati	non importante	non importante	serio [b]	molto serio [d]	nessuno	32/337 (9.5%)	21/342 (6.1%)	**RR 1.55** (0.91 a 2.64)	**3 più per 100** (da 1 meno a 10 più)	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Eventi avversi grado 3-4: Anemia												
2 [2,3]	studi randomizzati	non importante	non importante	serio [b]	serio [e]	nessuno	51/337 (15.1%)	67/342 (19.6%)	**RR 0.77** (0.55 a 1.07)	**5 meno per 100** (da 9 meno a 1 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Eventi avversi grado 3-4: Neutropenia												
2 [2,3]	studi randomizzati	non importante	non importante	serio [b]	serio [e]	nessuno	66/337 (19.6%)	70/342 (20.5%)	**RR 0.95** (0.70 a 1.27)	**1 meno per 100** (da 6 meno a 6 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Eventi avversi grado 3-4: Trombocitopenia												
2 [2,3]	studi randomizzati	non importante	non importante	serio [b]	serio [e]	nessuno	25/337 (7.4%)	21/342 (6.1%)	**RR 1.20** (0.69 a 2.11)	**1 più per 100** (da 2 meno a 7 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	CRITICO
Eventi avversi legati all'immunoterapia												

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	CBDCA + Paclitaxel o Nab-Paclitaxel + Pembrolizumab	chemioterapia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2 [2,3]	studi randomizzati	non importante	serio [f]	serio [b]	serio [e]	nessuno	111/337 (32.9%)	32/342 (9.4%)	**RR 3.07** (1.58 a 5.96)	**19 più per 100** (da 5 più a 46 più)	⊕◯◯◯ MOLTO 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 KEYNOTE-407 è stato finanziato da Merck Sharp & Dohme. Lo sponsor ha partecipato nella progettazione dello studio e nell'analisi dei dati di efficacia).
b. 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 KEYNOTE-407: 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 KEYNOTE-407 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.
f. La certezza delle prove è stata abbassata di un livello per eterogeneità (I2= 55%)

References

1. 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.
2. 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.
3. Paz-Ares, L., Vicente, D., Tafreshi, A., Robinson, A., Soto Parra, H., Mazières, J., Hermes, B., Cicin, I., Medgyasszay, B., Rodríguez-Cid, J., Okamoto, I., Lee, S., Ramlau, R., Vladimirov, V., Cheng, Y., Deng, X., Zhang, Y., Bas, T., Piperdi, B., Halmos, B.. 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; Oct 2020.
4. Paz-Ares, L., Luft, A., Vicente, D., Tafreshi, A., Gümüş, M., Mazières, J., Hermes, B., Çay Şenler, F., Csőszi, T., Fülöp, A., Rodríguez-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.

DOMANDA 34

Dovrebbe CBDCA + paclitaxel o nab-paclitaxel + pembrolizumab vs chemioterapia essere utilizzato per pazienti affetti da NSCLC a istologia squamosa in stadio metastatico e con buon performance status (0-1)	
POPULATION:	Pazienti affetti da NSCLC a istologia squamosa in stadio metastatico e con buon performance status (0-1)
INTERVENTION:	CBDCA + paclitaxel o nab-paclitaxel + pembrolizumab
COMPARISON:	Chemioterapia
MAIN OUTCOMES:	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
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem

Is the problem a priority?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes • Yes ○ Varies ○ Don't know		

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	La valutazione dell'effetto dell'associazione tra carboplatino + Paclitaxel/Nab-Paclitaxel e Pembrolizumab in prima linea rispetto alla chemioterapia, seguito da Pembrolizumab di mantenimento con Pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli, nei pazienti affetti da NSCLC a istologia squamosa in stadio avanzato, con espressione del PDL-1 <50% e con buon performance status (0-1) , è stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a febbraio 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 10 records. Sono stati acquisiti 2 records in full-text, successivamente inclusi nell'analisi. Lo studio KEYNOTE-407 ha incluso 559 pazienti affetti da NSCLC a istologia squamosa in stadio IV, non precedentemente trattati con terapia sistemica e con un performance status di 0-1. Di questi 278 sono stati randomizzati al trattamento con con combinazione di chemioterapia + Pembrolizumab e 281 al gruppo con combinazione di chemioterapia + placebo. Lo studio KEINOTE-021 ha incluso 123 pazienti affetti da NSCLC a istologia non squamosa, in stadio III o IV, non precedentemente trattati con terapia sistemica e con un performance status di 0-1. DI questi 60 sono stati randomizzati al trattamento combinato con chemioterapia a base di platino + pemetrexed e pembrolizumab e 63 al trattamento con platino + pemetrexed.	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con chemioterapia	Rischio con CBDCA + Paclitaxel o Nab-Paclitaxel + Pembrolizumab				
Overall survival	Popolazione in studio		**HR 0.72** (0.59 a 0.88)	682 (2 RCT)[1,2]	⊕⊕◯◯ BASSA[a,b]	Le evidenze suggeriscono che CBDCA + Paclitaxel o Nab-Paclitaxel + Pembrolizumab determinano un aumento della sopravvivenza.
	61 per 100	**50 per 100** (43 a 57)				
Progression free survival	Popolazione in studio		**HR 0.57** (0.47 a 0.68)	682 (2 RCT)[1,2]	⊕⊕◯◯ BASSA[a,b]	Le evidenze suggeriscono che CBDCA + Paclitaxel o Nab-Paclitaxel + Pembrolizumab determinano un aumento della PFS.
	83 per 100	**63 per 100** (56 a 70)				
Response rate (formato da risposte complete + risposte parziali)	Popolazione in studio		**RR 1.66** (1.41 a 1.96)	682 (2 RCT)[1,2]	⊕⊕◯◯ BASSA[a,b]	Le evidenze suggeriscono che CBDCA + Paclitaxel o Nab-Paclitaxel + Pembrolizumab determinano un aumento della risposta obiettiva.
	37 per 100	**61 per 100** (52 a 72)				

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]	

1. 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.

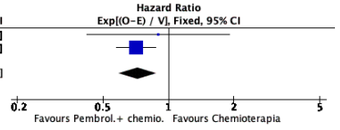
2. Paz-Ares, L., Vicente, D., Tafreshi, A., Robinson, A., Soto Parra, H., Mazières, J., Hermes, B., Cicin, I., Medgyasszay, B., Rodríguez-Cid, J., Okamoto, I., Lee, S., Ramlau, R., Vladimirov, V., Cheng, Y., Deng, X., Zhang, Y., Bas, T., Piperdi, B., Halmos, B.. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. J Thorac Oncol; Oct 2020.
3. 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.

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 KEYNOTE-407 è stato finanziato da Merck Sharp & Dohme. Lo sponsor ha partecipato nella progettazione dello studio e nell'analisi dei dati di efficacia).
b. 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 KEYNOTE-407: 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 KEYNOTE-407 è stato finanziato da Merck Sharp & Dohme. Lo sponsor ha partecipato nella progettazione dello studio e nell'analisi dei dati di efficacia).

OS

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	O−E	Variance	Weight	Hazard Ratio Exp[(O−E) / V], Fixed, 95% CI
Langer 2016	13	60	14	63	−0.71	6.7	7.0%	0.90 [0.42, 1.92]
Paz Ares 2020	168	278	197	281	−30.26	88.41	93.0%	0.71 [0.58, 0.87]
Total (95% CI)		338		344			100.0%	0.72 [0.59, 0.88]
Total events	181		211					

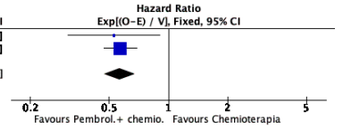
Heterogeneity: Chi² = 0.35, df = 1 (P = 0.56); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.18 (P = 0.001)



PFS

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	O−E	Variance	Weight	Hazard Ratio Exp[(O−E) / V], Fixed, 95% CI
Langer 2016	23	60	33	63	−8.41	13.25	11.3%	0.53 [0.31, 0.91]
Paz Ares 2020	217	278	252	281	−58.59	104.23	88.7%	0.57 [0.47, 0.69]
Total (95% CI)		338		344			100.0%	0.57 [0.47, 0.68]
Total events	240		285					

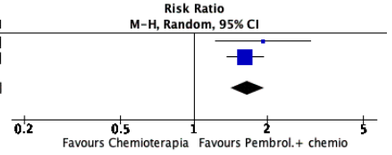
Heterogeneity: Chi² = 0.06, df = 1 (P = 0.80); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 6.18 (P < 0.00001)



Response rate

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M−H, Random, 95% CI
Langer 2016	33	60	18	63	12.8%	1.93 [1.22, 3.03]
Paz Ares 2020	174	278	108	281	87.2%	1.63 [1.37, 1.94]
Total (95% CI)		338		344	100.0%	1.66 [1.41, 1.96]
Total events	207		126			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.46, df = 1 (P = 0.50); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 6.15 (P < 0.00001)



Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	La valutazione dell'effetto dell'associazione tra carboplatino + paclitaxel/nab-paclitaxel e pembrolizumab in prima linea rispetto alla chemioterapia, seguito da pembrolizumab di mantenimento con pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli, nei pazienti affetti da NSCLC a istologia squamosa in stadio avanzato, con espressione del PDL-1 <50% e con buon performance status (0-1) , è stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a febbraio 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 10 records. Sono stati acquisiti 2 records in full-text, successivamente inclusi nell'analisi. Lo studio KEYNOTE-407 ha incluso 559 pazienti affetti da NSCLC a istologia squamosa in stadio IV, non precedentemente trattati con terapia sistemica e con un performance status di 0-1. Di questi 278 sono stati randomizzati al trattamento con con combinazione di chemioterapia + pembrolizumab e 281 al gruppo con combinazione di chemioterapia + placebo. Lo studio KEINOTE-021 ha inlcuso 123 pazienti affetti da NSCLC a istologia non squamosa, in stadio III o IV, non precedentemente trattati con terapia sistemica e con un performance status di 0-1. DI questi 60 sono stati randomizzati al trattamento combinato con chemioterapia a base di platino + pemetrexed e pembrolizumab e 63 al trattamento con platino + pemetrexed.	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con chemioterapia	Rischio con CBDCA + paclitaxel o nab-paclitaxel + pembrolizumab				
Any discontinuation	Popolazione in studio		**RR 0.76** (0.68 a 0.85)	682 (2 RCT)[1,2]	⊕⊕◯◯ BASSA[a,b]	CBDCA + Paclitaxel o Nab-Paclitaxel + Pembrolizumab potrebbero ridurre la probabilità di interruzione del trattamento da qualsiasi causa.
	73 per 100	**55 per 100** (50 a 62)				
Toxic death (morti legate al trattamento)	Popolazione in studio		**RR 1.55** (0.91 a 2.64)	679 (2 RCT)[1,3]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[b,c]	Le evidenze sono molto incerte sull'effetto di CBDCA + Paclitaxel o Nab-Paclitaxel + Pembrolizumab nel determinare la morte per tossicità.
	6 per 100	**10 per 100** (6 a 16)				
Eventi avversi grado 3-4: Anemia	Popolazione in studio		**RR 0.77** (0.55 a 1.07)	679 (2 RCT)[1,3]	⊕⊕◯◯ BASSA[b,d]	CBDCA + Paclitaxel o Nab-Paclitaxel + Pembrolizumab potrebbero determinare da una piccola a nessuna differenza nel determinare
	20 per 100	**15 per 100** (11 a 21)				

						Anemia di grado 3-4.
Eventi avversi grado 3-4: Neutropenia	Popolazione in studio		**RR 0.95** (0.70 a 1.27)	679 (2 RCT)[1,3]	⊕⊕◯◯ BASSA[b,d]	CBDCA + Paclitaxel o Nab-Paclitaxel + Pembrolizumab potrebbero determinare da una piccola a nessuna differenza nel determinare neutropenia di grado 3-4.
	20 per 100	**19 per 100** (14 a 26)				
Eventi avversi grado 3-4: Trombocitopenia	Popolazione in studio		**RR 1.20** (0.69 a 2.11)	679 (2 RCT)[1,3]	⊕⊕◯◯ BASSA[b,d]	CBDCA + Paclitaxel o Nab-Paclitaxel + Pembrolizumab potrebbero determinare da una piccola a nessuna differenza nel determinare trombocitopenia di grado 3-4.
	6 per 100	**7 per 100** (4 a 13)				
Eventi avversi legati all'immunoterapia	Popolazione in studio		**RR 3.07** (1.58 a 5.96)	679 (2 RCT)[1,3]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[b,d,e]	Le evidenze suggeriscono che CBDCA + Paclitaxel o Nab-Paclitaxel + Pembrolizumab determinano un largo incremento sull'aumento degli eventi avversi
	9 per 100	**29 per 100** (15 a 56)				

						correlati all'immunoterapia.

1. 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.
2. Paz-Ares, L., Luft, A., Vicente, D., Tafreshi, A., Gümüş, M., Mazières, J., Hermes, B., Çay Şenler, F., Csőszi, T., Fülöp, A., Rodríguez-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.
3. Paz-Ares, L., Vicente, D., Tafreshi, A., Robinson, A., Soto Parra, H., Mazières, J., Hermes, B., Cicin, I., Medgyasszay, B., Rodríguez-Cid, J., Okamoto, I., Lee, S., Ramlau, R., Vladimirov, V., Cheng, Y., Deng, X., Zhang, Y., Bas, T., Piperdi, B., Halmos, B.. 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; Oct 2020.

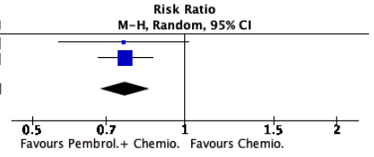
a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione (Rischio di sponsor bias: lo studio di Langer 2016 è stato finanziato da Merck & Co. I rappresentanti dello sponsor hanno contribuito a vari aspetti della progettazione dello studio, dell'analisi e dell'interpretazione dei dati e della preparazione del report. Il database dello studio è stato gestito dallo sponsor; lo studio KEYNOTE-407 è stato finanziato da Merck Sharp & Dohme. Lo sponsor ha partecipato nella progettazione dello studio e nell'analisi dei dati di efficacia).
b. 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 KEYNOTE-407: pazienti con NSCLC con istologia squamosa in stadio IV).
c. 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.

d. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.
e. La certezza delle prove è stata abbassata di un livello per eterogeneità (I2= 55%)

Any discontinuation

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Langer 2016	31	60	43	63	14.9%	0.76 [0.56, 1.02]
Paz-Ares 2018	157	278	208	281	85.1%	0.76 [0.67, 0.86]
Total (95% CI)		338		344	100.0%	0.76 [0.68, 0.85]
Total events	188		251			

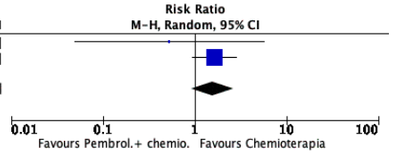
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.96); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.64 (P < 0.00001)



Toxic death

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Langer 2016	1	59	2	62	5.0%	0.53 [0.05, 5.64]
Paz Ares 2020	31	278	19	280	95.0%	1.64 [0.95, 2.84]
Total (95% CI)		337		342	100.0%	1.55 [0.91, 2.64]
Total events	32		21			

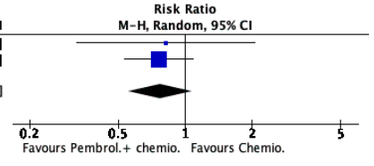
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.84, df = 1 (P = 0.36); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.62 (P = 0.11)



Anemia

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Langer 2016	7	59	9	62	12.9%	0.82 [0.33, 2.05]
Paz Ares 2020	44	278	58	280	87.1%	0.76 [0.54, 1.09]
Total (95% CI)		337		342	100.0%	0.77 [0.55, 1.07]
Total events	51		67			

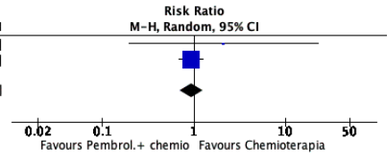
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.02, df = 1 (P = 0.89); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.54 (P = 0.12)



Neutropenia

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Langer 2016	2	59	1	62	1.5%	2.10 [0.20, 22.57]
Paz Ares 2020	64	278	69	280	98.5%	0.93 [0.69, 1.26]
Total (95% CI)		337		342	100.0%	0.95 [0.70, 1.27]
Total events	66		70			

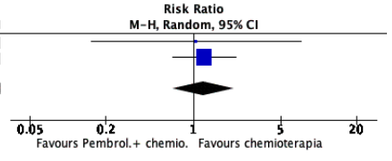
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.44, df = 1 (P = 0.51); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.37 (P = 0.71)



Trombocitopenia

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Langer 2016	2	59	2	62	8.4%	1.05 [0.15, 7.22]
Paz Ares 2020	23	278	19	280	91.6%	1.22 [0.68, 2.19]
Total (95% CI)		337		342	100.0%	1.20 [0.69, 2.11]
Total events	25		21			

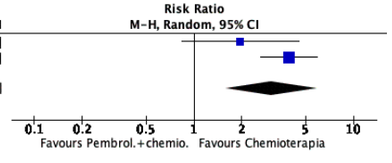
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.02, df = 1 (P = 0.88); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.65 (P = 0.52)



Eventi avversi legati all'imunoterapia

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Langer 2016	13	59	7	62	35.6%	1.95 [0.84, 4.55]
Paz Ares 2020	98	278	25	280	64.4%	3.95 [2.63, 5.93]
Total (95% CI)		337		342	100.0%	3.07 [1.58, 5.96]
Total events	111		32			

Heterogeneity: Tau² = 0.13; Chi² = 2.17, df = 1 (P = 0.14); I² = 54%
Test for overall effect: Z = 3.32 (P = 0.0009)



Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Very low • Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	Complessivamente la certezza delle è BASSA. Questo perché: 1. 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 KEYNOTE-407 è stato finanziato da Merck Sharp & Dohme. Lo sponsor ha partecipato nella progettazione dello studio e nell'analisi dei dati di efficacia). 2. 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 KEYNOTE-407 pazienti con NSCLC con istologia squamosa in stadio IV). 3. Per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta e ampi intervalli di confidenza.	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability • Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	Nessuna evidenza trovata.	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention • Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	Le evidenze suggeriscono che CBDCA + Paclitaxel o Nab-Paclitaxel + Pembrolizumab determinano un aumento della sopravvivenza, della PFS e della risposta obiettiva. CBDCA + Paclitaxel o Nab-Paclitaxel + Pembrolizumab potrebbero ridurre la probabilità di interruzione del trattamento da qualsiasi causa. Le evidenze sono molto incerte sull'effetto di CBDCA + Paclitaxel o Nab-Paclitaxel + Pembrolizumab nel determinare la morte per tossicità. CBDCA + Paclitaxel o Nab-Paclitaxel + Pembrolizumab potrebbero determinare da una piccola a nessuna differenza nel determinare anemia, trombocitopenia e neutropenia di grado 3-4. Le evidenze suggeriscono che CBDCA + Paclitaxel o Nab-Paclitaxel + Pembrolizumab determinano un largo incremento sull'aumento degli eventi avversi correlati all'immunoterapia.	

Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Reduced ○ Probably reduced • Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza trovata.	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza trovata.	

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza trovata.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	**Low**	Moderate	High			No included studies
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**	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	**Probably no impact**	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know

	GIUDIZI						
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for the intervention	**Strong recommendation for the intervention**
○	○	○	●

CONCLUSIONI

Recommendation

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 chemioterapia in pazienti affetti da NSCLC a istologia squamosa in stadio metastatico e con buon performance status (0-1).

QUESITO 37

Author(s): IM
Date: 2021
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 rilevant)												
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 months[4]; assessed with: indipendent radiologist masked to treatment using RECIST 1.0[5])												
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 responce rate (follow-up median 24.3 months; assessed with: overall responce rate (compleate and partial response) RECIST 1.0[7])												
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 more)	□□□□ HIGH	CRITICAL[3]
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/m2
[2] OS pemetrexed 13,9 mesi versus 11,1 for placebo. difference = 2,8 months
[3] Panel Composition: 6 oncologi medici, 1 radioterapista, 1 chirurgo toracico.
[4] Results based on event-driven analisys (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.clinicaltrial.gov is PFS detected by investigators. Taking into account the high proportion of indipendent evaluation available 88% and the similar results

obtained we decided to report the investigator assessed PFS
[6] Investigator -> pemetrexed median PFS 4,1 mesi (3,2-4,6), placebo 2,8 (2,6-3,1); Indipendent -> pemetrexed median PFS 3,9 mesi (3- 4,2) , placebo 2,6 (2.2-2.9)
[7] Assessed by the indipendent review
[8] Wide 95% CI due to low number of events. For this reason we decided to not downgrade quality of evidence for imprecision
[9] Calcolated throught number of events and totals
[10] 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 harm
[12] 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

DOMANDA 37

Dovrebbe maintenance therapy with pemetrexed vs placebo essere utilizzato per advanced NSCLC	
POPOLAZIONE:	Advanced NSCLC
INTERVENTO:	Maintenance therapy with pemetrexed
CONFRONTO:	Placebo
ESITI PRINCIPALI:	Overall Survival; Progression free survival; Objective responce rate; Quality of life -EQ-5D; Quality of life -VAS; Severe Toxicity (Non laboratory); Fatigue grade 3-4; transfusion; G-CSF ; Anemia grade 3-4; Neutropenia grade 3-4
SETTING:	
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE	

VALUTAZIONE

Problema
Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so		

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ● Grandi ○ Variano ○ Non so	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Central (Cochrane Library). La strategia di ricerca ha identificato 1478 documenti dopo la rimozione dei duplicati. È stato valutato un record in full-text e incluso. Lo studio PARAMOUNT, è un trial di fase 3 randomizzato in doppio cieco, multicentrico, su pazienti affetti da NSCLC in fase avanzata (stadio IIIB/IV). 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	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con placebo	Rischio con maintenance therapy with pemetrexed				
Overall Survival (OS) valutato con: not rilevant follow up: mediana 12.5 mesi	Popolazione in studio		**HR 0.78** (0.64 a 0.96)	539 (1 RCT)	⨁⨁⨁⨁ ALTA	
	78 per 100	**69 per 100** (62 a 76)				
	Popolazione in studio					

Progression free survival (PFS) valutato con: indipendent radiologist masked to treatment using RECIST 1.0 follow up: mediana 5 mesi[a]	34 per 100	**23 per 100** (19 a 28)	**HR 0.62** (0.49 a 0.79)	539 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Objective responce rate (ORR) valutato con: overall responce rate (compleate and partial response) RECIST 1.0 follow up: mediana 24.3 mesi[b]	Popolazione in studio		**RR 4.44** (0.57 a 34.36)	472 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA[c]	
	1 per 100	**3 per 100** (0 a 22)				
Quality of life -EQ-5D (QOL) valutato con: EQ-5D index score - Cycle 6	La media quality of life - EQ-5D era **0**	SMD **0.04 inferiore** (0.42 inferiore a 0.34 maggiore)	-	134 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ BASSA[d,e]	

Quality of life -VAS (QOL) valutato con: VAS - Cycle 6	La media quality of life - VAS era **0**	SMD **0.38 inferiore** (0.76 inferiore a 0.01 maggiore)	-	134 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ BASSA[d,f]	

a. The primary outcome declared in http://www.clinicaltrial.gov is PFS detected by investigators. Taking into account the high proportion of indipendent evaluation available 88% and the similar results obtained we decided to report the investigator assessed PFS
b. Assessed by the indipendent review
c. Wide 95% CI due to low number of events. For this reason we decided to not downgrade quality of evidence for imprecision
d. Low questionnaire compliance due to failure by study site to administer questionnaire.
e. 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 harm
f. 95% confidence interval includes no effect and the lower confidence limit crosses the minimal important difference (MID= 7 VAS)

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Grandi
● Moderati
○ Piccoli
○ Irrilevanti
○ Variano
○ Non so

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Central (Cochrane Library). La strategia di ricerca ha identificato 1478 documenti dopo la rimozione dei duplicati. È stato valutato un record in full-text e incluso.

Lo studio PARAMOUNT, è un trial di fase 3 randomizzato in doppio cieco, multicentrico, su pazienti affetti da NSCLC in fase avanzata (stadio IIIB/IV). 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.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con placebo	Rischio con maintenance therapy with pemetrexed				
Severe Toxicity (Non laboratory) (ST) valutato con: N° Patient hospitalized because of drug related adverse events follow up: mediana 12.5 mesi	Popolazione in studio		**RR 2.51** (1.06 a 5.91)	539 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
	3 per 100	**8 per 100** (4 a 20)				
	Popolazione in studio					

Fatigue grade 3-4 valutato con: Grade 3-4 follow up: mediana 24.3 mesi	1 per 100	**5 per 100** (1 a 20)	**RR 4.26** (0.99 a 18.25)	539 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA[a]		
transfusion follow up: mediana 12.5 mesi	Popolazione in studio		**RR 2.67** (1.32 a 5.33)	539 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA		
	5 per 100	**13 per 100** (7 a 27)					
G-CSF valutato con: G-CSF OR GM-CSF follow up: mediana 12.5 mesi	Popolazione in studio		**RR 10.03** (1.36 a 74.13)	539 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA[a]		
	1 per 100	**6 per 100** (1 a 41)					
Anemia grade 3-4 valutato con: laboratory measure grade 3-4 follow up: mediana 12.5 mesi	Popolazione in studio		**RR 11.53** (1.57 a 84.71)	539 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA[a]		
	1 per 100	**6 per 100** (1 a 47)					
Neutropenia grade 3-4 valutato con: Laboratory measure follow up:	Popolazione in studio		**RR 11.03** (1.50 a 81.18)	539 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA[a]		
	1 per 100	**6 per 100** (1 a 45)					

mediana 12.5 mesi							

a. Wide 95% CI due to low number of events. For this reason we decided to not downgrade quality of evidence for imprecision

Certezza delle prove

Qual è la certezzacomplessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La certezza delle prove è stata giudicata complessivamente BASSA per rischio di distorsione e imprecisione.	

Valori

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna evidenza trovata.	

Bilancio degli effetti

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so		

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Nessuna evidenza è stata trovata.	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so	Nessuna evidenza è stata trovata.	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so	Nessuna evidenza è stata trovata.	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	NO	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	**Grandi**		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	**Moderati**	Piccoli	Irrilevanti		Varia	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	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	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	●	○

CONCLUSIONI

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.

QUESITO 38

Autore/i: MC
Domanda: L'immunoterapia con nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab rispetto a chemioterapia in pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico in progressione dopo una prima linea di chemioterapia
Setting: inpatients
Bibliografia: 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; 510; Mazieres, J., et al. J Thorac Oncol 16(1): 140-150, 2021

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	l'immunoterapia con nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab	chemioterapia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall Survival												
5 [1,2,3]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	1384/1874 (73.9%)	1316/1525 (86.3%)	**HR 0.73** (0.67 a 0.79)	**10 meno per 100** (da 13 meno a 7 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Progression free survival												
5 [1,2,3]	studi randomizzati	serio [a,b]	non importante	non importante	non importante	nessuno	1221/1542 (79.2%)	995/1195 (83.3%)	**HR 0.85** (0.79 a 0.92)	**5 meno per 100** (da 8 meno a 3 meno)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	IMPORTANTE
Overall response rate												
5	studi randomizzati	serio [a,b]	serio [c]	non importante	non importante	nessuno	226/1686 (13.4%)	121/1338 (9.0%)	**RR 1.39** (1.12 a 1.73)	**4 più per 100** (da 1 più a 7 più)	⊕⊕◯◯ BASSA	IMPORTANTE
Treatment-related AE (grade 3 or 4)												
5 [1,2,3]	studi randomizzati	serio [b]	non importante [d]	non importante	non importante	nessuno	251/1868 (13.4%)	623/1483 (42.0%)	**RR 0.32** (0.28 a 0.37)	**29 meno per 100** (da 30 meno a 26 meno)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	
Discontinuation rate												
5 [1,2,3]	studi randomizzati	serio [b]	non importante	non importante	non importante	nessuno	118/1868 (6.3%)	226/1483 (15.2%)	**RR 0.44** (0.35 a 0.54)	**9 meno per 100**	⊕⊕⊕◯ MODERATA	

										(da 10 meno a 7 meno)		

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

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 inconcistency, because heterogeneity is related to magnitude and not to direction of effects

References

1. Mazieres, J., Rittmeyer, A., Gadgeel, S., Hida, T., Gandara, D. R., Cortinovis, D. L., Barlesi, F., Yu, W., Matheny, C., Ballinger, M., Park, K.. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. J Thorac Oncol; Jan 2021.
2. Herbst, R. S., Baas, P., Kim, D. W., Felip, E., Pérez-Gracia, J. L., Han, J. Y., Molina, J., Kim, J. H., Arvis, C. D., Ahn, M. J., Majem, M., Fidler, M. J., de Castro, G.,Jr., Garrido, M., Lubiniecki, G. M., Shentu, Y., Im, E., Dolled-Filhart, M., Garon, E. B.. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet; Apr 9 2016.
3. Horn, L., Spigel, D. R., Vokes, E. E., Holgado, E., Ready, N., Steins, M., Poddubskaya, E., Borghaei, H., Felip, E., Paz-Ares, L., Pluzanski, A., Reckamp, K. L., Burgio, M. A., Kohlhäeufl, M., Waterhouse, D., Barlesi, F., Antonia, S., Arrieta, O., Fayette, J., Crinò, L., Rizvi, N., Reck, M., Hellmann, M. D., Geese, W. J., Li, A., Blackwood-Chirchir, A., Healey, D., Brahmer, J., Eberhardt, W. E. E.. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). J Clin Oncol; Dec 10 2017.

QUESITO 38: 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:	Ambulatoriale
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
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si **X** Si		

O Varia O Non so		

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
O Irrilevanti O Piccoli O Moderati **X** Grandi O Variano O Non so		

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ 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)				
	Study population					

Discontinuation rate	17 per 100	8 per 100 (6 to 10)	RR 0.47 (0.38 to 0.59)	3014 (5 RCTs)	⊕⊕⊕◯ MODERATE[a,b]

Allocation concealment was not clear in two studies (OAK and POPLAR studies)

High risk of performance and detection bias, all studies were open label

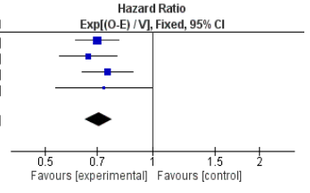
I2=61%

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

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI
Checkmate 017/057	357	427	398	427	-68.15	191.08	39.7%	0.70 [0.61, 0.81]
KEYNOTE-010	328	690	193	343	-45.48	109.45	22.7%	0.66 [0.55, 0.80]
OAK	293	425	336	425	-40.66	141.31	29.4%	0.75 [0.64, 0.88]
POPLAR	66	144	91	143	-12.39	39.36	8.2%	0.73 [0.53, 1.00]
Total (95% CI)		**1686**		**1338**			**100.0%**	**0.71 [0.65, 0.77]**
Total events	1044		1018					

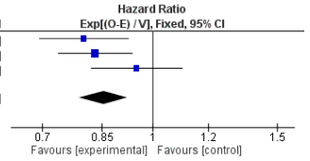
Heterogeneity: Chi² = 1.07, df = 3 (P = 0.78); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 7.60 (P < 0.00001)



progression free survival

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio 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					

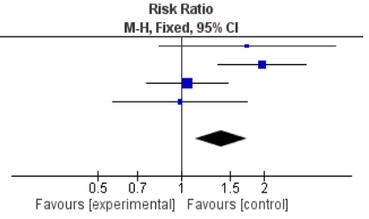
Heterogeneity: Chi² = 3.03, df = 2 (P = 0.22); I² = 34%
Test for overall effect: Z = 4.00 (P < 0.0001)



Objective response rate

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio 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			

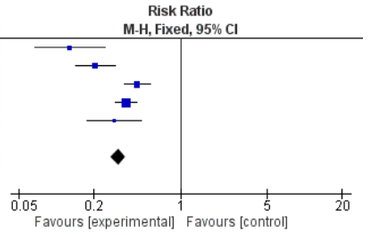
Heterogeneity: Chi² = 7.72, df = 3 (P = 0.05); I² = 61%
Test for overall effect: Z = 3.02 (P = 0.002)



treatment related AEs

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio 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			

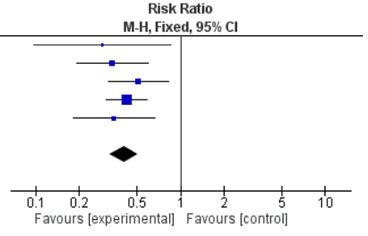
Heterogeneity: Chi² = 22.60, df = 4 (P = 0.0002); I² = 82%
Test for overall effect: Z = 16.82 (P < 0.00001)



Discontinuation rate

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio 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: Chi² = 1.99, df = 4 (P = 0.74); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 8.02 (P < 0.00001)



Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
O Grandi O Moderati O Piccoli X Irrilevanti O Variano O Non so		

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ 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

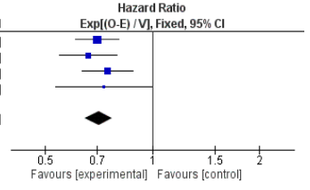
I2=61%

Although heterogeneity across study was found (I2=82%), we decided not to downgrade for inconcistency, because heterogeneity is related to magnitude and not to direction of effects

Overall survival

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI
Checkmate 017/057	357	427	398	427	-68.15	191.08	39.7%	0.70 [0.61, 0.81]
KEYNOTE-010	328	690	193	343	-45.48	109.45	22.7%	0.66 [0.55, 0.80]
OAK	293	425	336	425	-40.66	141.31	29.4%	0.75 [0.64, 0.88]
POPLAR	66	144	91	143	-12.39	39.36	8.2%	0.73 [0.53, 1.00]
Total (95% CI)		**1686**		**1338**			**100.0%**	**0.71 [0.65, 0.77]**
Total events	1044		1018					

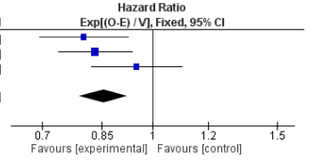
Heterogeneity: Chi² = 1.07, df = 3 (P = 0.78); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 7.60 (P < 0.00001)



Progression free survival

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio 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					

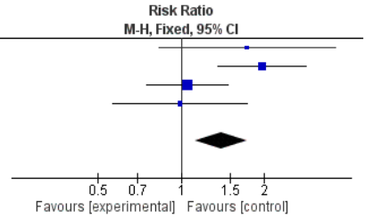
Heterogeneity: Chi² = 3.03, df = 2 (P = 0.22); I² = 34%
Test for overall effect: Z = 4.00 (P < 0.0001)



Objective response rate

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio 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			

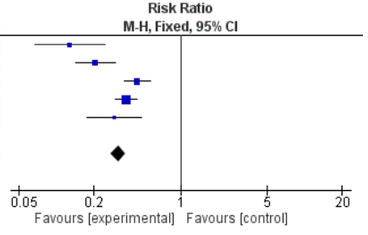
Heterogeneity: Chi² = 7.72, df = 3 (P = 0.05); I² = 61%
Test for overall effect: Z = 3.02 (P = 0.002)



Treatment related AEs

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio 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			

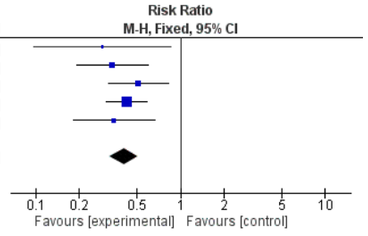
Heterogeneity: Chi² = 22.60, df = 4 (P = 0.0002); I² = 82%
Test for overall effect: Z = 16.82 (P < 0.00001)



Discontinuation rate

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio 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: Chi² = 1.99, df = 4 (P = 0.74); I² = 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
O Molto bassa O Bassa **X** Moderata O Alta O 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**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità **X** Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ 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**
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento **X** È in favore dell'intervento ○ Varia ○ 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
O Riduce l'equità O Probabilmente riduce l'equità X Probabilmente nessun impatto O Probabilmente migliora l'equità O Migliora l'equità O Varia O Non so		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
O No O Probabilmente no O Probabilmente si X Si O Varia O Non so		

Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
O No O Probabilmente no O Probabilmente si **X** Si O Varia O 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 INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	**Moderata**	Alta			Nessuno studio

	GIUDIZI						
							incl uso
VALORI	Impor tante incert ezza o variab ilità	Probabilmen te importante incertezza o variabilità	**Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**	Nessuna important e incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confr onto	Probabilmen te a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervent o	Probabilm ente a favore dell'interv ento	**A favore dell'inter vento**	V a r i a	Non so

EQUITA'	Riduce l'equità	Probabil mente riduce l'equità	**Probabilmente nessun impatto sull'equità**	Probabilm ente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilm ente si	**Si**		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilm ente si	**Si**		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 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 42

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, Szczęsna 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, Każarnowicz 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							№ 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)		
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))

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	Inizialmente, 175 (87%) pazienti nel braccio esperimentale (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 esperimentale 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
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

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto			
№ 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)	Certo	Importanza
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)												
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 esperimentale 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

1. Horn, L., Mansfield, A. S., Szczęsna, 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.
2. Mansfield, A. S., Każarnowicz, 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 42

Dovrebbe 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 essere utilizzato per pazienti affetti da tumore del polmone a piccole cellule in stadio metastatico?	
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 neutrofili; 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**
o No o Probabilmente no o Probabilmente si X Si o Varia o Non so		
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
o Irrilevanti o Piccoli X Moderati o Grandi o Variano o Non so		

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza 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]	
	66 per 100	**53 per 100** (44 a 63)				
Progression free survival	Popolazione in studio		**HR 0.77** (0.62 a 0.96)	403 (1 RCT)[1]	⊕⊕⊕◯ MODERATA[a]	
	94 per 100	**88 per 100** (82 a 93)				
	Popolazione in studio					

	Response rate (formato da risposte complete e risposte parziali)	64 per 100	**60 per 100** (51 a 70)	**RR 0.94** (0.80 a 1.09)	403 (1 RCT)[1]	⊕⊕⊕◯ MODERATA[a]	
	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 esperimentale (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 esperimentale 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		-	(1 RCT)[1,2]	⊕⊕◯◯ BASSA[a,b]	

		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)				
		Popolazione in studio					

Toxic death (morti legate al trattamento)	2 per 100	**2 per 100** (0 a 7)	**RR 0.99** (0.20 a 4.84)	394 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,d]	
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)				

1. Horn, L., Mansfield, A. S., Szczęsna, 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. 2. Mansfield, A. S., Każarnowicz, 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. 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 esperimentale 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.	
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ Grandi
○ Moderati
X Piccoli
○ Irrilevanti
○ Variano
○ Non so

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza 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]	
	66 per 100	**53 per 100** (44 a 63)				
Progression free survival	Popolazione in studio		**HR 0.77** (0.62 a 0.96)	403 (1 RCT)[1]	⊕⊕⊕◯ MODERATA[a]	
	94 per 100	**88 per 100** (82 a 93)				

	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 esperimentale (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 esperimentale hanno ottenuto miglioramenti significativi nella qualità della vita correlata alla salute che sono persistiti nella maggior parte delle visite		-	(1 RCT)[1,2]	⊕⊕◯◯ BASSA[a,b]	

		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.					
	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)				
		Popolazione in studio					

Toxic death (morti legate al trattamento)	2 per 100	**2 per 100** (0 a 7)	**RR 0.99** (0.20 a 4.84)	394 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ MOLTO BASSA[a,d]	
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)				

3. Horn, L., Mansfield, A. S., Szczęsna, 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. 4. Mansfield, A. S., Każarnowicz, 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. 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). f. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta. 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 esperimentale e il totale dei pazienti nel gruppo di controllo nella fase di mantenimento. 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

○ Molto bassa X Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ 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**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità X Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ 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**

○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento X È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	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 quai 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.	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità X Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Nessuna prova trovata	
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si	Nessuna prova trovata	

X Si ○ Varia ○ Non so		
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si X Si ○ Varia ○ Non so	Nessuna prova trovata	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	**Grandi**		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	**Piccoli**	Irrilevanti		Varia	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			
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	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	X

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 metastatico.
(votazione bilancio beneficio/danno: favorisce intervento 8; probabilmente favorisce intervento 4
Votazione forza raccomandazione Positiva debole 5; Positiva forte 6)

QUESITO 43

Autore/i: ACT
Domanda: Durvalumab + chemioterapia con platino ed etoposide rispetto a sola chemioterapia con platino ed etoposide per pazienti affetti da SCLC con malattia estesa
Setting: Inpatients
Bibliografia: Goldman, J. W., et al., Lung Cancer 149: 46-52, 2020; Goldman J.W. et al. Lancet Oncol 22:51-65, 2021; Paz-Ares, L., et al.,The Lancet 394(10212): 1929-1939, 2019

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	Durvalumab + chemioterapia con platino ed etoposide	sola chemioterapia con platino ed etoposide	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall survival (follow up: mediana 25.1 mesi)												
1 [1]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	210/268 (78.4%)	231/269 (85.9%)	**HR 0.75** (0.62 a 0.91)	**9 meno per 100** (da 16 meno a 3 meno)	⨁⨁⨁⨁ ALTA	CRITICO
Progression free survival (follow up: mediana 25.1 mesi)												
1 [1]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	196/268 (73.1%)	243/269 (90.3%)	**HR 0.80** (0.66 a 0.96)	**6 meno per 100** (da 12 meno a 1 meno)	⨁⨁⨁◯ MODERATA	CRITICO
ORR (follow up: mediana 25.1 mesi)												
1 [1]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	182/268 (67.9%)	156/269 (58.0%)	**RR 1.17** (1.03 a 1.33)	**10 più per 100** (da 2 più a 19 più)	⨁⨁⨁◯ MODERATA	CRITICO
AE any grade (follow up: mediana 25.1 mesi)												
1 [1]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	260/265 (98.1%)	258/266 (97.0%)	**RR 1.01** (0.98 a 1.04)	**1 più per 100** (da 2 meno a 4 più)	⨁⨁⨁◯ MODERATA	CRITICO
AE grade >=3 (follow up: mediana 25.1 mesi)												

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	Durvalumab + chemioterapia con platino ed etoposide	sola chemioterapia con platino ed etoposide	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 [1]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	171/265 (64.5%)	173/266 (65.0%)	**RR 0.99** (0.88 a 1.12)	**1 meno per 100** (da 8 meno a 8 più)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	CRITICO
AE leading to discontinuation (follow up: mediana 25.1 mesi)												
1 [1]	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	27/265 (10.2%)	25/266 (9.4%)	**RR 1.08** (0.65 a 1.82)	**1 più per 100** (da 3 meno a 8 più)	⊕⊕⊕◯ MODERATA	CRITICO

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. Rischio di performance bias poichè lo studio non è stato condotto in cieco e di detection bias considerato che gli outcomes venivano valutati dall'investigator unmasked

References

1. Goldman, J. W., Dvorkin, M., Chen, Y., Reinmuth, N., Hotta, K., Trukhin, D., Statsenko, G., Hochmair, M. J., Özgüroğlu, M., Ji, J. H., Garassino, M. C., Voitko, O., Poltoratskiy, A., Ponce, S., Verderame, F., Havel, L., Bondarenko, I., Każarnowicz, A., Losonczy, G., Conev, N. V., Armstrong, J., Byrne, N., Thiyagarajah, P., Jiang, H., Paz-Ares, L.. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol; Jan 2021.

DOMANDA 43

Dovrebbe durvalumab + chemioterapia con platino ed etoposide vs sola chemioterapia con platino ed etoposide essere utilizzato per pazienti affetti da SCLC con malattia estesa	
POPOLAZIONE:	Pazienti affetti da SCLC con malattia estesa
INTERVENTO:	Durvalumab + chemioterapia con platino ed etoposide
CONFRONTO:	Sola chemioterapia con platino ed etoposide
ESITI PRINCIPALI:	Overall survival; Progression free survival; ORR; AE any grade; AE grade >=3; AE leading to discontinuation;
SETTING:	Inpatients
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE	Nessun conflitto di interesse.

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Da compilare.	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so	E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a febbraio 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 123 records. Sono stati acquisiti 7 records in full-text. Di questi, 3 sono stati esclusi perchè pubblicati come abstracts. E' stato incluso 1 studio. Lo studio CASPIAN ha randomizzato 805 pazienti con età > 18, affetti da SCLC ED non precedentemente trattati, nei seguenti 3 bracci di trattamento: 268 pazienti a Durvalumab + Tremelimumab + Platino + Etoposide, 268 pazienti a Durvalumab + Platino Etoposide e 269 pazienti a Platino + Etoposide. Lo studio è stato condotto in Europa, Asia, Nord America e Sud America.	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con sola chemioterapia con platino ed etoposide	Rischio con Durvalumab + chemioterapia con platino ed etoposide				
Overall survival follow up: mediana 25.1 mesi	Popolazione in studio		**HR 0.75** (0.62 a 0.91)	537 (1 RCT)[1]	⨁⨁⨁⨁ ALTA	Durvalumab + chemioterapia con platino ed etoposide aumenta l'overall survival.
	86 per 100	**77 per 100** (70 a 83)				

Progression free survival follow up: mediana 25.1 mesi	Popolazione in studio		**HR 0.80** (0.66 a 0.96)	537 (1 RCT)[1]	⊕⊕⊕◯ MODERATA[a]	Durvalumab + chemioterapia con platino ed etoposide sembra aumentare la PFS.
	90 per 100	**85 per 100** (79 a 89)				
ORR follow up: mediana 25.1 mesi	Popolazione in studio		**RR 1.17** (1.03 a 1.33)	537 (1 RCT)[1]	⊕⊕⊕◯ MODERATA[a]	Durvalumab + chemioterapia con platino ed etoposide sembra incrementare la risposta obiettiva.
	58 per 100	**68 per 100** (60 a 77)				

1. Goldman, J. W., Dvorkin, M., Chen, Y., Reinmuth, N., Hotta, K., Trukhin, D., Statsenko, G., Hochmair, M. J., Özgüroğlu, M., Ji, J. H., Garassino, M. C., Voitko, O., Poltoratskiy, A., Ponce, S., Verderame, F., Havel, L., Bondarenko, I., Każarnowicz, A., Losonczy, G., Conev, N. V., Armstrong, J., Byrne, N., Thiyagarajah, P., Jiang, H., Paz-Ares, L.. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol; Jan 2021.

a. Rischio di performance bias poichè lo studio non è stato condotto in cieco e di detection bias considerato che gli outcomes venivano valutati dall'investigator unmasked

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI

- ○ Grandi
- ○ Moderati
- ● Piccoli
- ○ Irrilevanti
- ○ Variano
- ○ Non so

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a febbraio 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 123 records.
Sono stati acquisiti 7 records in full-text. Di questi, 3 sono stati esclusi perchè pubblicati come abstracts.

E' stato incluso 1 studio.

Lo studio CASPIAN ha randomizzato 805 pazienti con età > 18, affetti da SCLC ED non precedentemente trattati, nei seguenti 3 bracci di trattamento: 268 pazienti a Durvalumab + Tremelimumab + Platino + Etoposide, 268 pazienti a Durvalumab + Platino Etoposide e 269 pazienti a Platino + Etoposide.
Lo studio è stato condotto in Europa, Asia, Nord America e Sud America.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con sola chemioterapia con platino ed etoposide	Rischio con Durvalumab + chemioterapia con platino ed etoposide				
AE any grade follow up: mediana 25.1 mesi	Popolazione in studio		**RR 1.01** (0.98 a 1.04)	531 (1 RCT)[1]	⊕⊕⊕◯ MODERATA[a]	Durvalumab + chemioterapia con platino ed etoposide probabilmente non incrementano la probabilità di tossicità di
	97 per 100	**98 per 100** (95 a 100)				

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

						qualunque grado.
AE grade >=3 follow up: mediana 25.1 mesi	Popolazione in studio		**RR 0.99** (0.88 a 1.12)	531 (1 RCT)[1]	⊕⊕⊕◯ MODERATA[a]	Durvalumab + chemioterapia con platino ed etoposide probabilmente non incrementano la probabilità di tossicità di grado 3-4.
	65 per 100	**64 per 100** (57 a 73)				
AE leading to discontinuation follow up: mediana 25.1 mesi	Popolazione in studio		**RR 1.08** (0.65 a 1.82)	531 (1 RCT)[1]	⊕⊕⊕◯ MODERATA[a]	Durvalumab + chemioterapia con platino ed etoposide probabilmente non incrementano la probabilità di discontinuità del trattamento.
	9 per 100	**10 per 100** (6 a 17)				

1. Goldman, J. W., Dvorkin, M., Chen, Y., Reinmuth, N., Hotta, K., Trukhin, D., Statsenko, G., Hochmair, M. J., Özgüroğlu, M., Ji, J. H., Garassino, M. C., Voitko, O., Poltoratskiy, A., Ponce, S., Verderame, F., Havel, L., Bondarenko, I., Każarnowicz, A., Losonczy, G., Conev, N. V., Armstrong, J., Byrne, N., Thiyagarajah, P., Jiang, H., Paz-Ares, L.. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN):

	updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol; Jan 2021. a. Rischio di performance bias poichè lo studio non è stato condotto in cieco e di detection bias considerato che gli outcomes venivano valutati dall'investigator unmasked	

Certezza delle prove

Qual è la certezzacomplessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Complessivamente la fiducia nelle prove è MODERATA, prevalentemente a causa del rischio di distorsione (performance e detection bias).	

Valori

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Nessuna evidenza trovata.	Da compilare.

Bilancio degli effetti

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	Durvalumab + chemioterapia con platino ed etoposide aumenta l'overall survival. Durvalumab + chemioterapia con platino ed etoposide sembra aumentare la PFS e la risposta obiettiva. Durvalumab + chemioterapia con platino ed etoposide probabilmente non incrementano la probabilità di tossicità di qualunque grado, la tossicità di grado 3-4, la discontinuità del trattamento e il tempo al deterioramento della qualità di vita misurata con QLQ-C30.	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Nessuna evidenza trovata.	Da compilare.

Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Nessuna evidenza trovata.	Da compilare.

Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Nessuna evidenza trovata.	Da compilare.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
EFFETTI DESIDERABILI	Trivial	Small	**Moderate**	Large		Varies	Don't know
EFFETTI INDESIDERABILI	Large	Moderate	**Small**	Trivial		Varies	Don't know
QUALITA' DELLE PROVE	Very low	Low	**Moderate**	High			No included studies
VALORI	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	**Probably no important uncertainty or variability**	No important uncertainty or variability			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	**Favors the intervention**	Varies	Don't know
EQUITA'	Reduced	Probably reduced	**Probably no impact**	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCETTABILITÀ	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
FATTIBILITÀ	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know

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
○	○	○	●

CONCLUSIONI

Raccomandazione

In pazienti affetti da SCLC con malattia estesa la terapia con Durvalumab + chemioterapia con platino ed etoposide dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (rispetto alla sola chemioterapia con platino ed etoposide).

QUESITO 45

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							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ 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

Impared 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
a. There was 9 RCT and 12 observational studies
b. In 13 out of 21 studies, the number of events were not showed
c. 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
d. I2=84%
e. Patients included in the Prophylactic Cranial irradiation overview collaborative group had achieved a complete response after induction treatment. In Rule at 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
f. This is not the total number of events, Ge 2018 et al. did not show the number of events but only the overall number of patients
g. There was 2 RCT and 3 observational studies
h. The number of events were not showed in all included studies
i. 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 45: 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:	Ambulatoriale
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 ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si **X** Si ○ Varia ○ Non so		

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati **X** Grandi ○ Variano ○ Non so		

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ 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)[a,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)[g]	⊕◯◯◯ 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]	
Impared Cognitive	-	-	-	-	-	

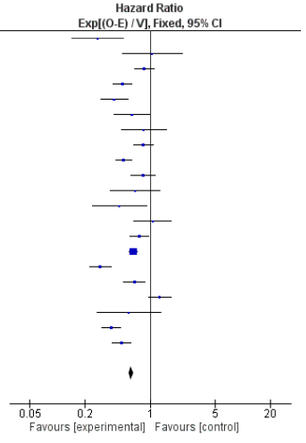
Function (neurologica damage) - not reported						
Any grade 3-5 AEs - not reported	-	-	-	-	-	
Fatigue and lethargy (any grade)	Study population		RR 4.92 (2.86 to 8.44)	956 (2 observational studies)[l]	⊕◯◯◯ VERY LOW[m]	
	28 per 1.000	138 per 1.000 (80 to 237)				

a. There was 9 RCT and 12 observational studies
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
c. Patients included in the Prophylactic Cranial irradiation overview collaborative group had achieved a complete response after induction treatment. In Rule at 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
d. I2=84%
e. In 13 out of 21 studies, the number of events were not showed
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
g. There was 2 RCT and 3 observational studies
h. I2=64%
i. The number of events were not showed in all included studies
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

Forest plot:
OS:

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI
Adraian 2018	0	16	0	30	-12.42	9.48	0.8%	0.27 [0.14, 0.51]
Aroney 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					

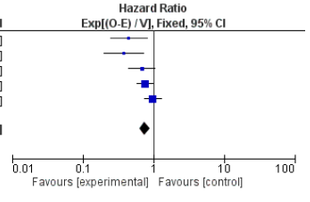
Heterogeneity: Chi² = 126.97, df = 20 (P < 0.00001); I² = 84%
Test for overall effect: Z = 16.68 (P < 0.00001)



PFS:

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio Exp[(O-E) / V], 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					

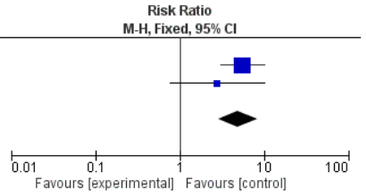
Heterogeneity: Chi² = 11.17, df = 4 (P = 0.02); I² = 64%
Test for overall effect: Z = 3.46 (P = 0.0005)



Fatigue or lethargy:

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio 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: Chi² = 0.88, df = 1 (P = 0.35); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 5.77 (P < 0.00001)



Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
X Grandi o Moderati o Piccoli o Irrilevanti o Variano o Non so		

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ 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)[a,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)[g]	⊕◯◯◯	
	0 per 100	NaN per 100 (NaN to NaN)				

					VERY LOW[c,h,i]	
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]	
Impared Cognitive Function (neurologica damage) - not reported	-	-	-	-	-	
Any grade 3-5 AEs - not reported	-	-	-	-	-	
Fatigue and lethargy (any grade)	Study population		RR 4.92 (2.86 to 8.44)	956 (2 observational studies)[l]	⨁◯◯◯ VERY LOW[m]	
	28 per 1.000	138 per 1.000 (80 to 237)				

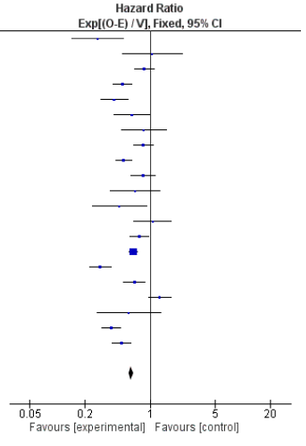
a. There was 9 RCT and 12 observational studies
b. This is not the total number of events, Ge 2018 et al. did not show the number of events but only the overall number of patients
c. Patients included in the Prophylactic Cranial irradiation overview collaborative group had achieved a complete response after induction treatment. In Rule at 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
d. I2=84%
e. In 13 out of 21 studies, the number of events were not showed

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
g. There was 2 RCT and 3 observational studies
h. I2=64%
i. The number of events were not showed in all included studies
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

Forest plot:
OS:

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI
Adraian 2018	0	16	0	30	-12.42	9.48	0.8%	0.27 [0.14, 0.51]
Aroney 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					

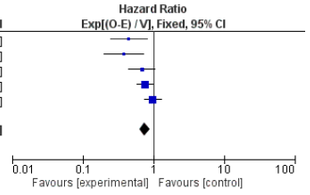
Heterogeneity: Chi² = 126.97, df = 20 (P < 0.00001); I² = 84%
Test for overall effect: Z = 16.68 (P < 0.00001)



PFS:

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio Exp[(O-E) / V], 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					

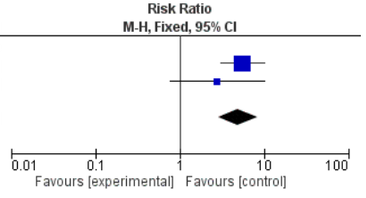
Heterogeneity: Chi² = 11.17, df = 4 (P = 0.02); I² = 64%
Test for overall effect: Z = 3.46 (P = 0.0005)



Fatigue or lethargy:

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio 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: Chi² = 0.88, df = 1 (P = 0.35); I² = 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
X Molto bassa ○ Bassa Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La certezza nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per richio 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**
○ Importante incertezza o variabilità **X** Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ 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**
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto X Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so		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.

Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità **X** Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so		
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si **X** Si ○ Varia ○ Non so		
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si **X** Si ○ Varia ○ Non so		

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI							
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Sì**		Varia	Non so	
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	**Grandi**		Varia	Non so	
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				
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	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	**Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento**	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	**X**	○

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) (2021 ad Agosto 2023)

(((((((((("Lung Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR ("lung ((((((((((((((("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])))))))

Selezionati 1 record

Q2: Nei pazienti con NSCLC in stadio clinico I la lobectomia dovrebbe essere eseguita con approccio mini-invasivo (VATS o robotico) o toracotomico?

MEDLINE (PubMed) (2019 ad Agosto 2023)

((((((("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) (2019 ad Agosto 2023)

#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

Q3 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio iniziale (IA), la segmentectomia anatomica è raccomandata (rispetto alla lobectomia)?

MEDLINE (PubMed) (2019 a Agosto 2023)
(("Lung Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR "Lung Neoplasms"[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])
Records:70

Embase (Embase.com) (2019 a Agosto 2023)
#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
Records: 23

Selezionati 2 records

Q4*:* Nei pazienti affetti da neoplasia polmonare NSCLC T1-2N0 inoperabile per controindicazioni mediche il trattamento stereotassico è raccomandato rispetto alla radioterapia convenzionale?

MEDLINE (PubMed) (2019 ad Agosto 2023)
((((((("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 (("stage T1-2N0"[Title/Abstract] OR "T1-2N0"[Title/Abstract])))) AND ((("Radiosurgery"[Mesh])) OR ("stereotactic radiotherapy"[Title/Abstract]))
Records: 8

Embase (Embase.com) (2019 ad Agosto 2023)
#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 ‘stage T1-2N0’
#5 #3 AND #4
#6 radiosurgery'/exp/mj OR 'stereotactic radiotherapy':ti,ab
#7 #5 AND #6
Records: 3

Selezionati 3 records

Q5: Nei pazienti con NSCLC radicalmente operato una chemioterapia adiuvante con combinazioni a base di cisplatino è raccomandata?

MEDLINE (PubMed) (2019 ad Agosto 2023)
((("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) (2019 ad Agosto 2023)
#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 radicalmente operato in stadio IB-IIIA e mutazioni attivanti classiche del gene EGFR, una terapia adiuvante con osimertinib è raccomandata?

MEDLINE (PubMed) (1946 ad Agosto 2023)
(((((((("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"))))))) OR (metastas*[Title/Abstract]))) AND (("osimertinib" [Supplementary Concept]) OR (Tagrisso[Title/Abstract] OR AZD9291[Title/Abstract]))) AND ((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR ((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))
Records: 107

Embase (Embase.com) (1974 ad Agosto 2023)
#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 'osimertinib'/exp
#6 osimertinib:ti,ab

#8 #4 AND #5 OR #6
Records: 46

Selezionati 1 record

Q7: Nei pazienti con NSCLC radicalmente operato in stadio II-IIIA e livelli di espressione del PD-L1 ≥50% un trattamento immunoterapico di consolidamento con atezolizumab dopo la chemioterapia adiuvante a base di platino è raccomandato?

MEDLINE (PubMed) (1946 ad Agosto 2023)
(((((((((((((((("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 ("atezolizumab" [Supplementary Concept]) OR ((atezolizumab[Title/Abstract]
Records: 98

Embase (Embase.com) (1974 ad Agosto 2023)
#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 (RET)
#4 (#1 OR #2) AND #3
#5 'atezolizumab'/exp/mj
#6 atezolizumab:ti,ab
#7 #4 AND (#5 OR #6)
Records: 118

Selezionati 1 record

Q8*:* Nei pazienti con NSCLC in stadio I-II radicalmente operato una radioterapia postoperatoria è raccomandata rispetto alla semplice osservazione?

MEDLINE (PubMed) (2019 ad Agosto 2023)
(((((((((((((("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) (2019 ad Agosto 2023)
#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 2 records

Q9: Nei pazienti con NSCLC in stadio II-III resecabile una chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia è raccomandata (rispetto a sola chirurgia)?

(("neoadjuvant therapy"[MeSH Terms] OR ("neoadjuvant"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "neoadjuvant therapy"[All Fields] OR "neoadjuvant"[All Fields] OR "neoadjuvants"[All Fields] OR "neoadjuvent"[All Fields]) AND ("chemotherapy s"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields]) AND ("resect"[All Fields] OR "resectability"[All Fields] OR "resectable"[All Fields] OR "resectates"[All Fields] OR "resected"[All Fields] OR "resecting"[All Fields] OR "resection"[All Fields] OR "resectional"[All Fields] OR "resectioned"[All Fields] OR "resectioning"[All Fields] OR "resections"[All Fields] OR "resective"[All Fields] OR "resects"[All Fields]) AND ("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields]) AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields])) AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])

Selezionati 2 records

Q10: Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC un trattamento di chemio-radioterapia a dosi radicali concomitante è raccomandato (rispetto alla sequenziale)?

MEDLINE (PubMed) (2019 ad Agosto 2023)
(((((("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) (2019 ad Agosto 2023)
#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 3 records

Q11: 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 ad Agosto 2023)
(((((((("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 ad Agosto 2023)
#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 6 records

Q12: 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) (2018 ad Agosto 2023)
((((((((("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] AND ((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR ((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))))
Records: 21

Embase (Embase.com) (2018 ad Agosto 2023)
#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 durvalumab
#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)
Records: 7

Selezionati 3 record

Q13 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato oligometastatico, un trattamento locoregionale in associazione alla terapia sistemica è raccomandato (rispetto alla sola terapia sistemica)?

MEDLINE (PubMed) (2019 a marzo 2021)
(("Lung Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR "Lung Neoplasms"[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 oligometastatic[Title/Abstract])) AND (therapy[Title/Abstract] AND (systemic[Title/Abstract] OR locoregional[Title/Abstract]))
Records:38

Embase (Embase.com) (2019 a marzo 2021)
#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
Records:26

Selezionati 4 record

Q14: 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) (2021 ad Agosto 2023)
(((((((("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"))))))) OR (metastas*[Title/Abstract]))))) AND (("osimertinib" [Supplementary Concept]) OR (osimertinib[Title/Abstract]))) AND ((((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR ((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))))
Records: 69

Embase (Embase.com) (2021 ad Agosto 2023)
#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 'osimertinib'/exp
#6 'osimertinib':ti,ab
#7 #5 OR #6
#8 #4 AND #7 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)
Records: 88

Selezionati 3 records

Q15: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni non comuni di *EGFR (eccetto le inserzioni dell'esone 20)*, un trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di EGFR afatinib o osimertinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

MEDLINE (PubMed) (1966 a dicembre 2023)
((("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 dicembre 2023)
#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

Q16: Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con inserzioni dell'esone 20 del gene EGFR, in progressione dopo precedente trattamento chemioterapico a base di platino, un trattamento con amivantamab è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

MEDLINE (PubMed) (2021 ad Agosto 2023)
(((((((("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"))))))) OR (metastas*[Title/Abstract]))))) AND AND (("amivantamab " [Supplementary Concept]) OR amivantamab [Title/Abstract])))) AND ((((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR ((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))))))
Records: 69

Embase (Embase.com) (2021 ad Agosto 2023)
#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 'osimertinib'/exp
#6 'osimertinib':ti,ab
#7 #5 OR #6
#8 #4 AND #7 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)
Records: 88

Selezionati 1 record

Q17 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazioni classiche di EGFR (Ex19dels, L858R), e con mutazione T790M identificata (mediante biopsia solida o liquida) al momento della progressione a gefitinib, erlotinib, dacomitinib o afatinib, un trattamento con osimertinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

MEDLINE (PubMed) (2021 ad Agosto 2023)
(((((((("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"))))))) OR (metastas*[Title/Abstract]))))) AND (("osimertinib"

[Supplementary Concept]) OR (osimertinib[Title/Abstract]))) AND ((((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR ((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))))
Records: 69

Embase (Embase.com) (2021 ad Agosto 2023)
#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 'osimertinib'/exp
#6 'osimertinib':ti,ab
#7 #5 OR #6
#8 #4 AND #7 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)
Records: 88

Selezionati 1 record

Q18 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)?

MEDLINE (PubMed) (2018 ad Agosto 2023)
((((((((((((((((((((((((((((("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] AND ((((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR ((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))))
Records: 117

Embase (Embase.com) (2018 ad Agosto 2023)
#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 alk) OR 'alk rearrangement'
#4 (#1 OR #2) AND #3
#5 'alectinib'/exp/mj
#6 'alectinib' OR alecensa:ti,ab
#7 #5 OR #6
#8 #4 AND #7 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)
Records: 68

Selezionati 3 records

Q19: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, un trattamento di prima linea con brigatinib è raccomandato (rispetto al crizotinib)?

MEDLINE (PubMed) (2021 ad Agosto 2023)
((("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 ("Gene Rearrangement"[Mesh]) OR (alk[Title/Abstract] OR "alk rearrangement"[Title/Abstract])) AND ((("brigatinib" [Supplementary Concept]) OR (brigatinib[Title/Abstract]))) AND ((((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR ((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))))
Records: 40

Embase (Embase.com) (2021 ad Agosto 2023)
#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 'gene rearrangement'/exp/mj
#4 alk OR 'alk rearrangement':ti,ab
#5 (#1 OR #2) AND (#4 OR #5)
#6 ('brigatinib'/exp/mj OR ('brigatinib' OR alunbrig: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)
Records: 27

Selezionati 1 record

Q20: Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con riarrangiamenti del gene ALK, un trattamento di I linea con lorlatinib è raccomandato (rispetto al crizotinib)?

MEDLINE (PubMed) (1946 ad Settembre 2024)
(((((((((((((((((("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"))))))) OR (metastas*[Title/Abstract]))))) AND (((((("capmatinib" [Supplementary Concept]) OR "tepotinib" [Supplementary Concept]) OR "amivantamab-vmjw" [Supplementary Concept]) OR "lorlatinib" [Supplementary Concept]) OR (capmatinib[Title/Abstract] OR tepotinib[Title/Abstract] OR amivantamab[Title/Abstract] OR lorlatinib[Title/Abstract]))
Records: 326

Embase (Embase.com) (1974 ad Settembre 2024)
#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 (RET)
#4 (#1 OR #2) AND #3
#5 'capmatinib'/exp/mj OR 'tepotinib'/exp/mj OR 'amivantamab'/exp/mj OR 'lorlatinib'/exp/mj
#6 capmatinib OR tepotinib OR amivantamab OR lorlatinib:ti,ab
#7 #4 AND (#5 OR #6)
Records: 60

Selezionati 3 records

Q21 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamento di ALK in progressione a una terapia con alectinib o ceritinib, un trattamento con lorlatinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

MEDLINE (PubMed) (2021 ad Agosto 2023)
((((((("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 ("Gene Rearrangement"[Mesh]) OR (alk[Title/Abstract] OR "alk rearrangement"[Title/Abstract]))) AND (progression[Title/Abstract] OR "disease progression"[Title/Abstract])) AND (((("lorlatinib" [Supplementary Concept]) OR lorlatinib[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR ((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))
Records: 28

Embase (Embase.com) (2021 ad Agosto 2023)

#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 'gene rearrangement'/exp/mj
#4 alk OR 'alk rearrangement':ti,ab
#5 (#1 OR #2) AND (#4 OR #5)
#6 ('lorlatinib'/exp/mj OR ('lorlatinib' OR lorbrena: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)
Records: 20

Selezionati 1 record

Q22 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?

MEDLINE (PubMed) (2018 ad Agosto 2023)
((((((((((((((((((((((((((((("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 (Crizotinib[Title/Abstract] AND ((((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR ((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))))))
Records: 100

Embase (Embase.com) (2018 ad Agosto 2023)
#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:ti,ab
#9 'crizotinib'/exp/mj
#10 #8 OR #9
#11 #4 AND #7 AND #10 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
Records: 9

Selezionati 1 record

Q23 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ROS1, un trattamento di prima linea con entrectinib è raccomandato?

MEDLINE (PubMed) (2018 ad Agosto 2023)
((((((((((((((((((("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 ((("ROS1 protein, human" [Supplementary Concept])) OR (ROS1[Title/Abstract] OR “ROS1 rearrangement”[Title/Abstract]))) OR "Gene Rearrangement"[Mesh])) AND ("entrectinib" [Supplementary Concept]) OR (entrectinib[Title/Abstract] OR Rozlytrek[Title/Abstract]) AND ((((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR ((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))))
Records: 42

Embase (Embase.com) (2018 ad Agosto 2023)
#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:ti,ab
#4 'ros1 gene'/exp/mj OR 'ros1 gene' NEAR/3 rearrangement
#5 (#1 OR #2) AND #3 AND #4
#7 'entrectinib'/exp/mj OR entrectinib' OR rozlytrek:ti,ab
#8 #6 OR #7
#9 #5 AND #8
Records: 1

Selezionati 3 records

Q24 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?

MEDLINE (PubMed) (2019 ad Agosto 2023)
(((((((((((((((((((((((((((("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 ((((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR ((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))))
Records: 17

Embase (Embase.com) (2019 ad Agosto 2023)
#35 'non small cell lung cancer'/exp/mj
#36 'lung cancer'/exp/mj
#37 'lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'lung tumor' OR 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nsclc:ti,ab
#38 #35 OR #36 OR #37
#39 'metastasis'/exp/mj
#40 'neoplasm metastasis' OR metasta* OR 'stage 4' OR 'stage iv' OR advanced OR recurrence* OR relapse*:ti,ab
#41 #39 OR #40
#42 #39 OR #40 OR #41
#43 #38 AND #42
#44 'braf v600 mutation*' OR 'braf- mutation*' OR 'val600 braf-mutation*':ti,ab
#45 #43 AND #44
#46 'dabrafenib'/exp/mj
#47 'trametinib'/exp/mj
#48 dabrafenib OR tafinlar:ti,ab
#49 #46 OR #48
#50 trametinib OR mekinist:ti,ab
#51 #47 OR #50
#52 #49 AND #51
#53 #45 AND #52
#54 #53 AND #54
Records: 0

Selezionati 2 records

Q25: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con fusione di NTRK, un trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di NTRK entrectinib o larotrectinib è raccomandato?

MEDLINE (PubMed) (1966 ad Agosto 2023)
((((((((((((((((((((((((((((("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 ((("larotrectinib" [Supplementary Concept]) OR

(Vitrakvi[Title/Abstract])) OR (("entrectinib" [Supplementary Concept]) OR (entrectinib[Title/Abstract] OR Rozlytrek[Title/Abstract])))
Records: 50

Embase (Embase.com) (1974 ad Agosto 2023)
#35 'non small cell lung cancer'/exp/mj
#36 'lung cancer'/exp/mj
#37 'lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'lung tumor' OR 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nsclc:ti,ab
#38 #35 OR #36 OR #37
#39 'metastasis'/exp/mj
#40 'neoplasm metastasis' OR metasta* OR 'stage 4' OR 'stage iv' OR advanced OR recurrence* OR relapse*:ti,ab
#41 #39 OR #40
#42 #38 AND #41
#43 'entrectinib'/exp/mj OR 'larotrectinib'/exp/mj OR ('entrectinib' OR 'larotrectinib' OR vitrakv OR rozlytrek:ti,ab)
Records: 157

Selezionati 4 records

Q26: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamenti di RET, in progressione dopo precedente trattamento con chemioterapia a base di platino, un trattamento con selpercatinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

MEDLINE (PubMed) (1976 ad Agosto 2023)
(((((((((((((((("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 (("RET"[Title/Abstract]) AND ("selpercatinib" [Supplementary Concept]) OR "pralsetinib" [Supplementary Concept] OR ((selpercatinib[Title/Abstract] OR pralsetinib[Title/Abstract]))
Records:82

Embase (Embase.com) (1974 ad Agosto 2023)
#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 (RET)
#4 (#1 OR #2) AND #3
#5 'selpercatinib'/exp/mj OR 'pralsetinib'/exp/mj
#6 selpercatinib OR pralsetinib:ti,ab
#7 #4 AND (#5 OR #6)
Records: 220

Selezionati 3 records

Q27: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con skipping esone 14 di MET, in progressione dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino, un trattamento con capmatinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

Q28: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con skipping esone 14 di MET, in progressione dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino, un trattamento con tepotinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

Q29: Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con mutazione p.G12C del gene KRAS, in progressione dopo precedente trattamento chemioterapico a base di platino, un trattamento con sotorasib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

MEDLINE (PubMed) (1946 ad Agosto 2023)
(((((((((((((((((("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"))))))) OR (metastas*[Title/Abstract]))))) AND (((((("capmatinib" [Supplementary Concept]) OR "tepotinib" [Supplementary Concept]) OR "amivantamab-vmjw" [Supplementary Concept]) OR "lorlatinib" [Supplementary Concept]) OR (capmatinib[Title/Abstract] OR tepotinib[Title/Abstract] OR amivantamab[Title/Abstract] OR lorlatinib[Title/Abstract]))
Records: 326

Embase (Embase.com) (1974 ad Agosto 2023)
#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 (RET)
#4 (#1 OR #2) AND #3
#5 'capmatinib'/exp/mj OR 'tepotinib'/exp/mj OR 'amivantamab'/exp/mj OR 'lorlatinib'/exp/mj
#6 capmatinib OR tepotinib OR amivantamab OR lorlatinib:ti,ab
#7 #4 AND (#5 OR #6)
Records: 60

Selezionati 5 records

GRADE Q30: Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con espressione di PDL1 ≥ 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) (2018 ad Agosto 2023)
(((((((((((((((((("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 ((((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR ((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))))
Records: 245

Embase (Embase.com) (2018 ad Agosto 2023)
#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 '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 #13 AND #14 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
Records:49

Selezionati 2 records

Q31: Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con espressione di PDL1 ≥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 atezolizumab è raccomandato (rispetto alla chemioterapia a base di platino)?

MEDLINE (PubMed) (1946 ad Agosto 2023)
(((((((((((((((((("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 ("atezolizumab" [Supplementary Concept]) OR ((atezolizumab[Title/Abstract]
Records: 98

Embase (Embase.com) (1974 ad Agosto 2023)

#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 (RET)
#4 (#1 OR #2) AND #3
#5 'atezolizumab'/exp/mj
#6 atezolizumab:ti,ab
#7 #4 AND (#5 OR #6)
Records: 118

Q32: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio IIIB-C e IV, con espressione di PDL1 ≥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 cemiplimab è raccomandato (rispetto alla chemioterapia a base di platino)?

MEDLINE (PubMed) (1946 ad Agosto 2023)
(((((((((((((((((("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]))))))))))))))))) NOT ("EGFR-Mutated")) AND (PD-L1[Title/Abstract])) AND ("atezolizumab" [Supplementary Concept] OR "cemiplimab" [Supplementary Concept]) OR ("Ipilimumab"[Mesh] AND 'nivolumab'/exp/mj) OR ((atezolizumab[Title/Abstract] OR cemiplimab[Title/Abstract]) OR ((ipilimumab[Title/Abstract] AND nivolumab[Title/Abstract])))
Records: 528

Embase (Embase.com) (1974 ad Agosto 2023)
#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 (RET)
#4 (#1 OR #2) AND #3
#5 ('atezolizumab'/exp/mj OR ‘cemiplimab’/exp/mj) OR ('ipilimumab'/exp/mj AND 'nivolumab'/exp/mj)
#6 atezolizumab OR cemiplimab OR (ipilimumab AND nivolumab):ti,ab
#7 #4 AND (#5 OR #6)
Records: 220

Q33 GRADE: 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)?

MEDLINE (PubMed) (2018 ad Agosto 2023)
(((((((((((((((((((((((((((((("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]))) AND ((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))))
Records:21

Embase (Embase.com) (2018 ad Agosto 2023)
#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 'non-squamous' OR 'non squamous':ti,ab
#4 (#1 OR #2) AND #3
#5 ('pembrolizumab'/exp/mj AND 'pemetrexed'/exp/mj) OR ('pembrolizumab' AND 'pemetrexed':ti,ab)
#6 #4 AND #5 AND ([randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de) A
Records:7

Selezionati 1 record

Q34 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 nab-paclitaxel, 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)?

MEDLINE (PubMed) (2021 ad Agosto 2023)
((((((((((((((((((((((((("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 (((((((((((("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 ((("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])))) AND ((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR ((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))
Records: 4

Embase (Embase.com) (2021 ad Agosto 2023)
#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 'squamous cell lung carcinoma'/exp/mj
#4 '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
#5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)
#6 ('cisplatin'/exp/mj OR 'carboplatin'/exp/mj OR 'paclitaxel'/exp/mj) OR 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 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:ti,ab
#7 (pembrolizumab'/exp/mj) OR pembrolizumab OR 'sch-900475' OR keytruda OR 'mk-3475' OR lambrolizumab:ti,ab
#8 (#6 OR #7) AND #8
#9 #5 AND #8 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2019-2021]/py
Records: 15

Selezionati 2 records

Q35: Nei pazienti affetti da NSCLC 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 ipilimumab in associazione a nivolumab e 2 cicli di chemioterapia a base di platino è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

Q36: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato senza mutazioni attivanti di *EGFR* o riarrangiamenti di *ALK*/*ROS1*, con espressione di PD-L1 1-49% e con buon performance status

(0-1), un trattamento di prima linea a base di cemiplimab in associazione a chemioterapia a base di platino è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

MEDLINE (PubMed) (1946 ad Agosto 2023)
(((((((((((((((("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])))))))))))))))) NOT ("EGFR-Mutated")) AND (PD-L1[Title/Abstract])) AND ("atezolizumab" [Supplementary Concept] OR "cemiplimab" [Supplementary Concept]) OR ("Ipilimumab"[Mesh] AND 'nivolumab'/exp/mj) OR ((atezolizumab[Title/Abstract] OR cemiplimab[Title/Abstract]) OR ((ipilimumab[Title/Abstract] AND nivolumab[Title/Abstract])))
Records: 528

Embase (Embase.com) (1974 ad Agosto 2023)
#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 (RET)
#4 (#1 OR #2) AND #3
#5 ('atezolizumab'/exp/mj OR ‘cemiplimab’/exp/mj) OR ('ipilimumab'/exp/mj AND 'nivolumab'/exp/mj)
#6 atezolizumab OR cemiplimab OR (ipilimumab AND nivolumab):ti,ab
#7 #4 AND (#5 OR #6)
Records: 220

Q37 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa in stadio localmente avanzato o metastatico, con controindicazioni assolute o relative a un trattamento immunoterapico di I linea, in risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di chemioterapia con derivato del platino e pemetrexed, una terapia di mantenimento con pemetrexed è raccomandata (rispetto alla sola osservazione)?

MEDLINE (PubMed) (2018 ad Agosto 2023)
(((((((((((((((((((((((((((((("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]))) AND ((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))))
Records:21

Embase (Embase.com) (2018 ad Agosto 2023)
#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 'non-squamous' OR 'non squamous':ti,ab

#4 (#1 OR #2) AND #3
#5 ('pembrolizumab'/exp/mj AND 'pemetrexed'/exp/mj) OR ('pembrolizumab' AND 'pemetrexed':ti,ab)
#6 #4 AND #5 AND ([randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de) A
Records:7

Selezionati 2 records

Q38 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico in progressione dopo una prima linea di chemioterapia che non avessero ricevuto immunoterapia, un trattamento con nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab è raccomandata rispetto a una chemioterapia di seconda linea?

MEDLINE (PubMed) (2021 ad Agosto 2023)
((((((((((((((((((((((((("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 ((((((((((((("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 ((("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])))))) AND ((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR ((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))
Records: 4

Embase (Embase.com) (2021 ad Agosto 2023)
#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 'squamous cell lung carcinoma'/exp/mj
#4 '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
#5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)
#6 ('cisplatin'/exp/mj OR 'carboplatin'/exp/mj OR 'paclitaxel'/exp/mj) OR 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 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:ti,ab
#7 (pembrolizumab'/exp/mj) OR pembrolizumab OR 'sch-900475' OR keytruda OR 'mk-3475' OR lambrolizumab:ti,ab
#8 (#6 OR #7) AND #8
#9 #5 AND #8 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2019-2021]/py
Records: 15

Q39: 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 da solo?

MEDLINE (PubMed) (1966 ad Agosto 2023)
((((((((((((((((((("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 (("nintedanib" [Supplementary Concept]) OR ("Nintedanib esylate"[Title/Abstract] OR Ofevm[Title/Abstract] OR Vargatef[Title/Abstract]))) AND (("Docetaxel"[Mesh]) OR (docetaxel*[Title/Abstract] OR Taxotere[Title/Abstract]))
Records: 27

Embase (Embase.com) (1974 ad Agosto 2023)
#35 'non small cell lung cancer'/exp/mj
#36 'lung cancer'/exp/mj
#37 'lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'lung tumor' OR 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nsclc:ti,ab
#38 #35 OR #36 OR #37
#39 'metastasis'/exp/mj

#40 'neoplasm metastasis' OR metasta* OR 'stage 4' OR 'stage iv' OR advanced OR recurrence* OR relapse*:ti,ab
#41 #39 OR #40
#42 #38 AND #41
#43 'nintedanib'/exp/mj AND 'docetaxel'/exp/mj OR ('nintedanib' OR 'nintedanib esylate' OR ofevm OR vargatef) AND 'docetaxel' OR taxotere:ti,ab)
Records: 234

Selezionati 2 records

Q40: Nei pazienti affetti da SCLC in stadio limitato e in buone condizioni generali, il trattamento chemio-radioterapico è raccomandato?

MEDLINE (PubMed) (1966 ad Agosto 2023)
(((((("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 ad Agosto 2023)
#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 4 records

Q41: Nei pazienti affetti da SCLC in stadio limitato e in risposta dopo chemio-radioterapia, un'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) è raccomandata?

MEDLINE (PubMed) (1966 ad Agosto 2023)
((((("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 (((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR ((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR

"Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))
Records: 86

Embase (Embase.com) (1974 ad Agosto 2023)
#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
#3 #1 OR #2
#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: 272

Selezionati 4 records

Q42: 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?

MEDLINE (PubMed) (2018 ad Agosto 2023)
(((((((((("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 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 ((("Etoposide"[Mesh]) OR (Eposide[Title/Abstract] OR “Demethyl Epipodophyllotoxin Ethylidine 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])))
Records: 88

Embase (Embase.com) (2018 ad Agosto 2023)
#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 ethylidine 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

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
#12 #10 OR #11
#13 #3 AND #6 AND #9 AND #12

Records: 65

Q43: Nei pazienti affetti da tumore del polmone a piccole cellule in stadio esteso, un trattamento di prima linea a base di platino, etoposide e durvalumab, seguito da una terapia di mantenimento con durvalumab, in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, è raccomandato rispetto a una chemioterapia a base di platino?

MEDLINE (PubMed) (2018 ad Agosto 2023)
((((((("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 "durvalumab" [Supplementary Concept]
Records: 16

Embase (Embase.com) (2018 ad Agosto 2023)
#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
#3 #50 OR #51
#4 ('etoposide'/exp/mj OR etoposide) AND platinum AND ('durvalumab'/exp/mj OR durvalumab:ti,ab)
#5 #4 AND #6
Records: 9

Q44: Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa e controindicazione all’immunoterapia, un trattamento sistemico di prima linea con platino/etoposide è raccomandabile?

MEDLINE (PubMed) (1966 ad Agosto 2023)
((((((("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 ad Agosto 2023)
#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 '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 8 records

Q45: Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa e in risposta dopo chemioterapia, l'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) è raccomandata?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2019)
((((("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: 68

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2019)
#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 '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: 215

Selezionati 4 records

Q46: Nei pazienti affetti da SCLC in progressione a una prima linea di chemioterapia, un trattamento con topotecan è raccomandabile rispetto alla sola osservazione e ad altre terapie?

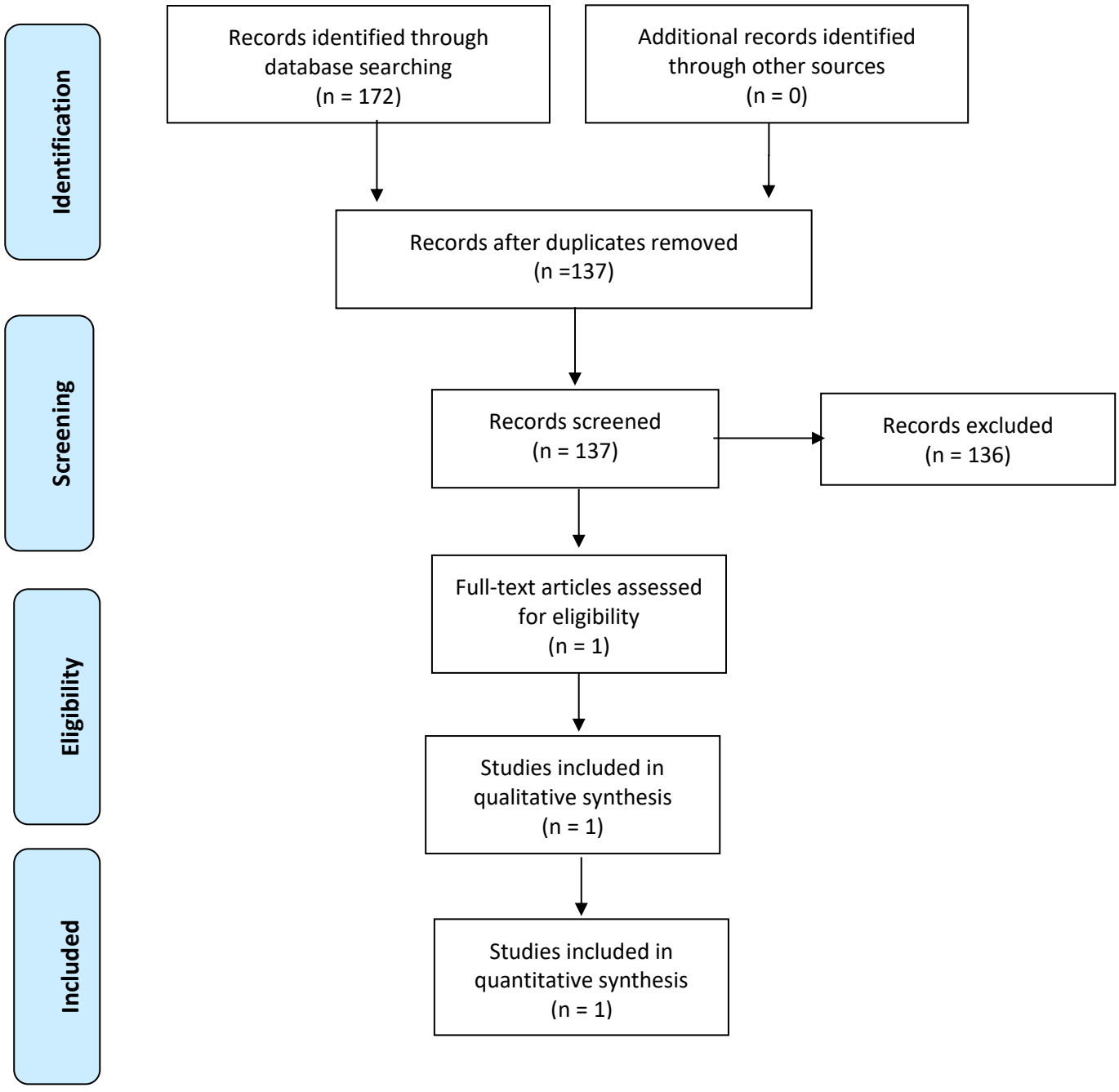
MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2018)
(((((((("Small Cell Lung Carcinoma"[Mesh]) OR ("Small Cell Lung Cancer"[Title/Abstract] OR "Oat Cell Lung Cancer"[Title/Abstract] OR "Small Cell Cancer Of The Lung" "Carcinoma, Small Cell Lung"[Title/Abstract] OR "Oat Cell Carcinoma of Lung"[Title/Abstract])))))) 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 nsclc:ti,ab
#3 #50 OR #51
#4 'topotecan'/exp/mj

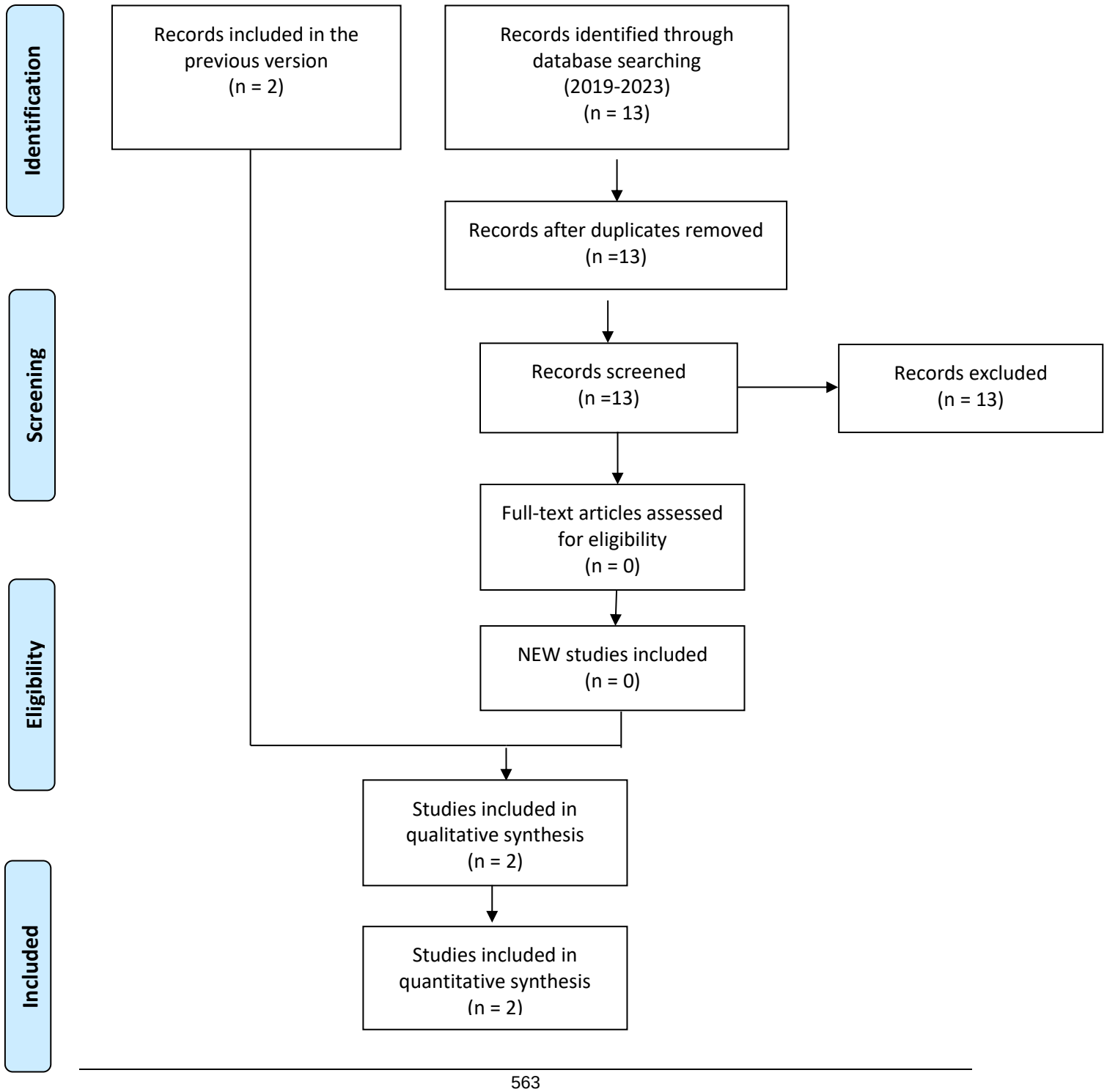
#5 'topotecan':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
#8 #3 AND #6 AND [embase]/lim
#9 #3 AND #6 AND [embase]/lim AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
Records: 55

Selezionati 4 records

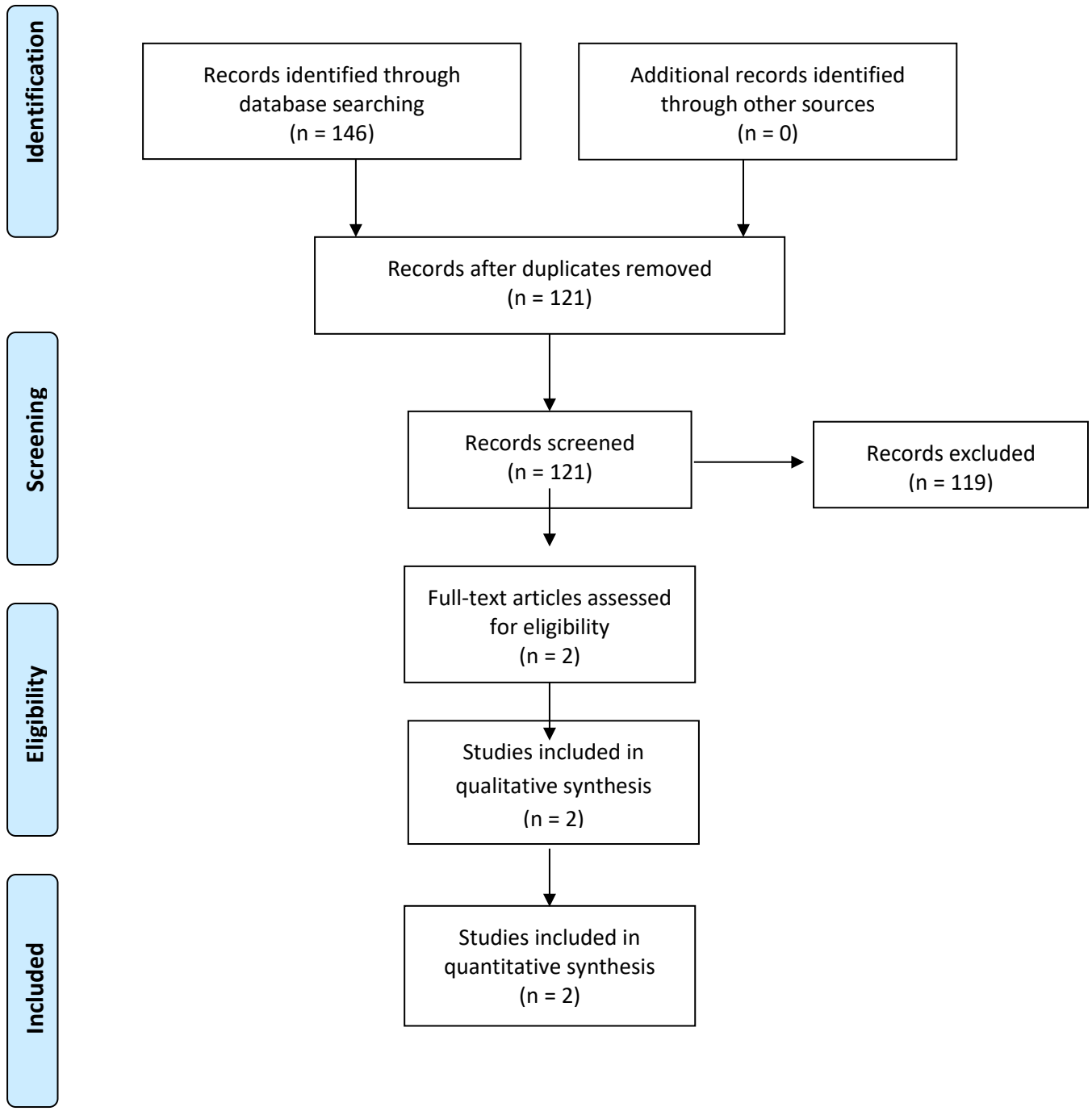
PRISMA 2009 Flow Diagram Q1: Uno screening annuale mediante TC torace dovrebbe essere raccomandato in soggetti fumatori o ex-fumatori che hanno fumato almeno 15 sigarette al giorno per più di 25 anni oppure almeno 10 sigarette al giorno per più di 30 anni, oppure che hanno smessodi fumare meno di 10 anni prima?



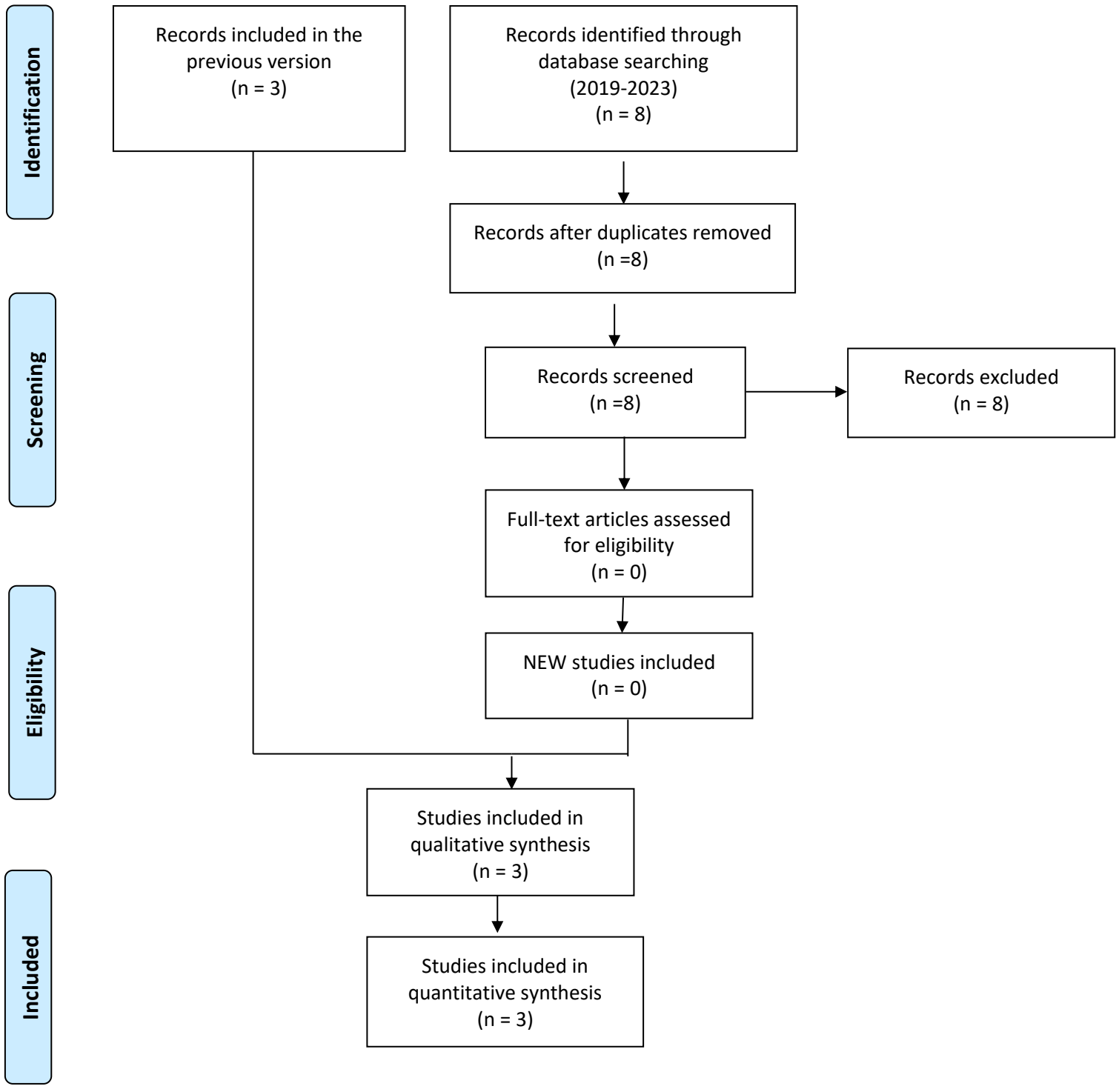
PRISMA 2009 Flow Diagram Q2: Nei pazienti con NSCLC in stadio clinico I la lobectomia dovrebbe essere eseguita con approccio mini-invasivo (VATS o robotico) o toracotomico?



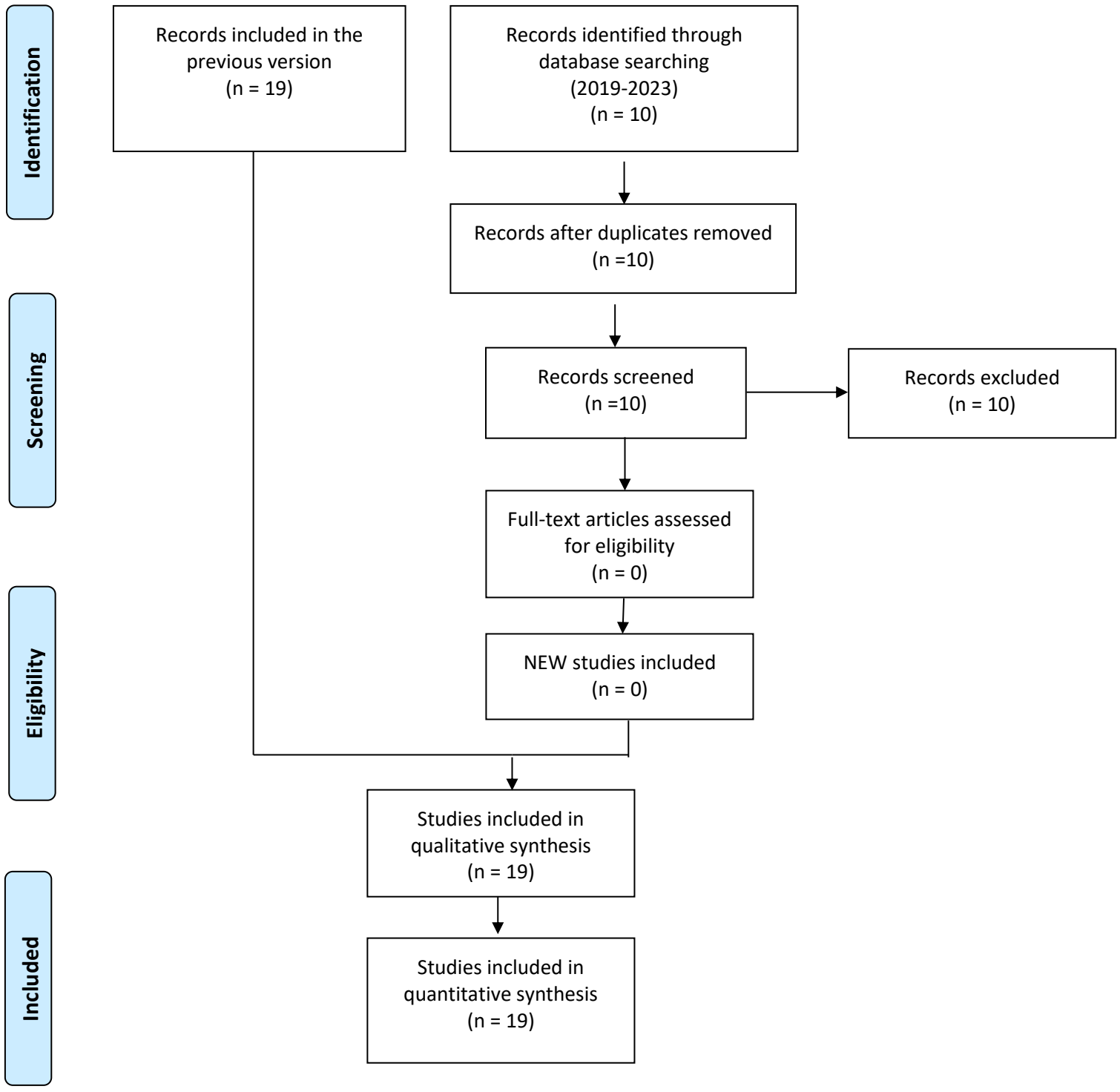
PRISMA 2009 Flow Diagram Q3: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio iniziale (IA), la segmentectomia anatomica è raccomandata (rispetto alla lobectomia)?



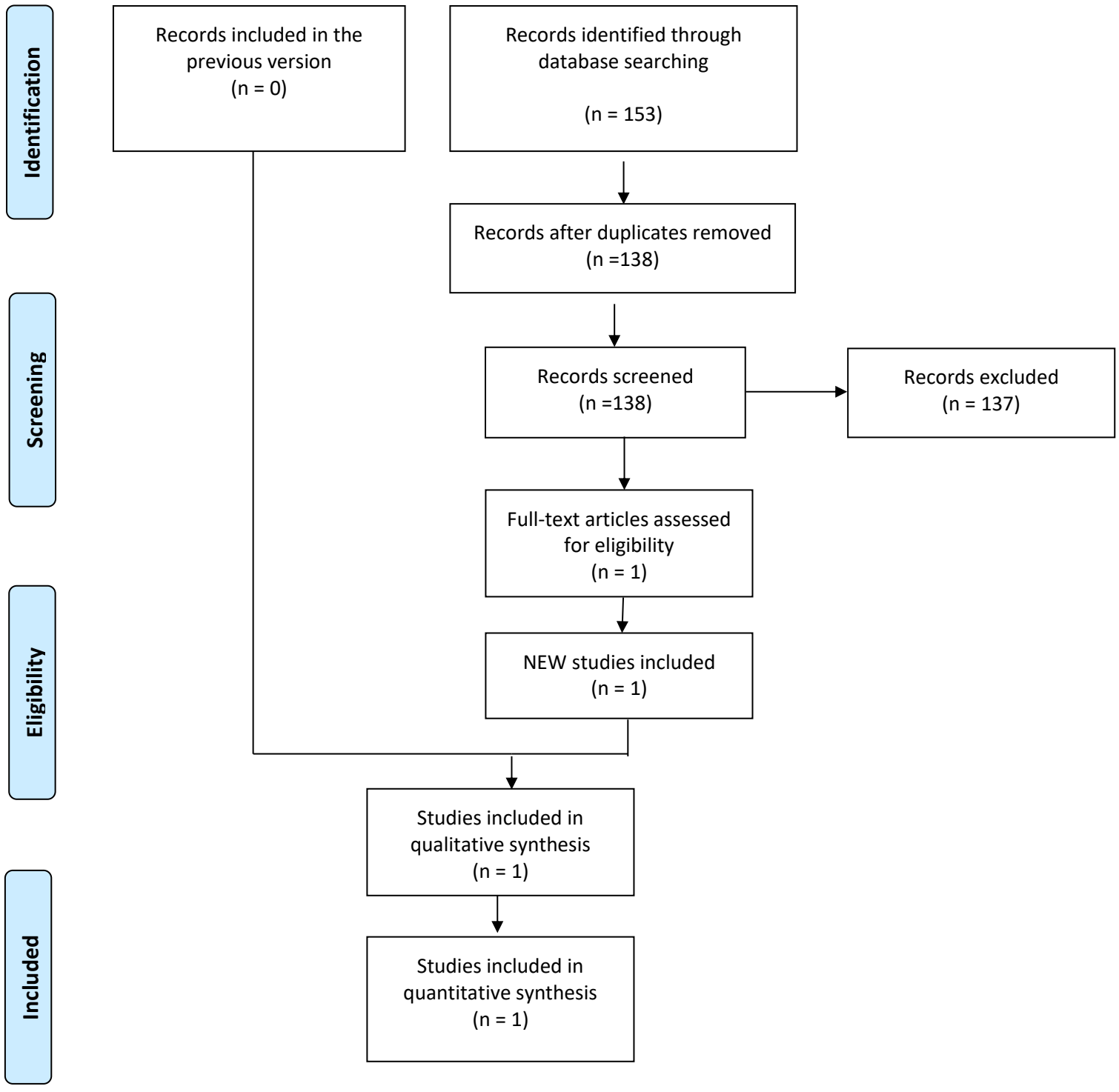
PRISMA 2009 Flow Diagram Q4: Nei pazienti affetti da Neoplasia Polmonare NSCLC T1-2N0 inoperabile per controindicazioni mediche il trattamento stereotassico è raccomandato rispetto alla radioterapia convenzionale?



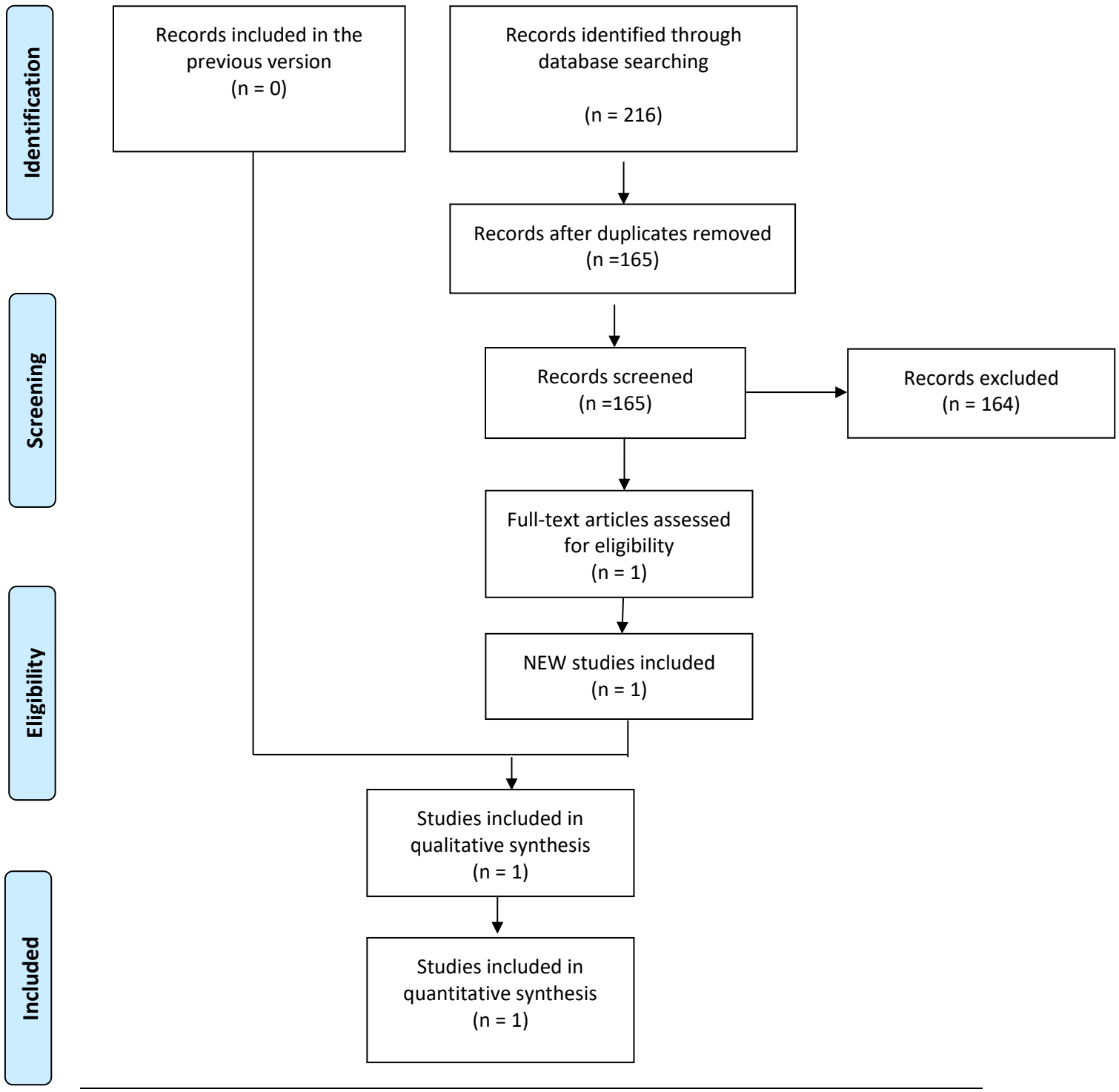
PRISMA 2009 Flow Diagram Q5: Nei pazienti con NSCLC radicalmente operato una chemioterapia adiuvante con combinazioni a base di cisplatino è raccomandata?



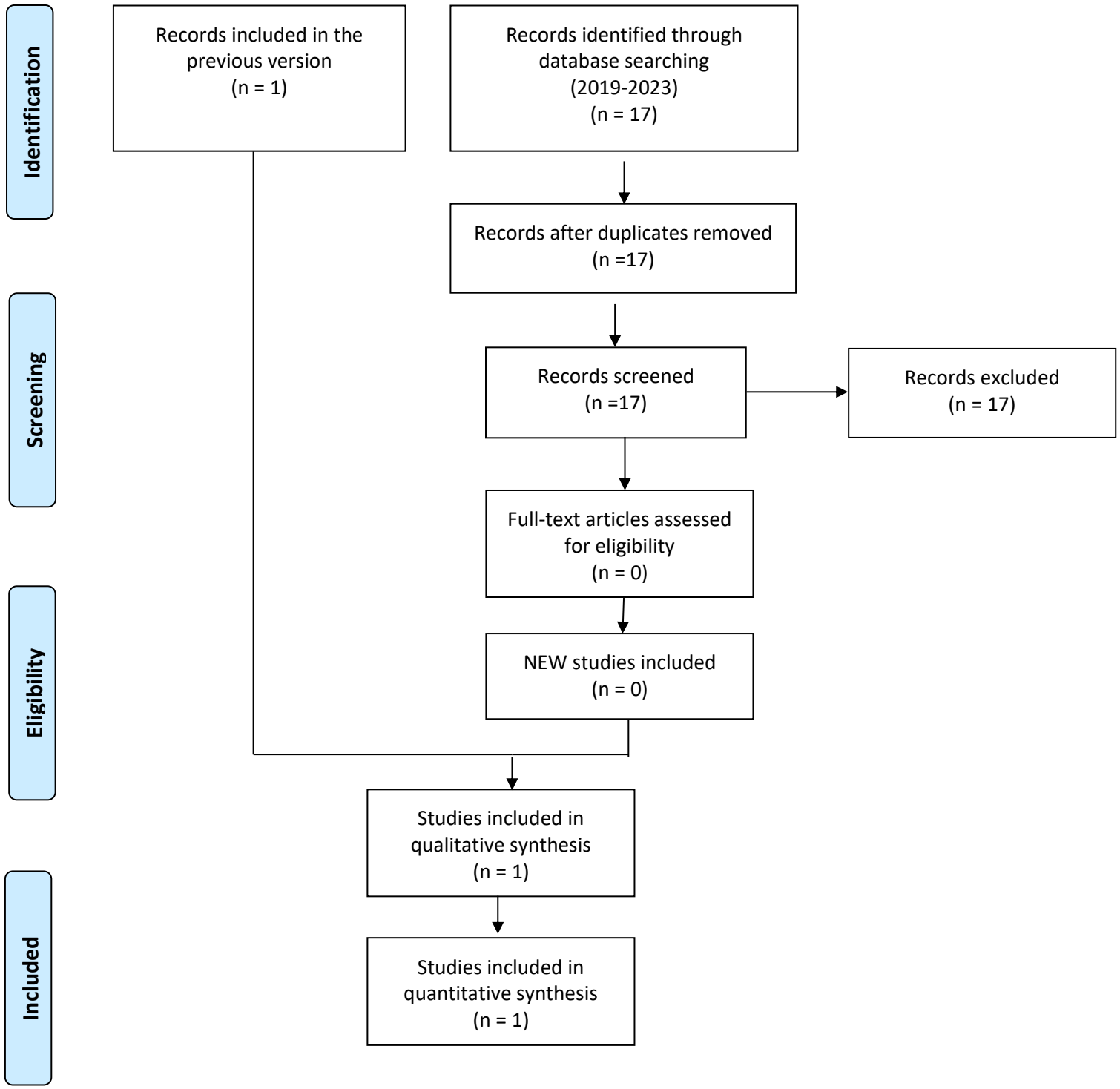
PRISMA 2009 Flow Diagram Q6: Nei pazienti con NSCLC radicalmente operato in stadio IB-IIIA e mutazioni attivanti classiche del gene EGFR, una terapia adiuvante con osimertinib è raccomandata?



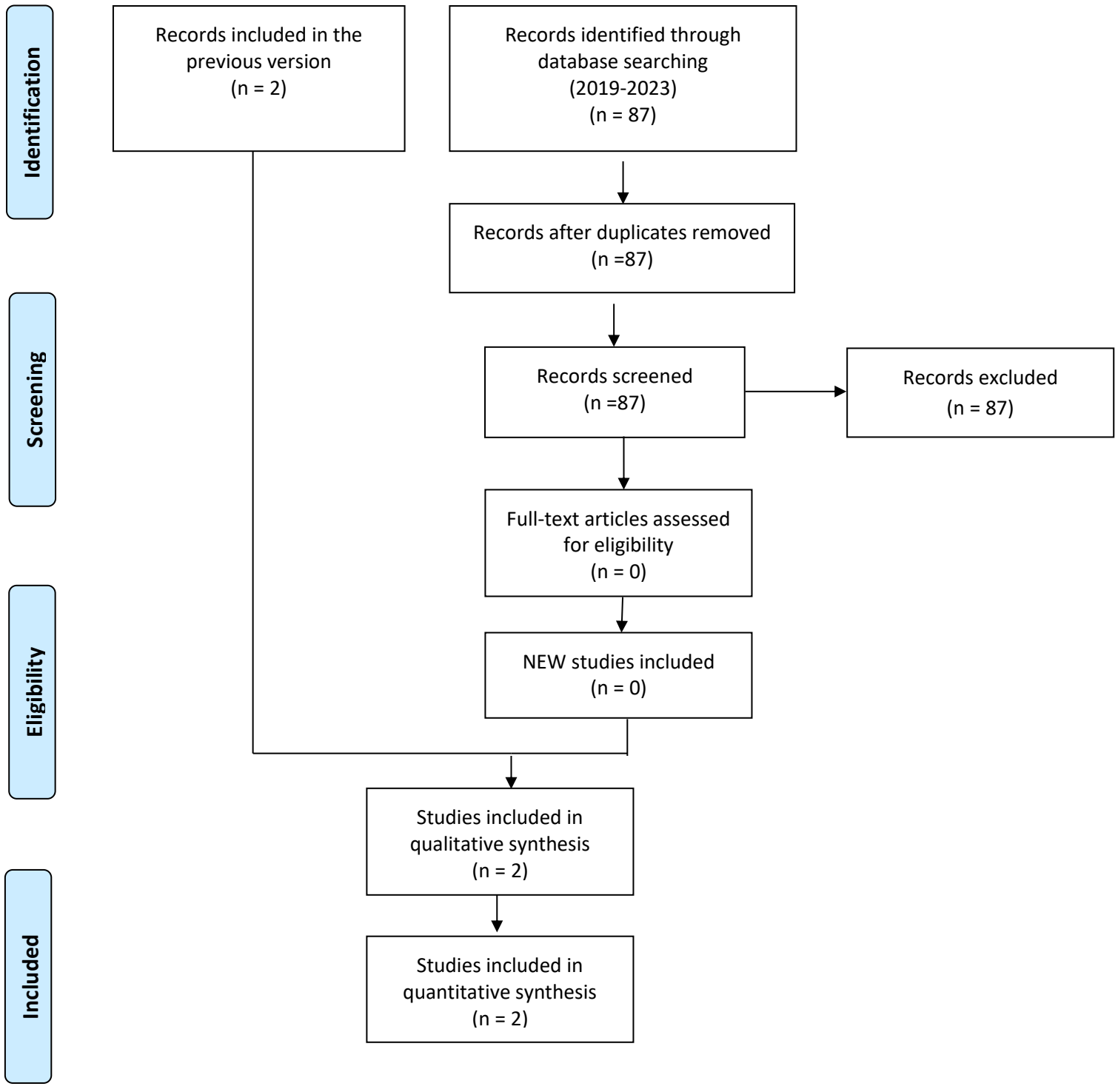
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7: Nei pazienti con NSCLC radicalmente operato in stadio II-IIIA e livelli di espressione del PD-L1 ≥50% un trattamento immunoterapico di consolidamento con atezolizumab dopo la chemioterapia adiuvante a base di platino è raccomandato?



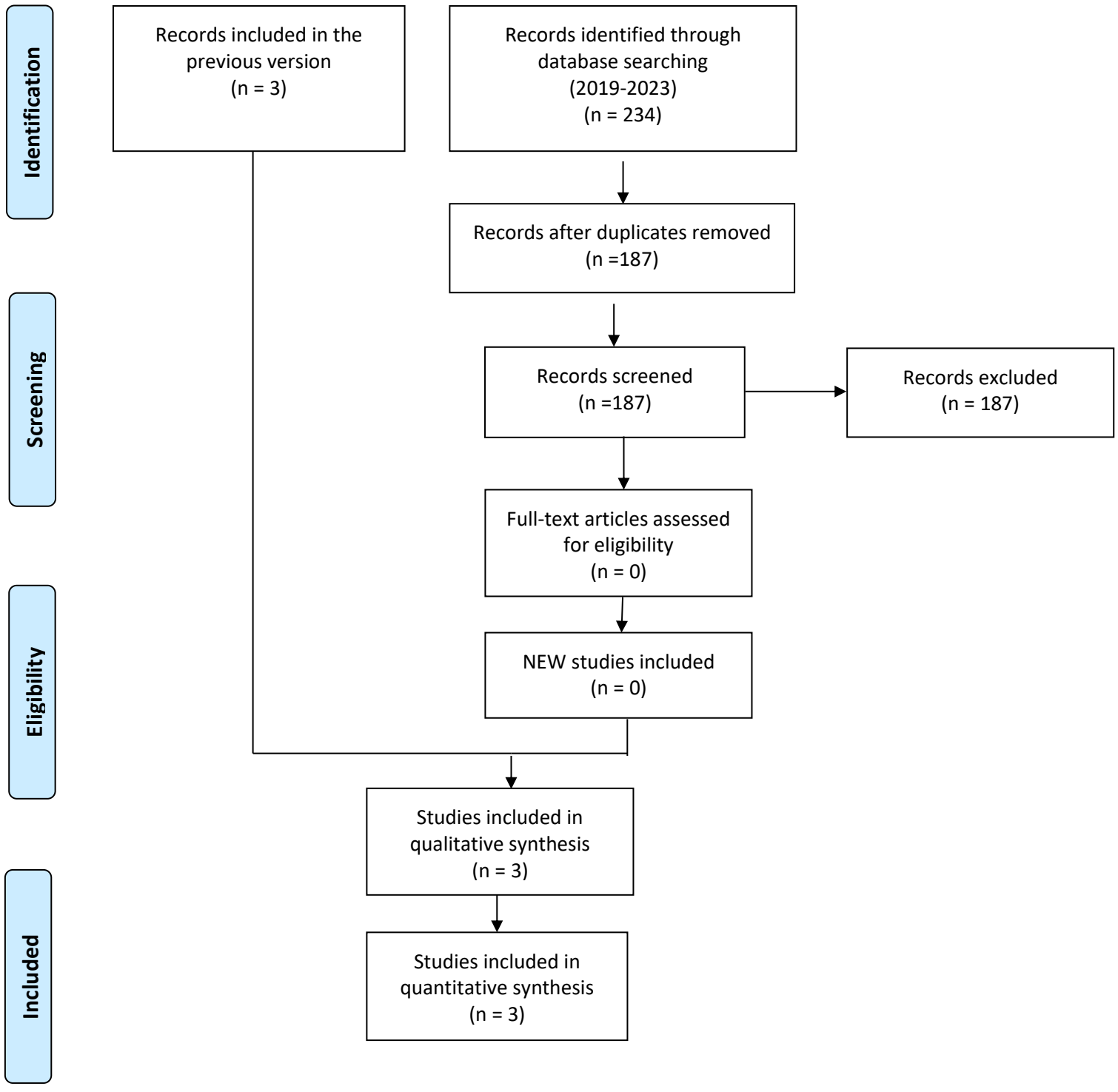
PRISMA 2009 Flow Diagram Q8: Nei pazienti con NSCLC in stadio I-II radicalmente operato una radioterapia postoperatoria è raccomandata rispetto alla semplice osservazione?



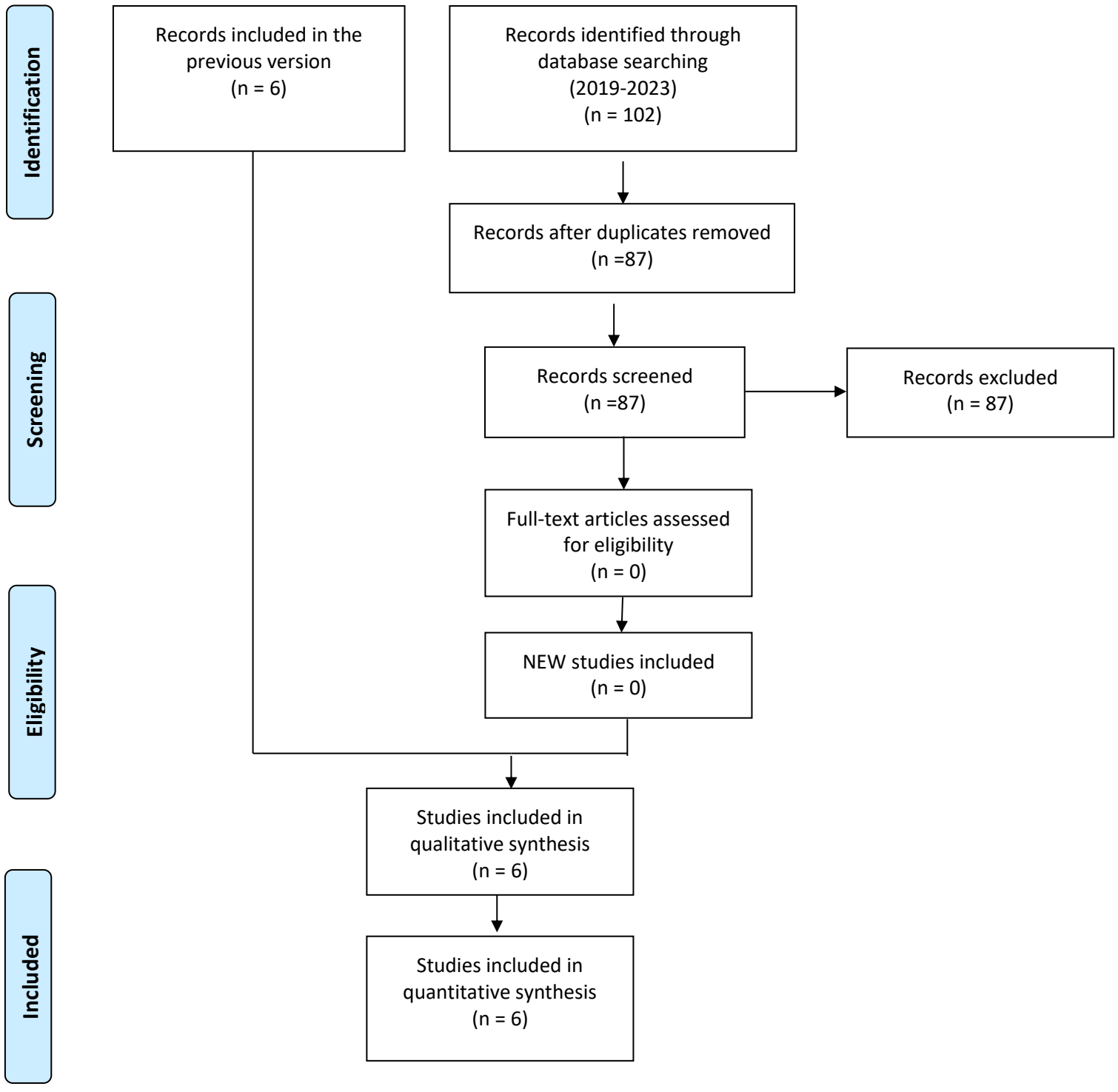
PRISMA 2009 Flow Diagram Q9: Nei pazienti con NSCLC in stadio II-III resecabile una chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia è raccomandata (rispetto a sola chirurgia)?



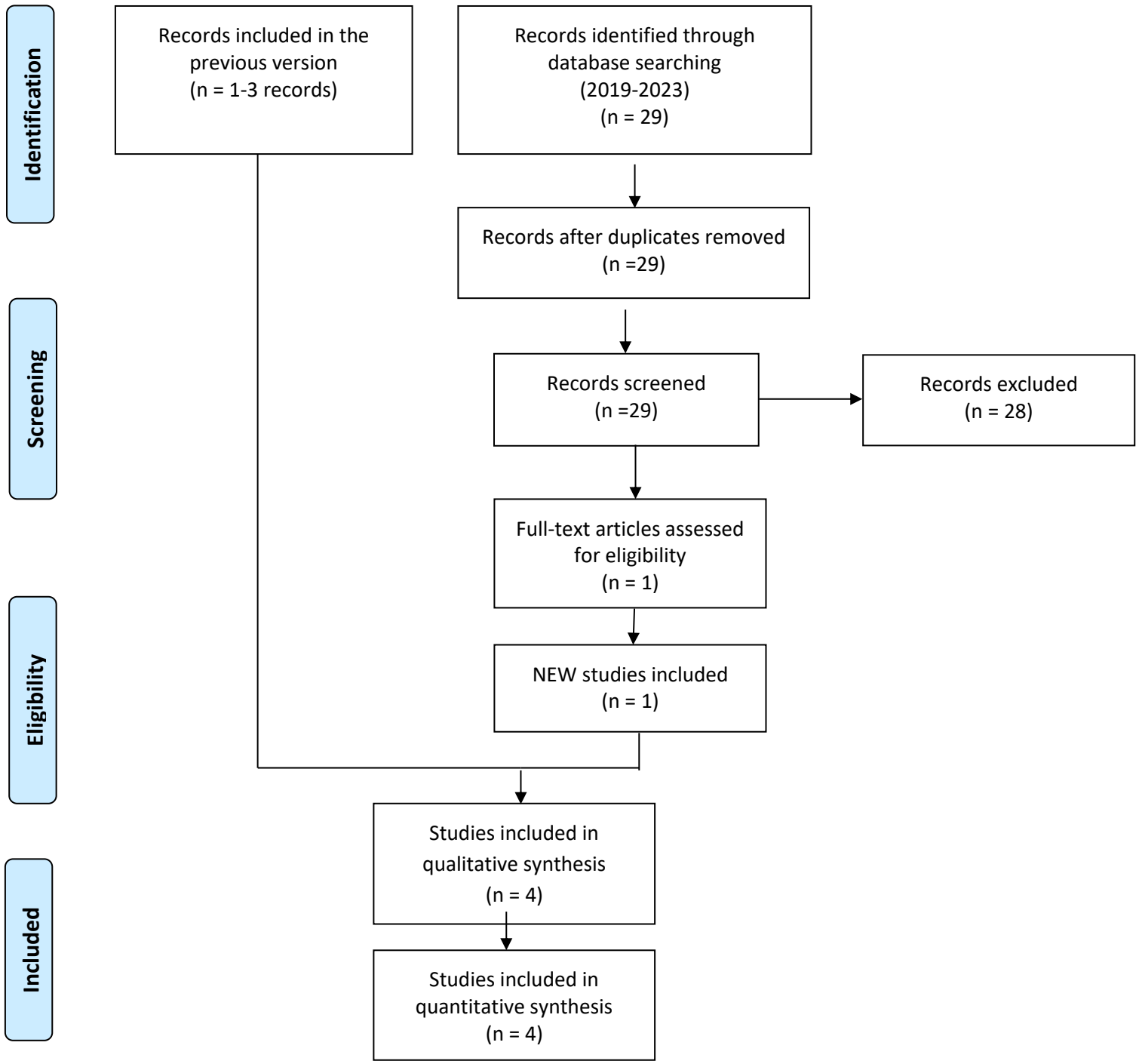
PRISMA 2009 Flow Diagram Q10: Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC un trattamento di chemio-radioterapia a dosi radicali concomitante è raccomandato (rispetto alla sequenziale?)



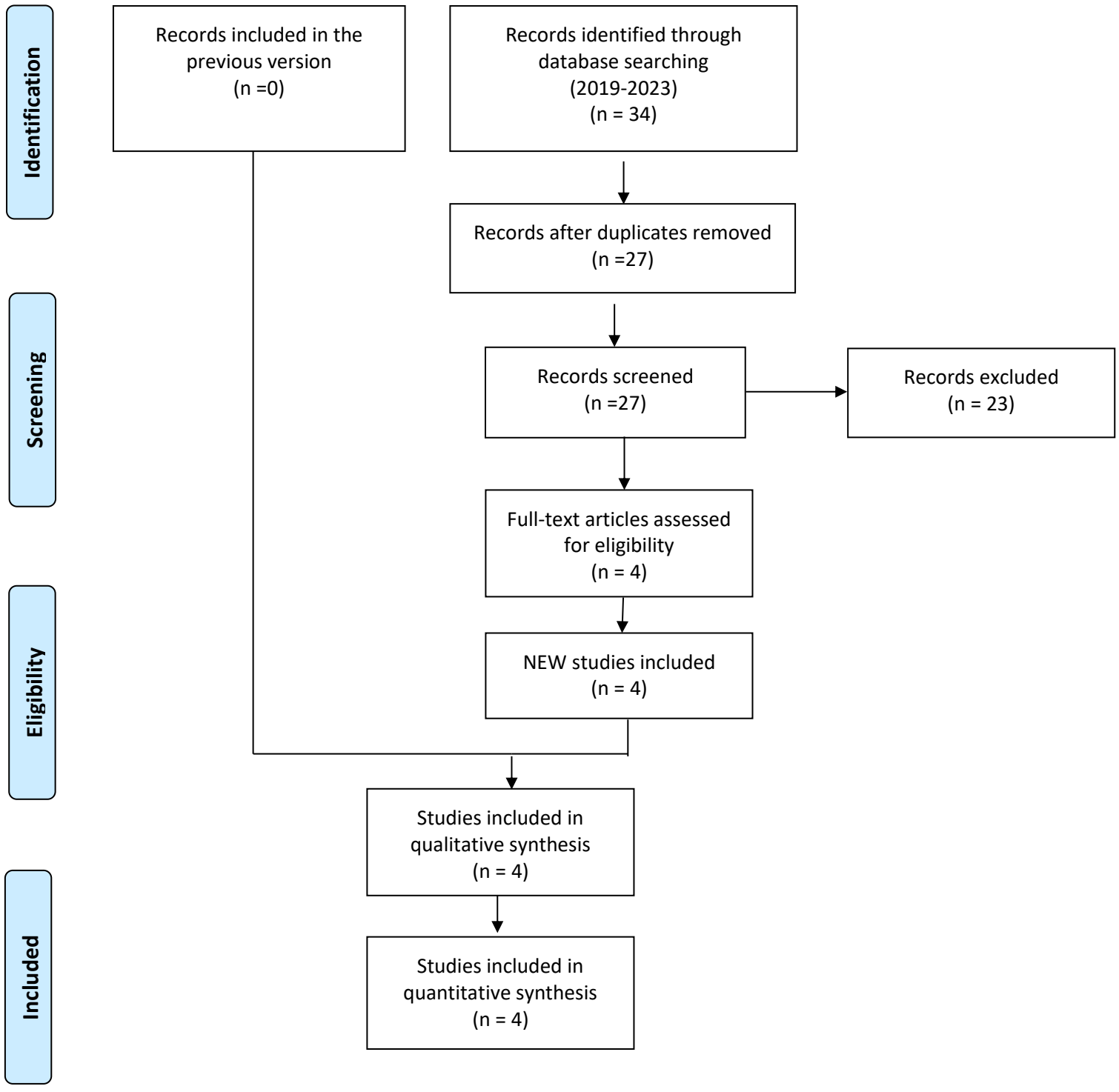
PRISMA 2009 Flow Diagram Q11: Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC, qual è il regime chemioterapico raccomandato da eseguire in associazione alla radioterapia?



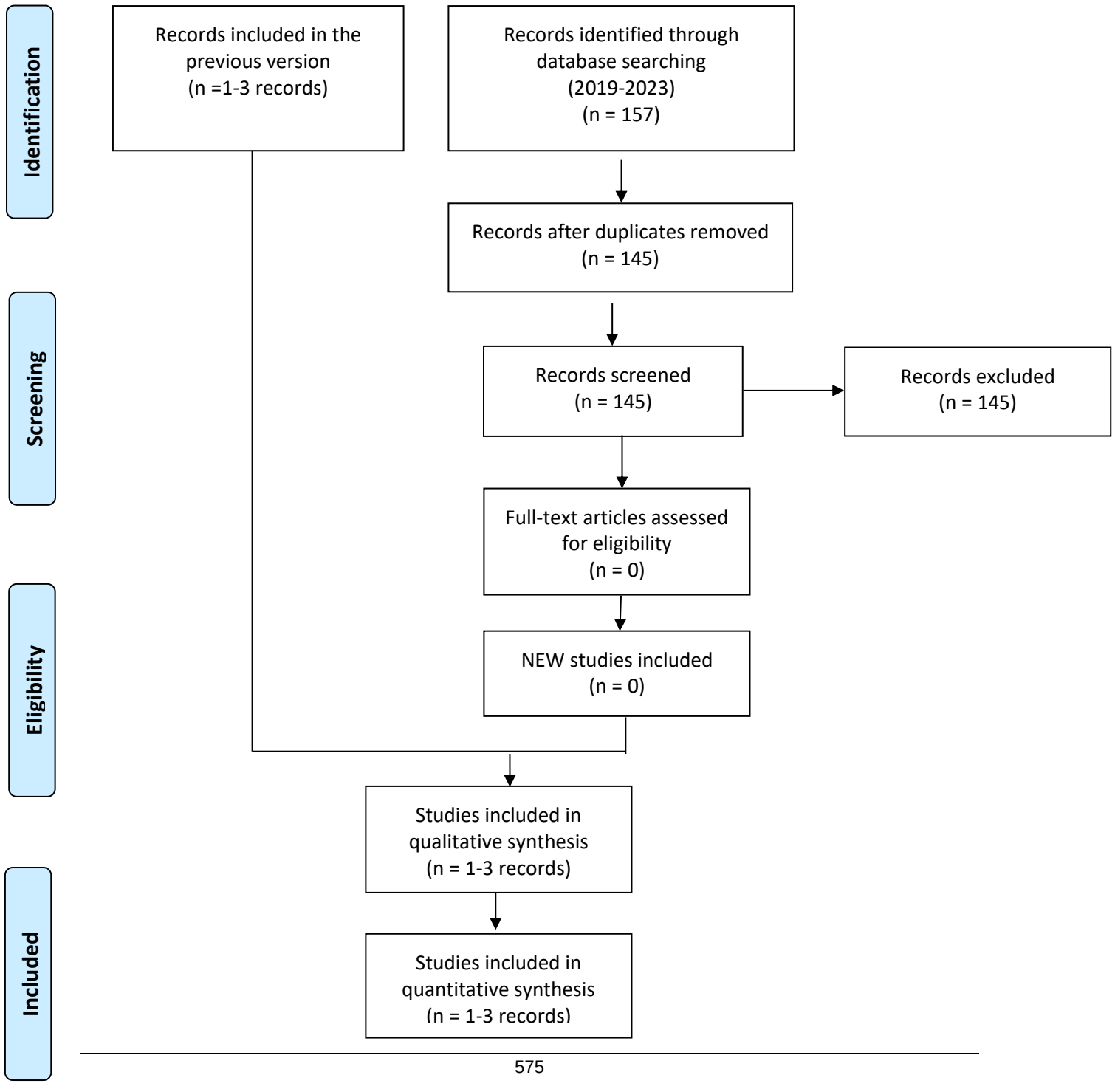
PRISMA 2009 Flow Diagram Q12 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio III non resecabile, in risposta o stabilità di malattia dopo trattamento chemio-radioterapico a dosi radicali e con espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali superiore o uguale a 1%, una terapia di consolidamento con durvalumab è raccomandata rispetto all'osservazione?



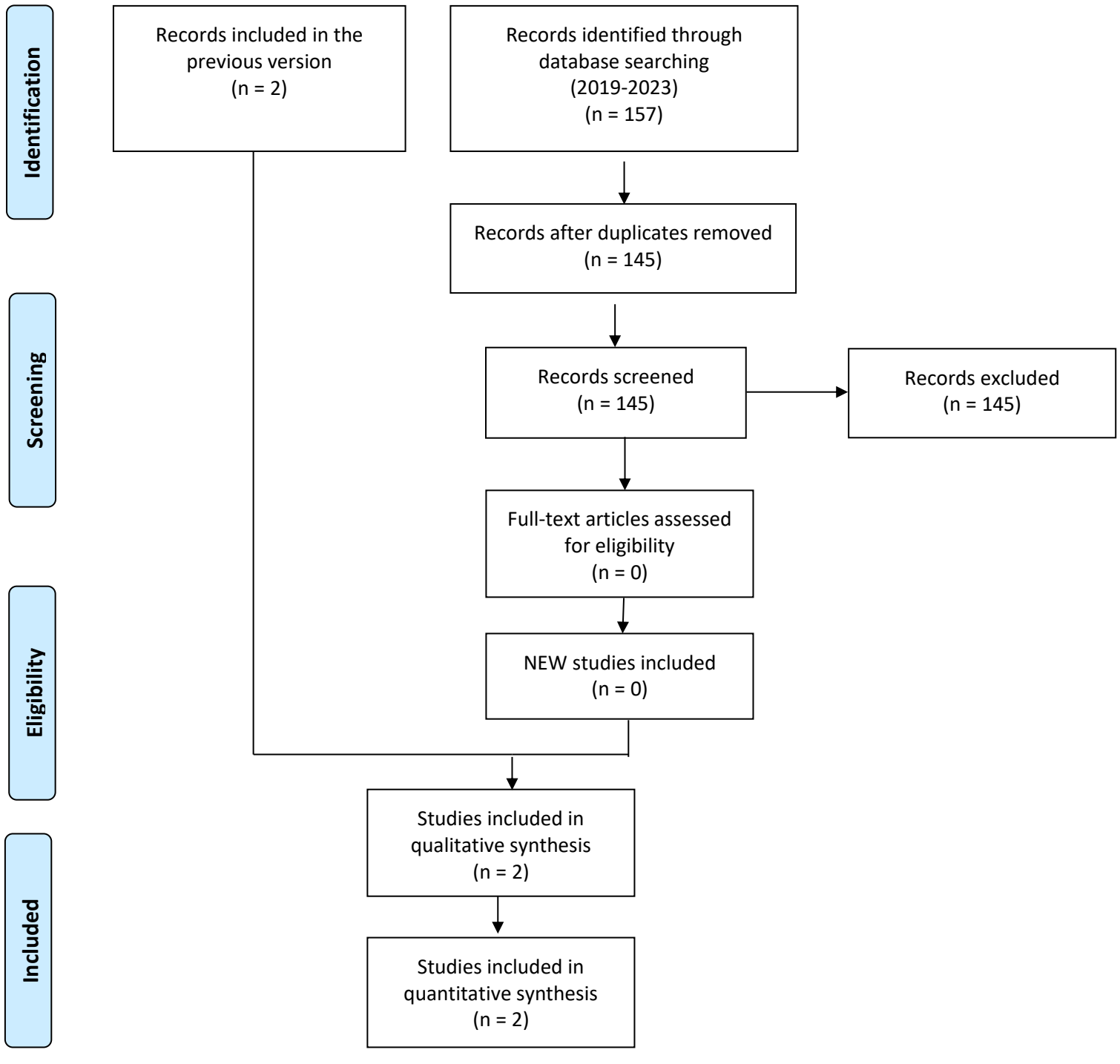
PRISMA 2009 Flow Diagram Q13 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato oligometastatico, un trattamento locoregionale in associazione alla terapia sistemica è raccomandato (rispetto alla sola terapia sistemica)?



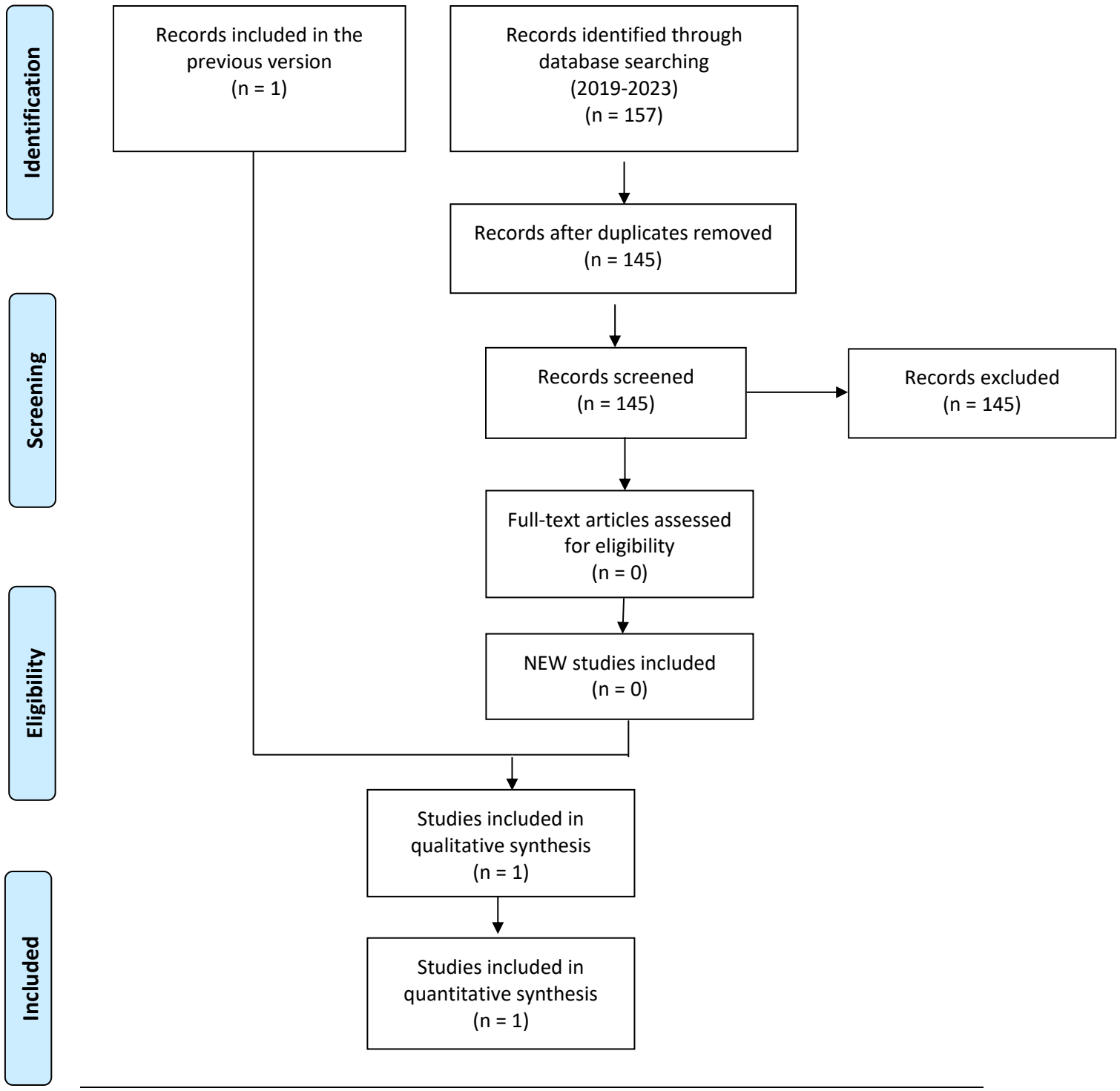
PRISMA 2009 Flow Diagram Q14 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni attivanti classiche del gene EGFR (Ex19dels e L858R), il trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di EGFR osimertinib è raccomandato (rispetto agli inibitori tirosino-chinasici gefitinib e/o erlotinib)?



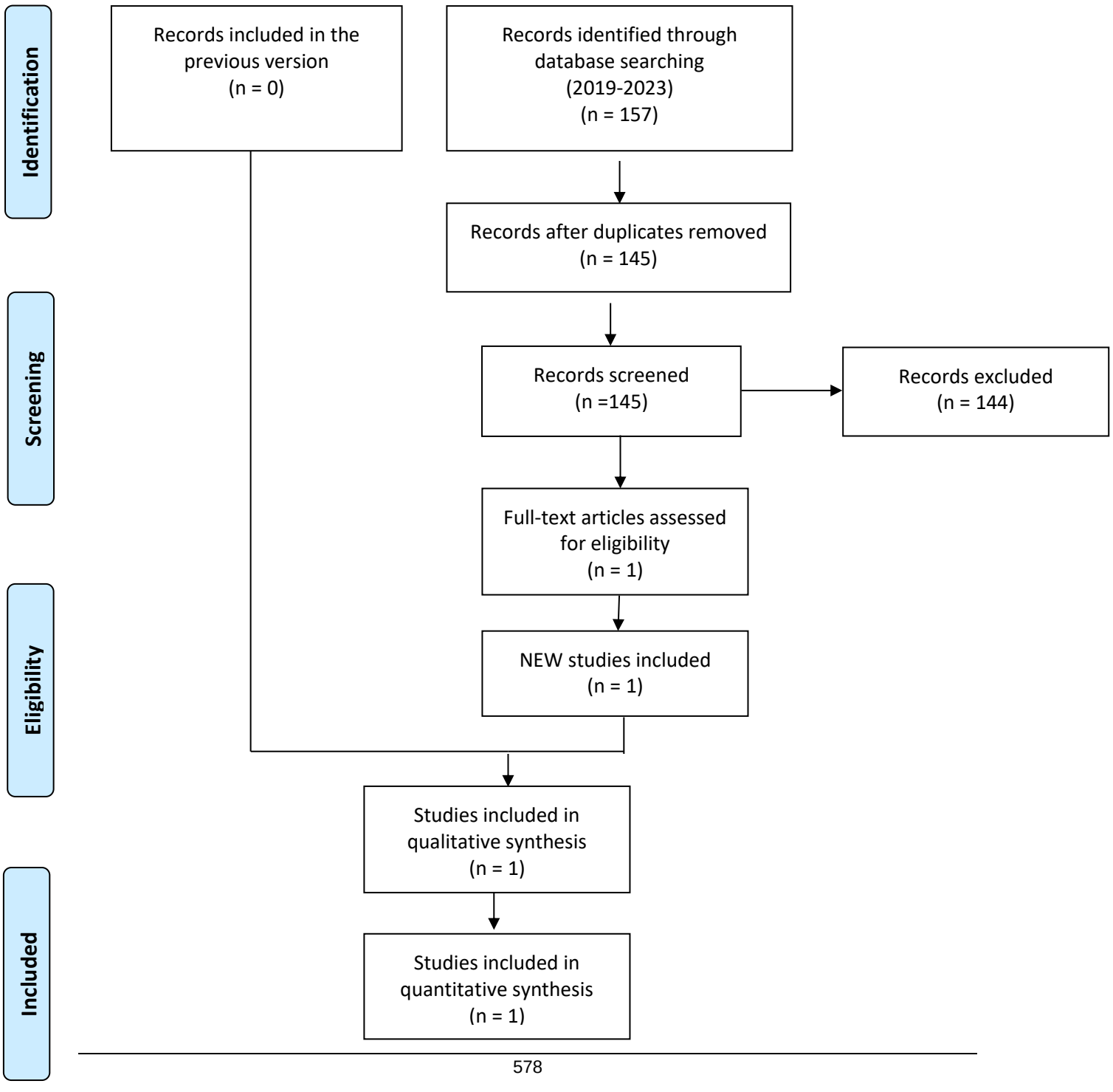
PRISMA 2009 Flow Diagram Q15: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazioni classiche di EGFR (Ex19dels, L858R), e con mutazione T790M dimostrata (mediante biopsia solida o liquida) al momento della progressione a gefitinib, erlotinib o afatinib, un trattamento con osimertinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?



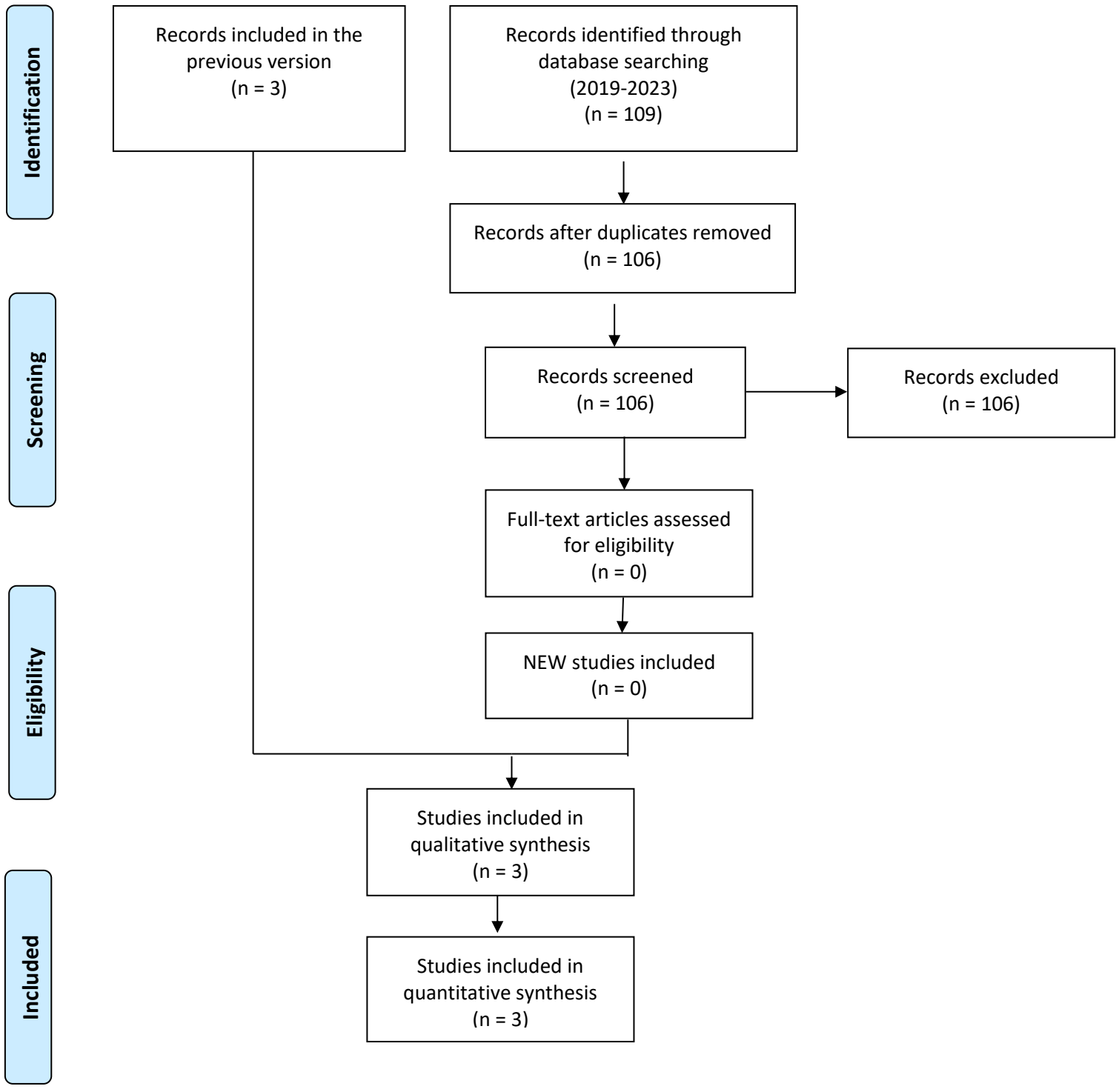
PRISMA 2009 Flow Diagram Q16: Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con inserzioni dell'esone 20 del gene EGFR, in progressione dopo precedente trattamento chemioterapico a base di platino, un trattamento con amivantamab è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?



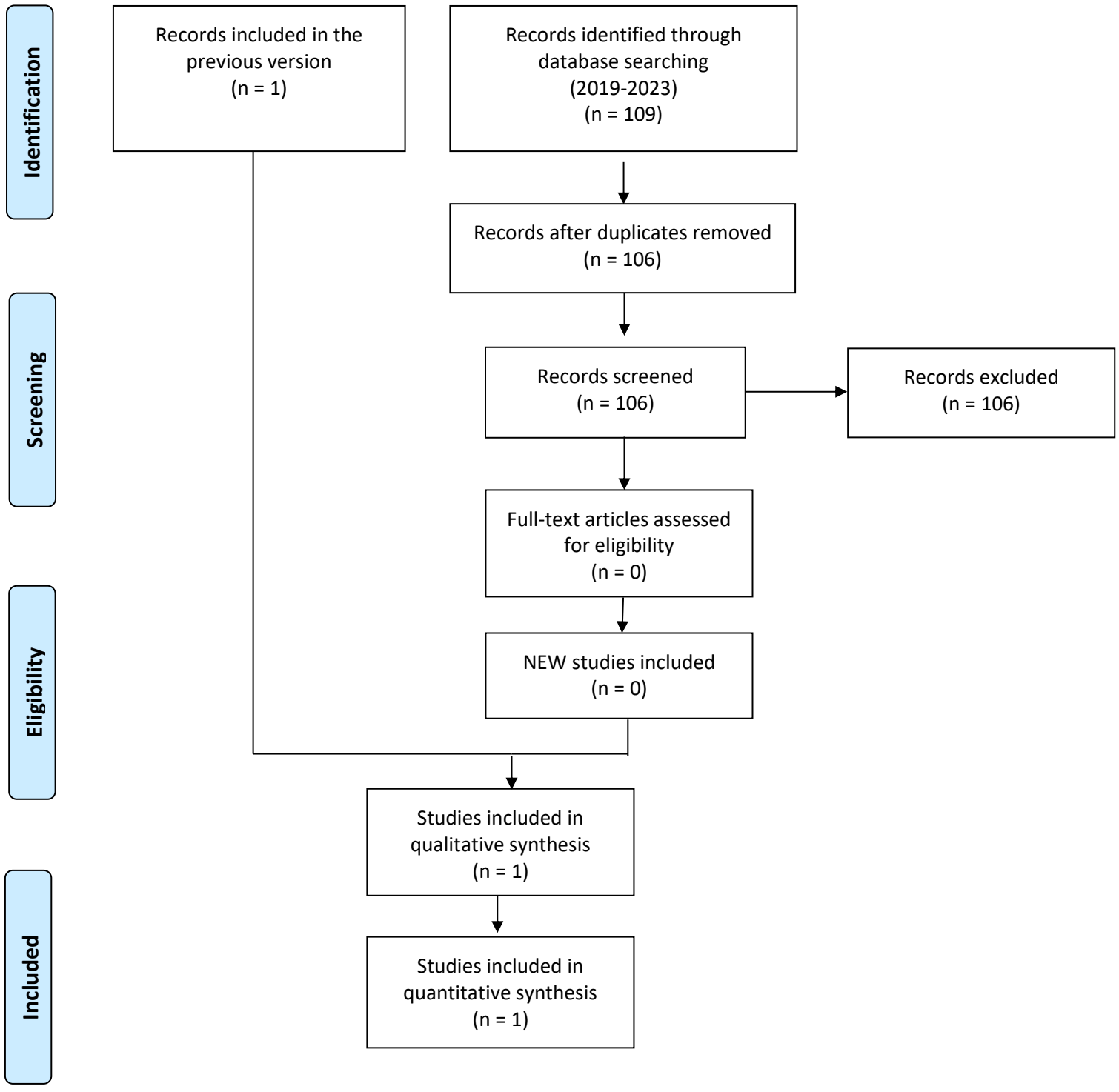
PRISMA 2009 Flow Diagram Q17 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazioni classiche di EGFR (Ex19dels, L858R), e con mutazione T790M identificata (mediante biopsia solida o liquida) al momento della progressione a gefitinib, erlotinib, dacomitinib o afatinib, un trattamento con osimertinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?



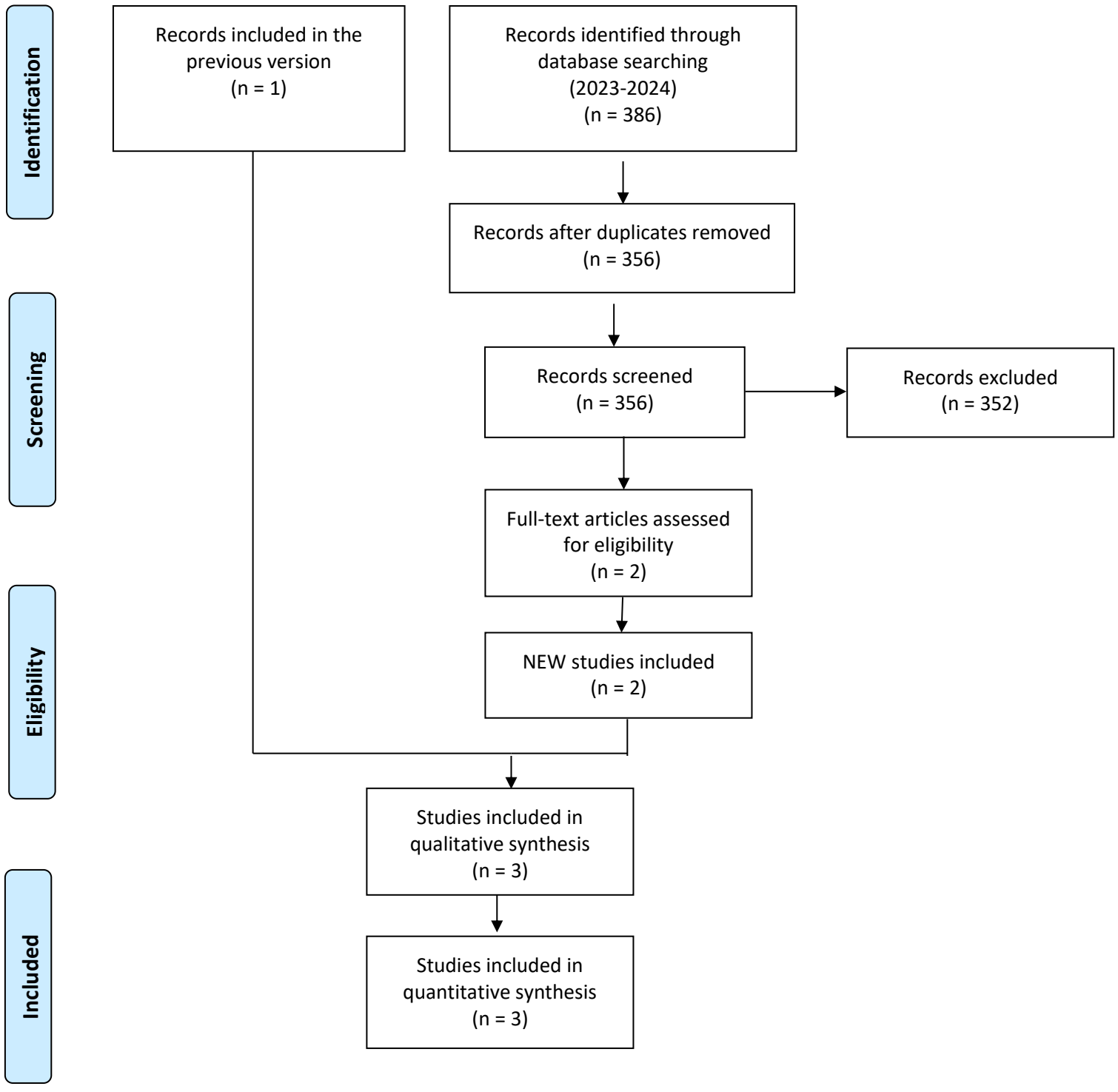
PRISMA 2009 Flow Diagram Q18 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, un trattamento di prima linea con alectinib è raccomandato (rispetto al crizotinib)?



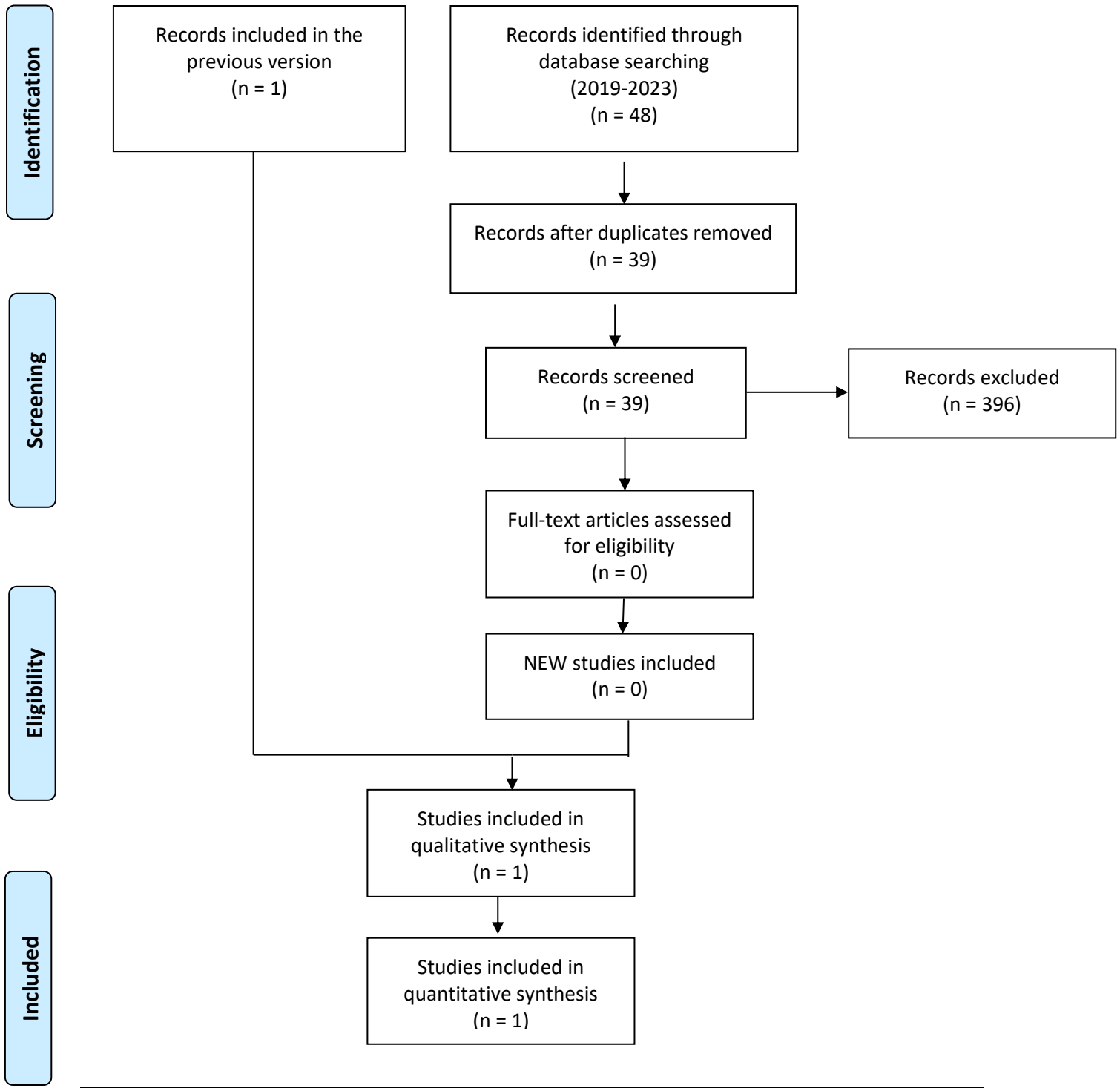
PRISMA 2009 Flow Diagram Q19 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, un trattamento di prima linea con brigatinib è raccomandato (rispetto al crizotinib)?



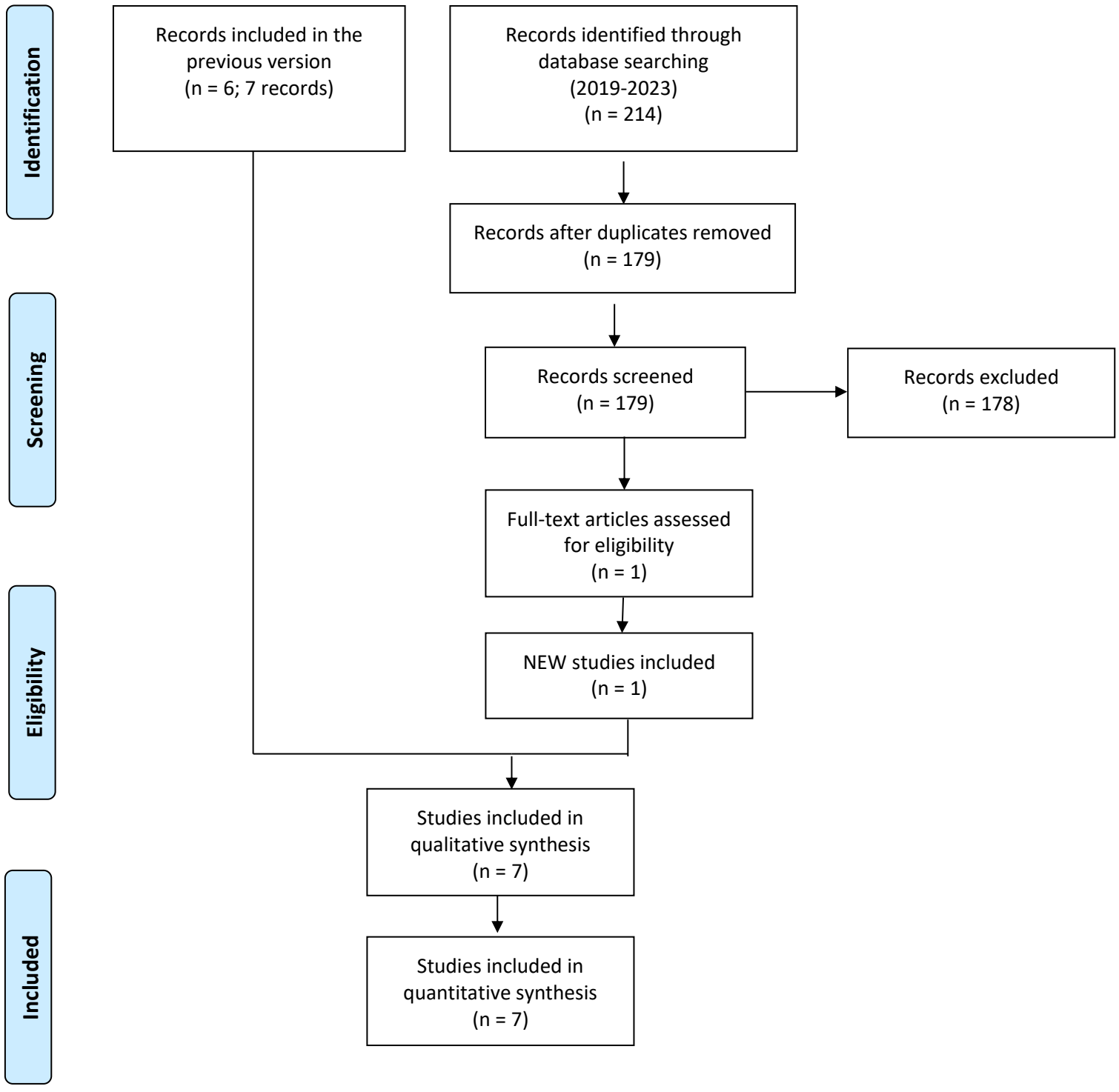
PRISMA 2009 Flow Diagram Q20: Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con riarrangiamenti del gene ALK, un trattamento di I linea con lorlatinib è raccomandato (rispetto al crizotinib)?



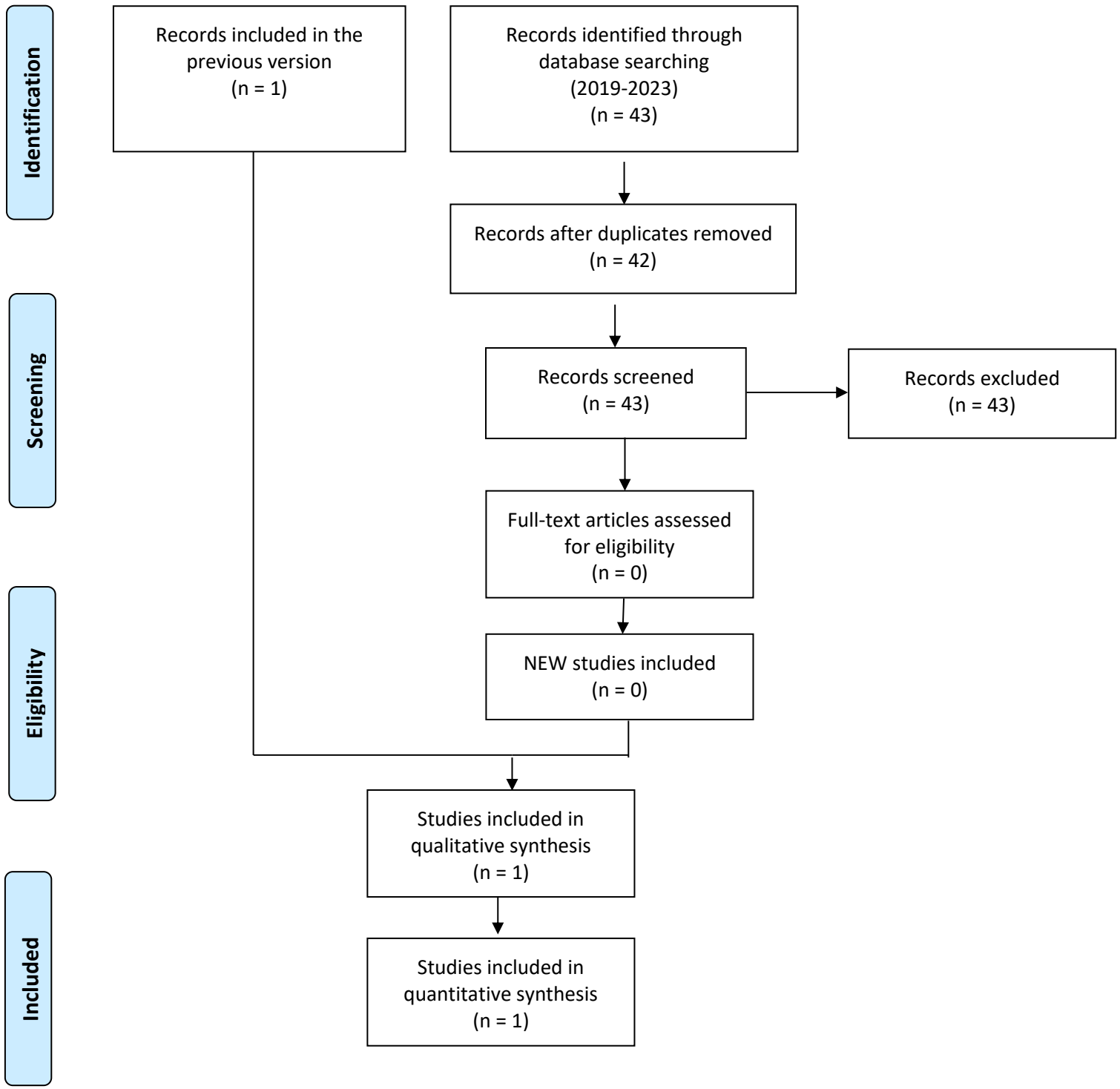
PRISMA 2009 Flow Diagram Q21 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamento di ALK in progressione a una terapia con alectinib o ceritinib, un trattamento con lorlatinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?



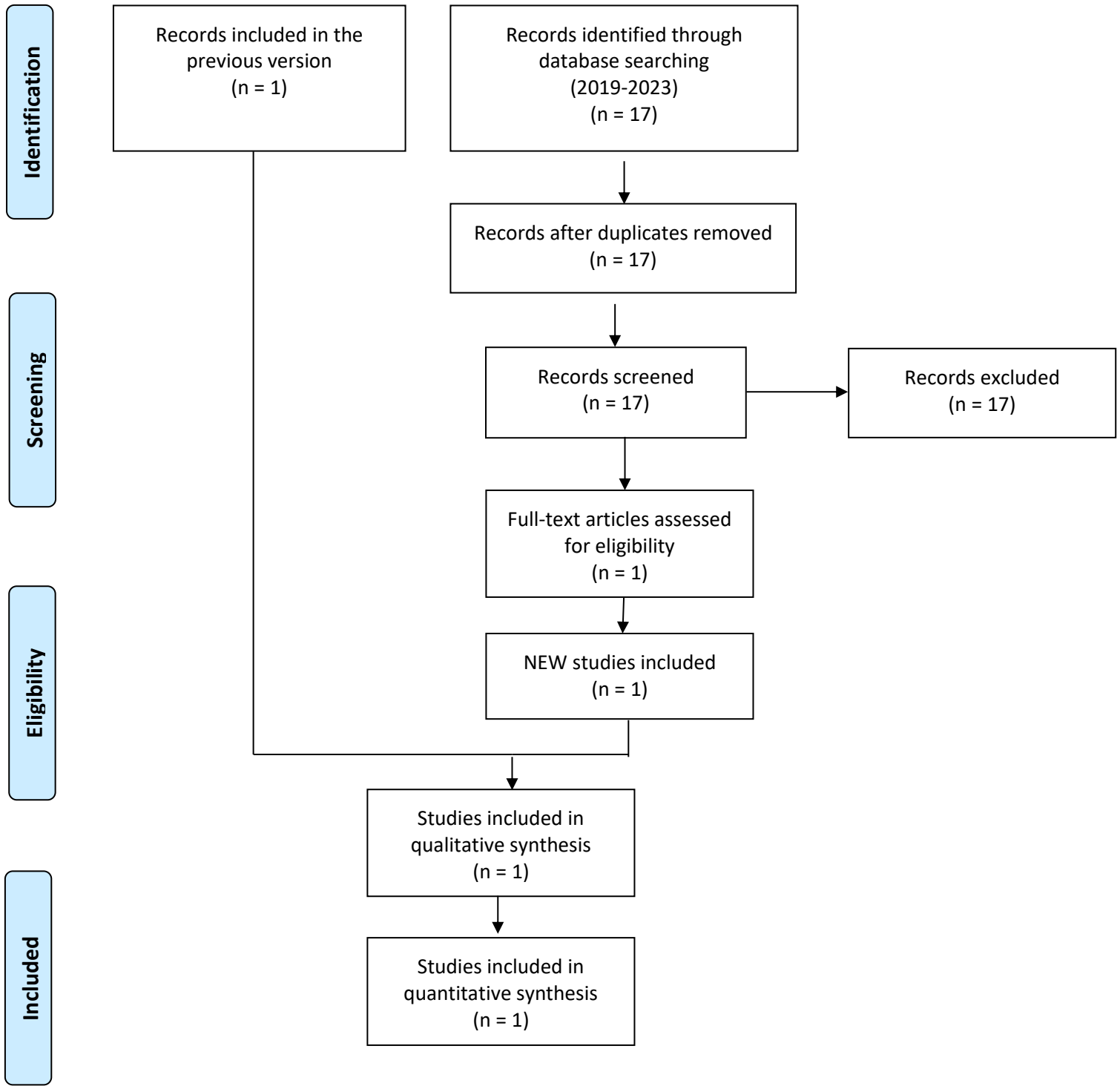
PRISMA 2009 Flow Diagram Q22 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ROS1, un trattamento di prima linea con crizotinib è raccomandato?



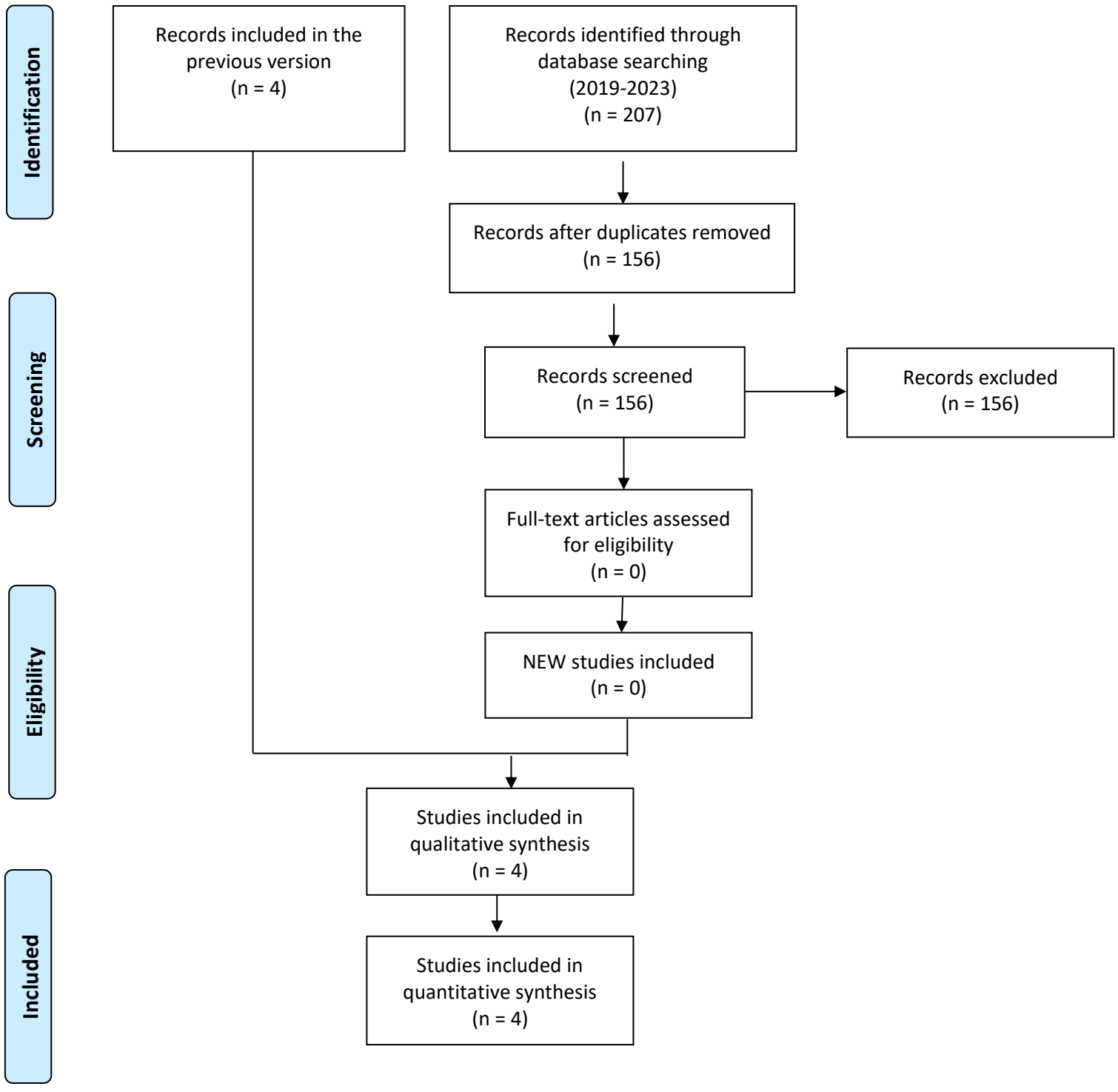
PRISMA 2009 Flow Diagram Q23 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ROS1, un trattamento di prima linea con entrectinib è raccomandato?



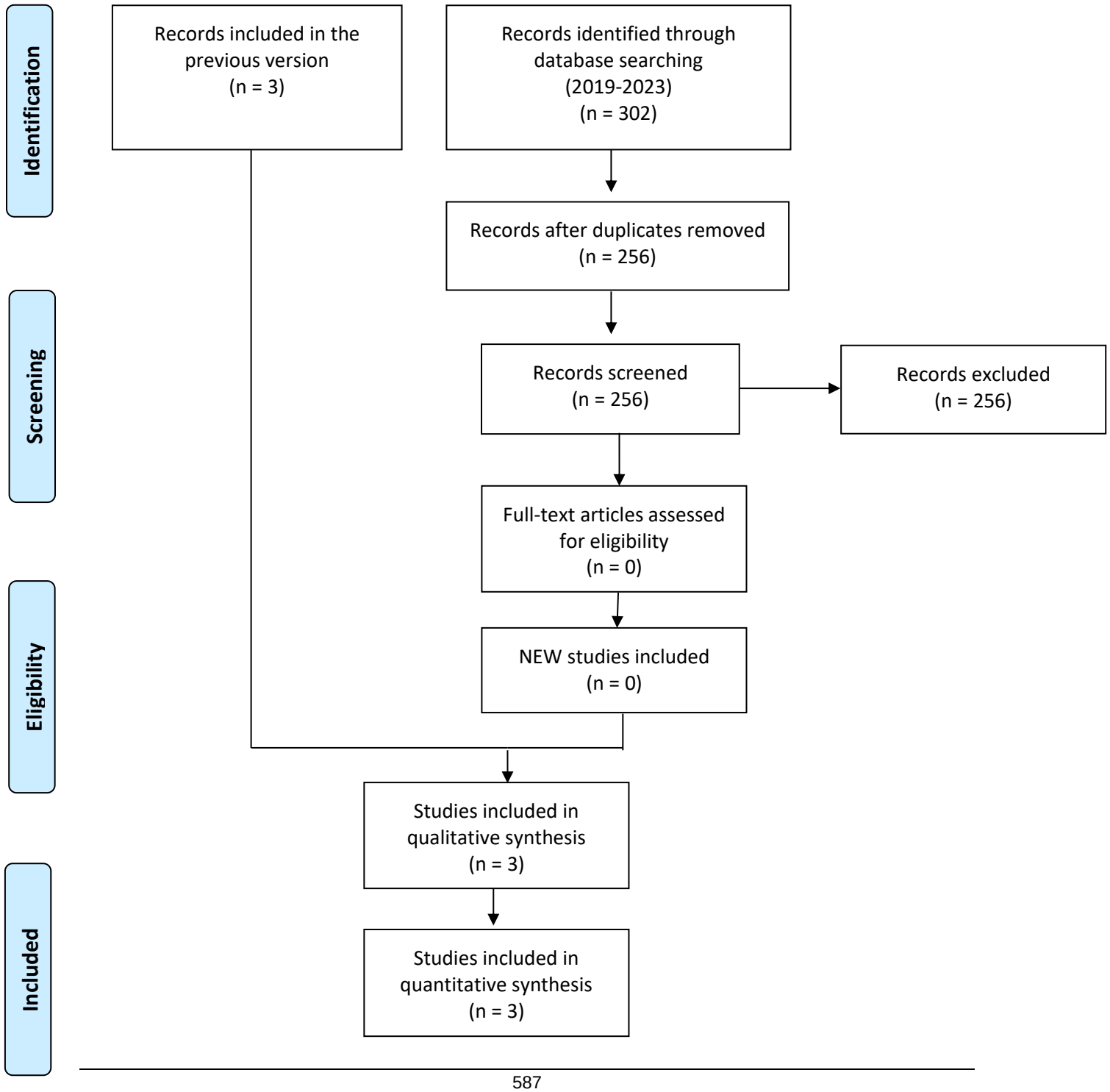
PRISMA 2009 Flow Diagram Q24: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con mutazione *BRAF*-V600, un trattamento di prima linea con dabrafenib in combinazione con trametinib è raccomandato?



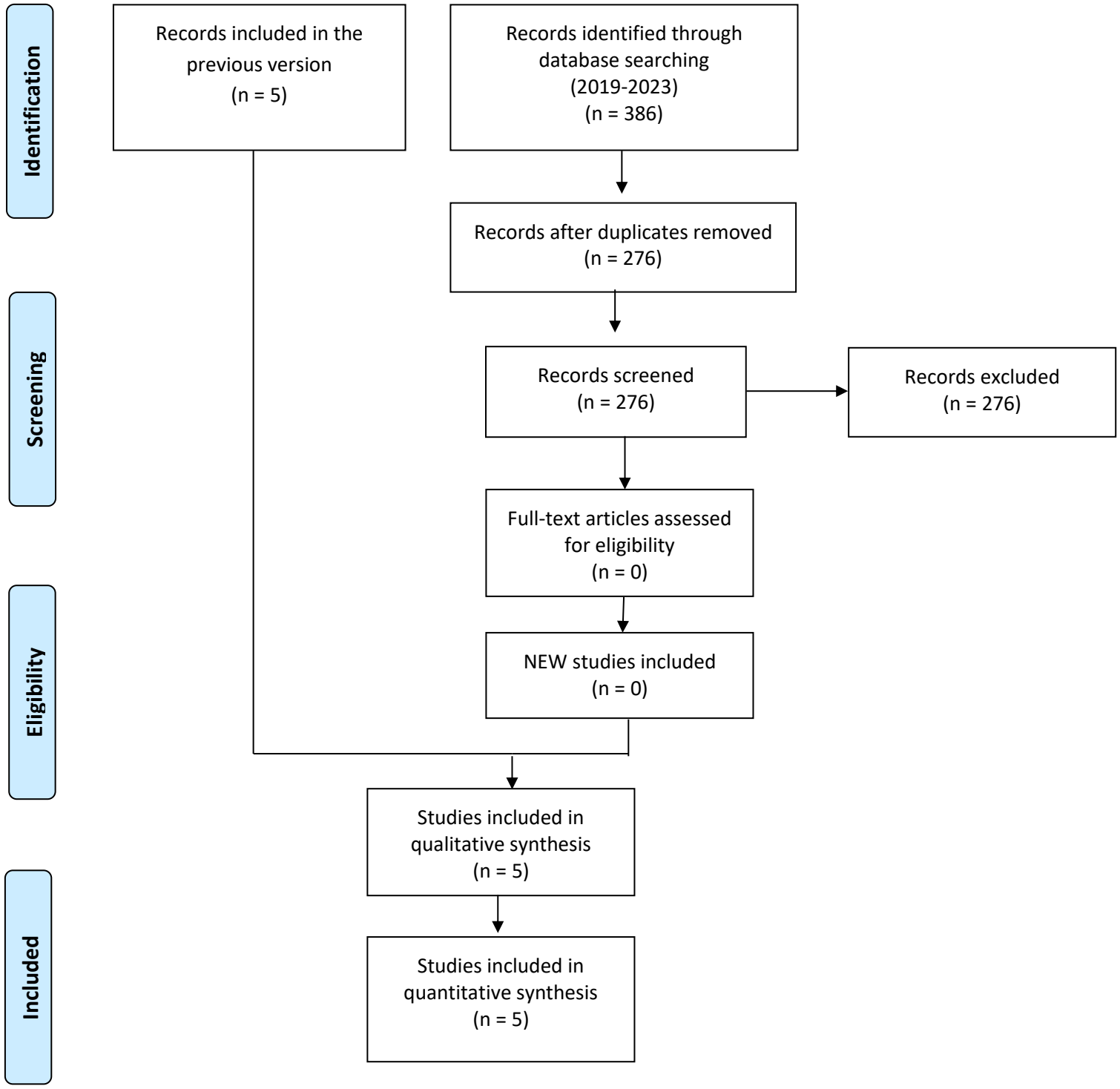
PRISMA 2009 Flow Diagram Q25: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con fusione di NTRK, un trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di NTRK entrectinib o larotrectinib è raccomandato?



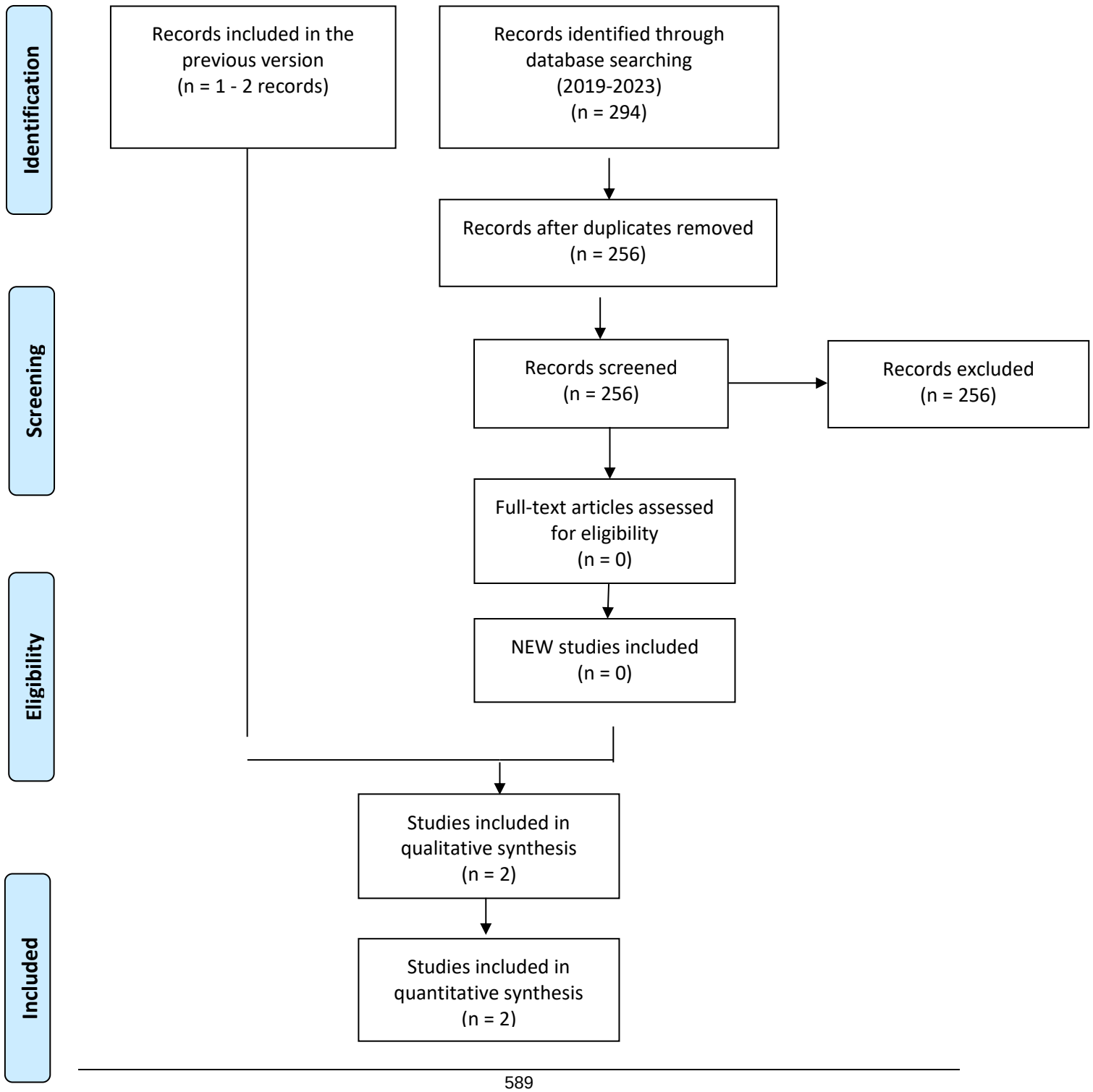
PRISMA 2009 Flow Diagram Q26: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamenti di RET, in progressione dopo precedente trattamento con chemioterapia a base di platino, un trattamento con selpercatinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?



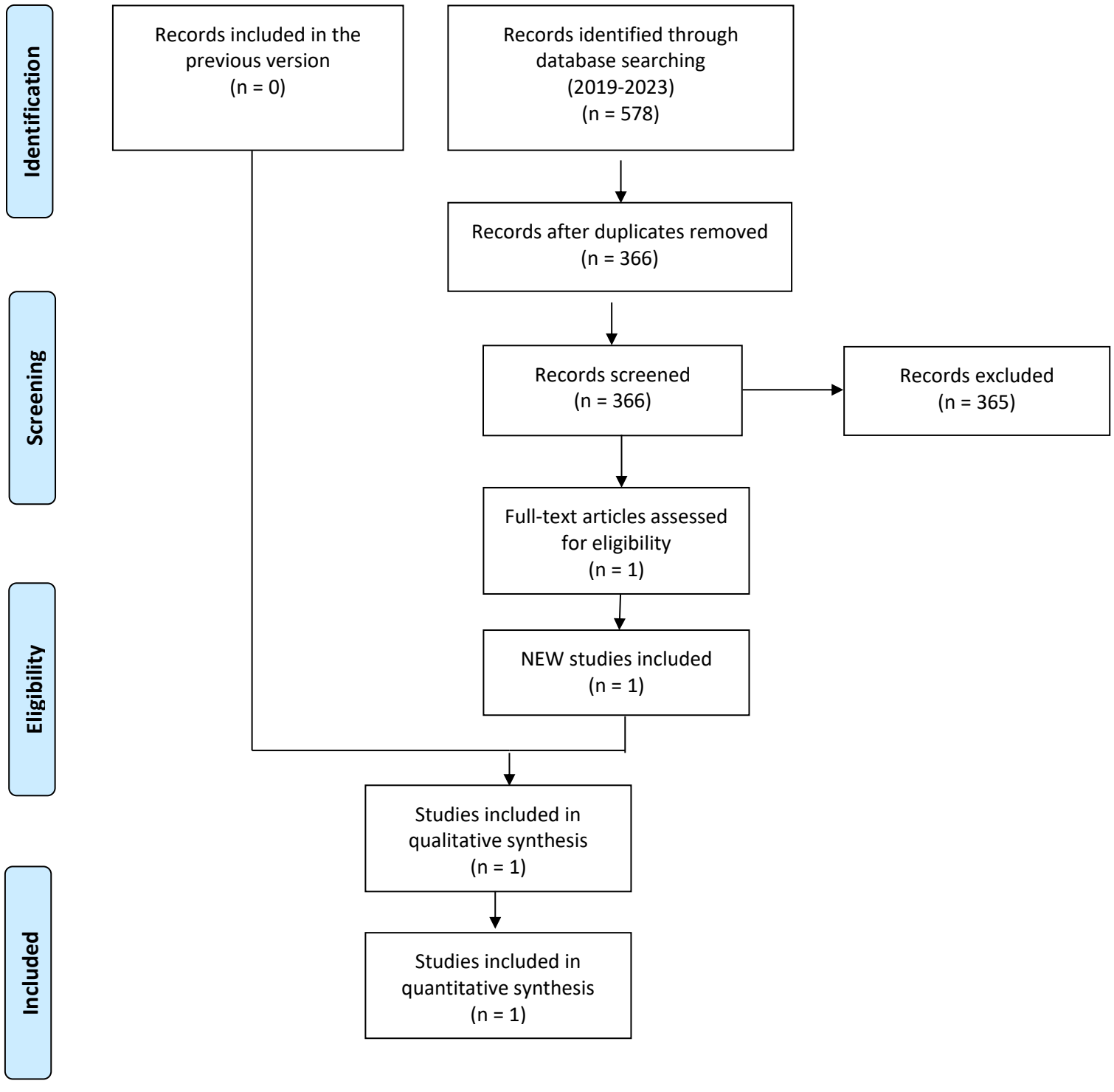
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q27-29



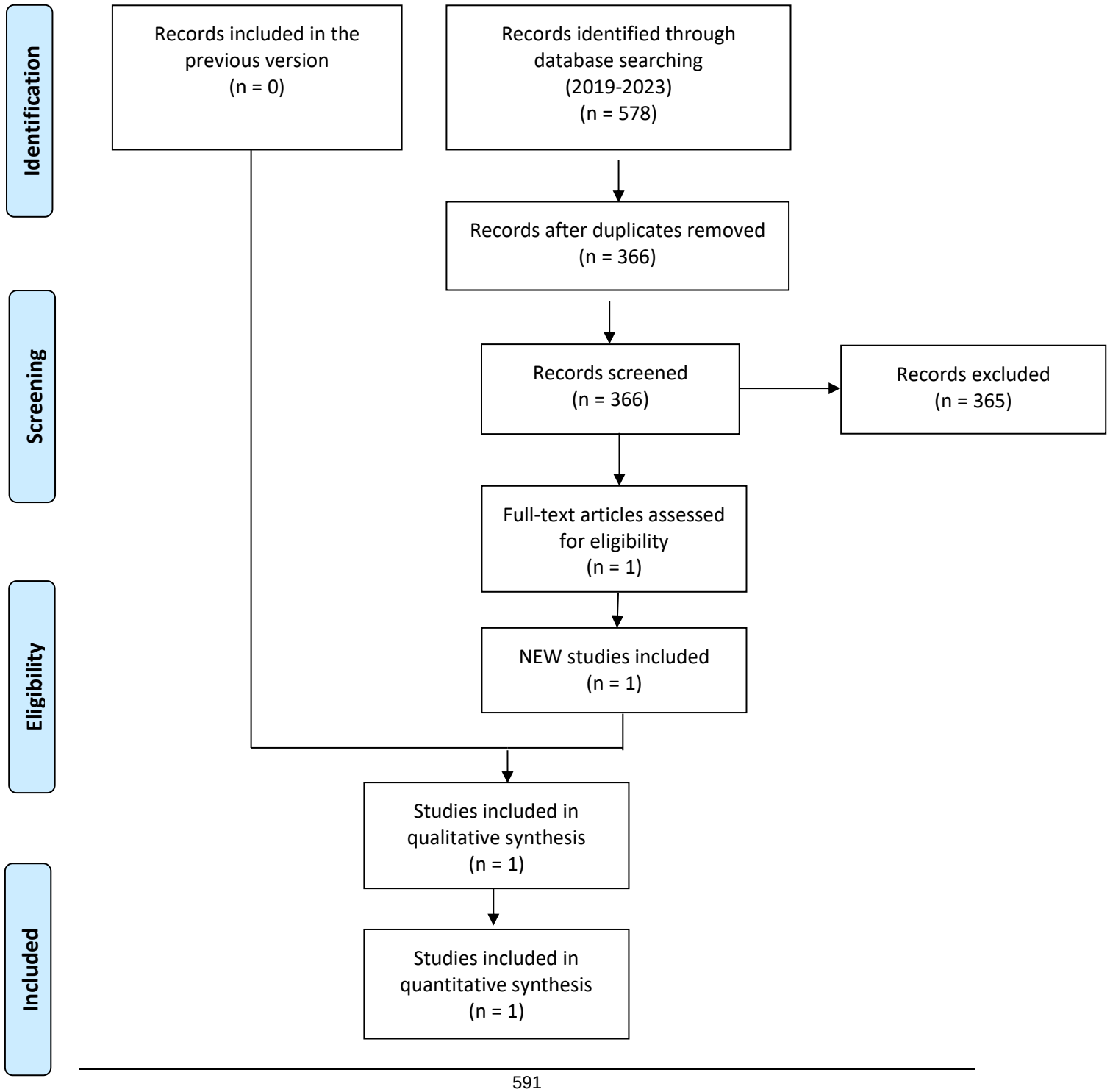
PRISMA 2009 Flow Diagram Q30 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con espressione di PDL1 ≥50%, senza mutazioni attivanti il gene di EGFR o riarrangiamenti di ALK, e con buon performance status (0-1), un trattamento di prima linea con pembrolizumab è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?



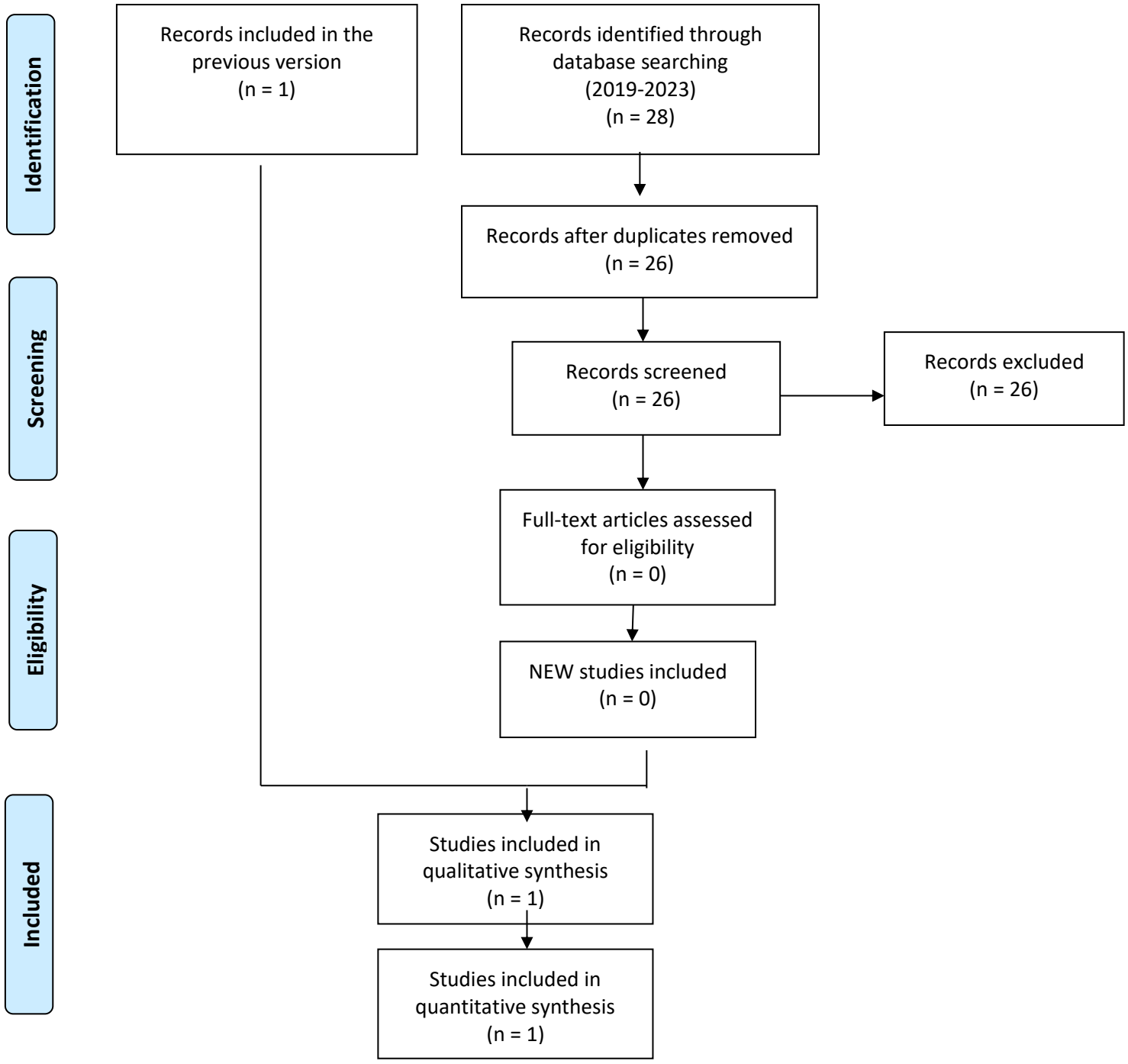
PRISMA 2009 Flow Diagram Q31: Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con espressione di PD-L1 ≥50%, senza mutazioni attivanti il gene di EGFR o riarrangiamenti di ALK, e con buon performance status (0-1), un trattamento di prima linea con atezolizumab è raccomandato (rispetto alla chemioterapia a base di platino)?



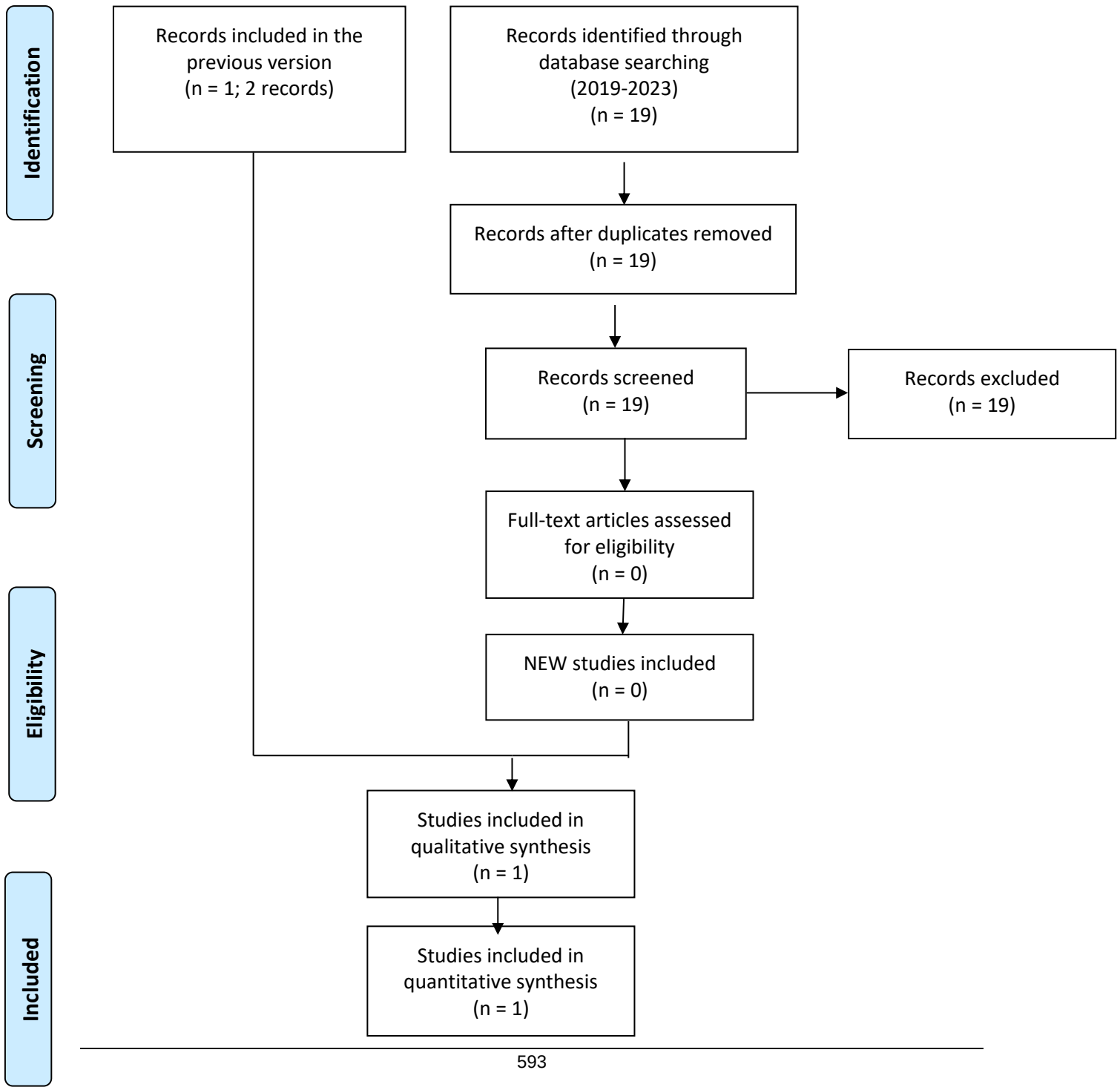
PRISMA 2009 Flow Diagram Q32: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio IIIB-C e IV, con espressione di PD-L1 ≥50%, senza mutazioni attivanti il gene di EGFR o riarrangiamenti di ALK, e con buon performance status (0-1), un trattamento di prima linea con cemiplimab è raccomandato (rispetto alla chemioterapia a base di platino)?



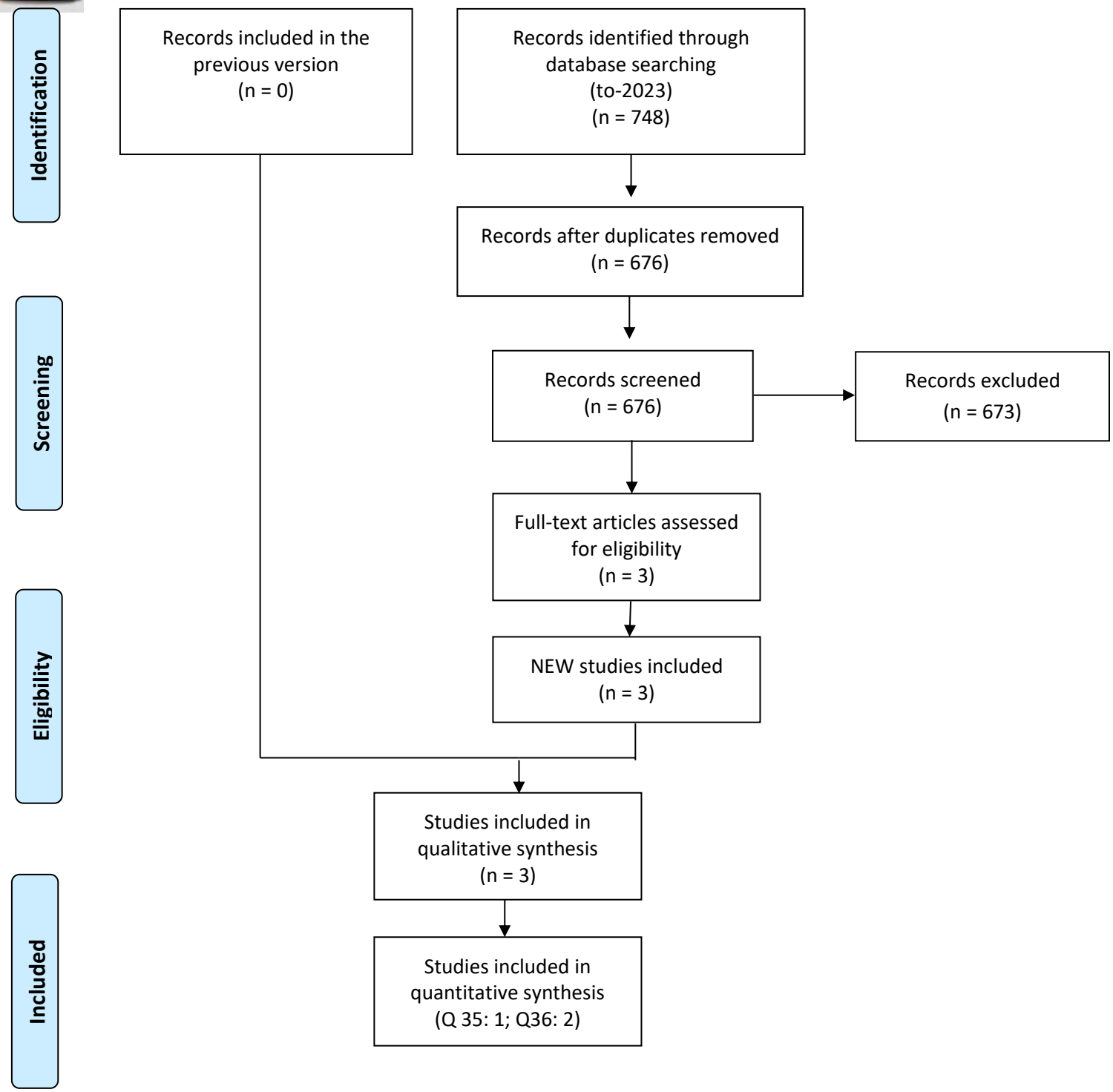
PRISMA 2009 Flow Diagram Q33 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC a istologia non-squamosa in stadio avanzato senza mutazioni attivanti di EGFR o riarrangiamenti di ALK, con espressione di PD-L1 <50% e con buon performance status (0-1), un trattamento di prima linea a base di platino, pemetrexed e pembrolizumab, 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)?



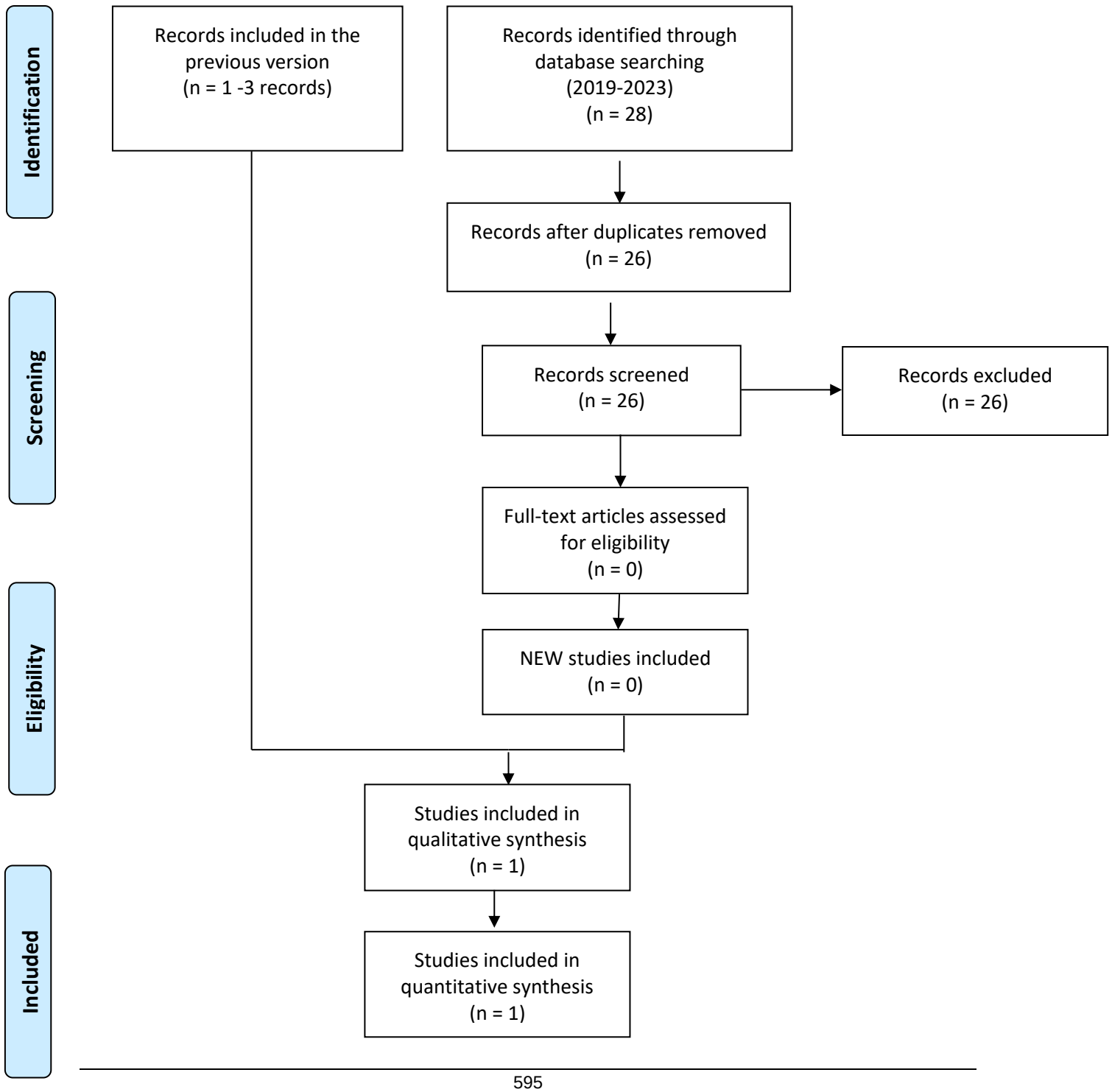
PRISMA 2009 Flow Diagram Q34 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC a istologia squamosa in stadio avanzato con espressione di PD-L1 <50% e con buon performance status (0-1), un trattamento di prima linea a base di carboplatino, paclitaxel o nabpaclitaxel, e pembrolizumab, seguito da una terapia di mantenimento con pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?



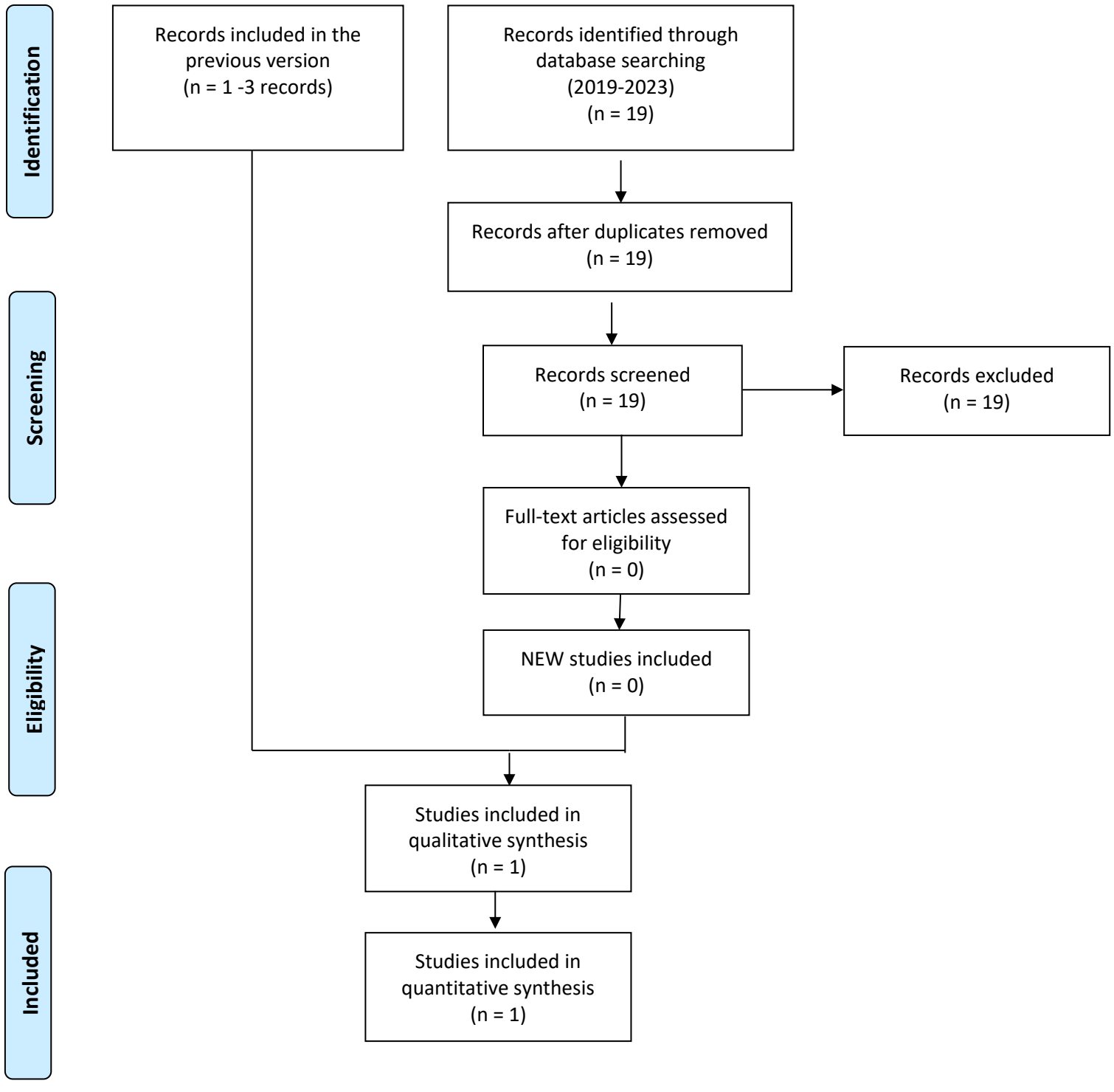
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q35-36



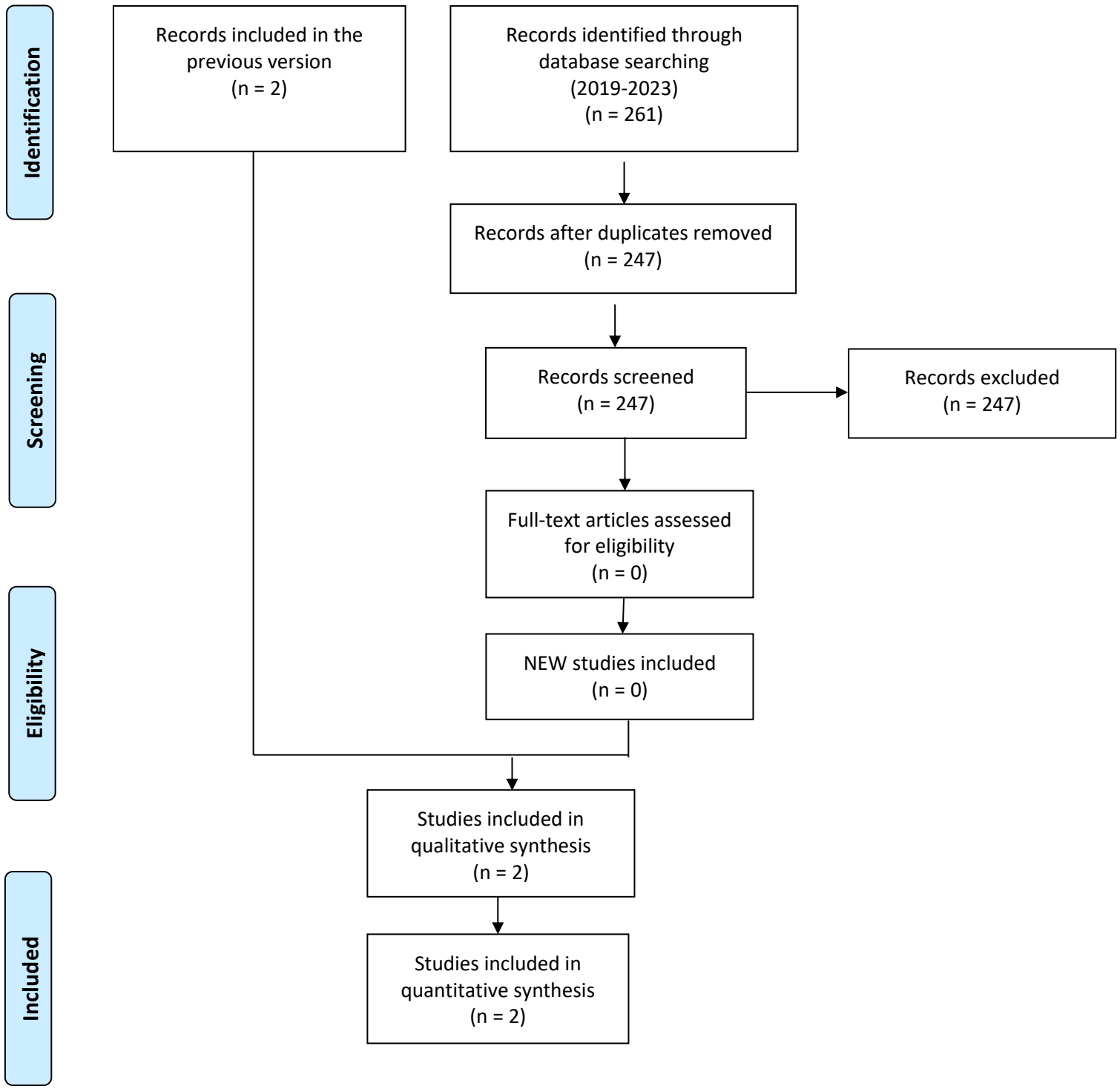
PRISMA 2009 Flow Diagram Q37 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa in stadio localmente avanzato o metastatico, con controindicazioni assolute o relative a un trattamento immunoterapico di I linea, in risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di chemioterapia con derivato del platino e pemetrexed, una terapia di mantenimento con pemetrexed è raccomandata (rispetto alla sola osservazione)?



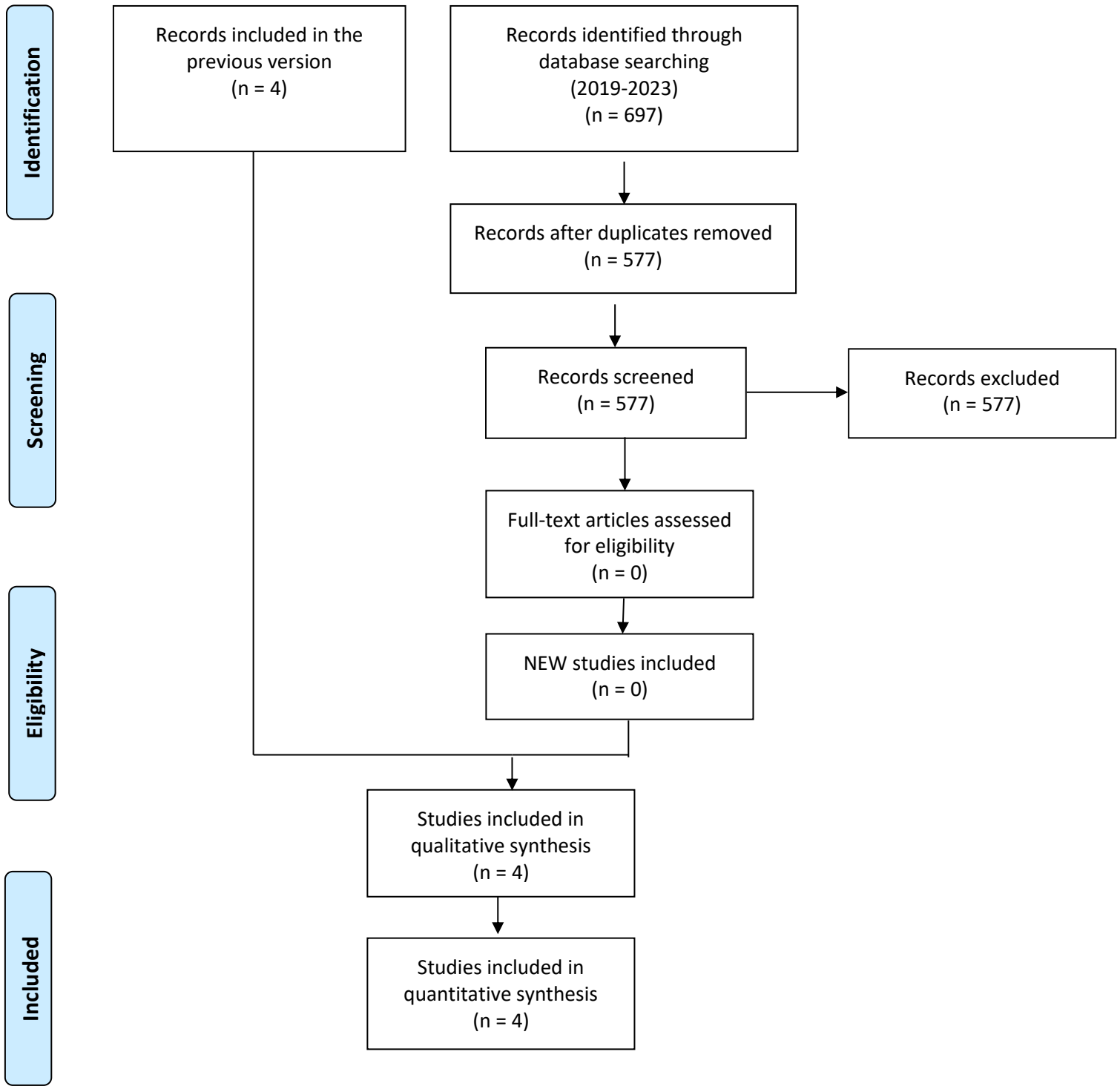
PRISMA 2009 Flow Diagram Q38 GRADE: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico in progressione dopo una prima linea di chemioterapia che non avessero ricevuto immunoterapia, un trattamento con nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab è raccomandata rispetto a una chemioterapia di seconda linea?



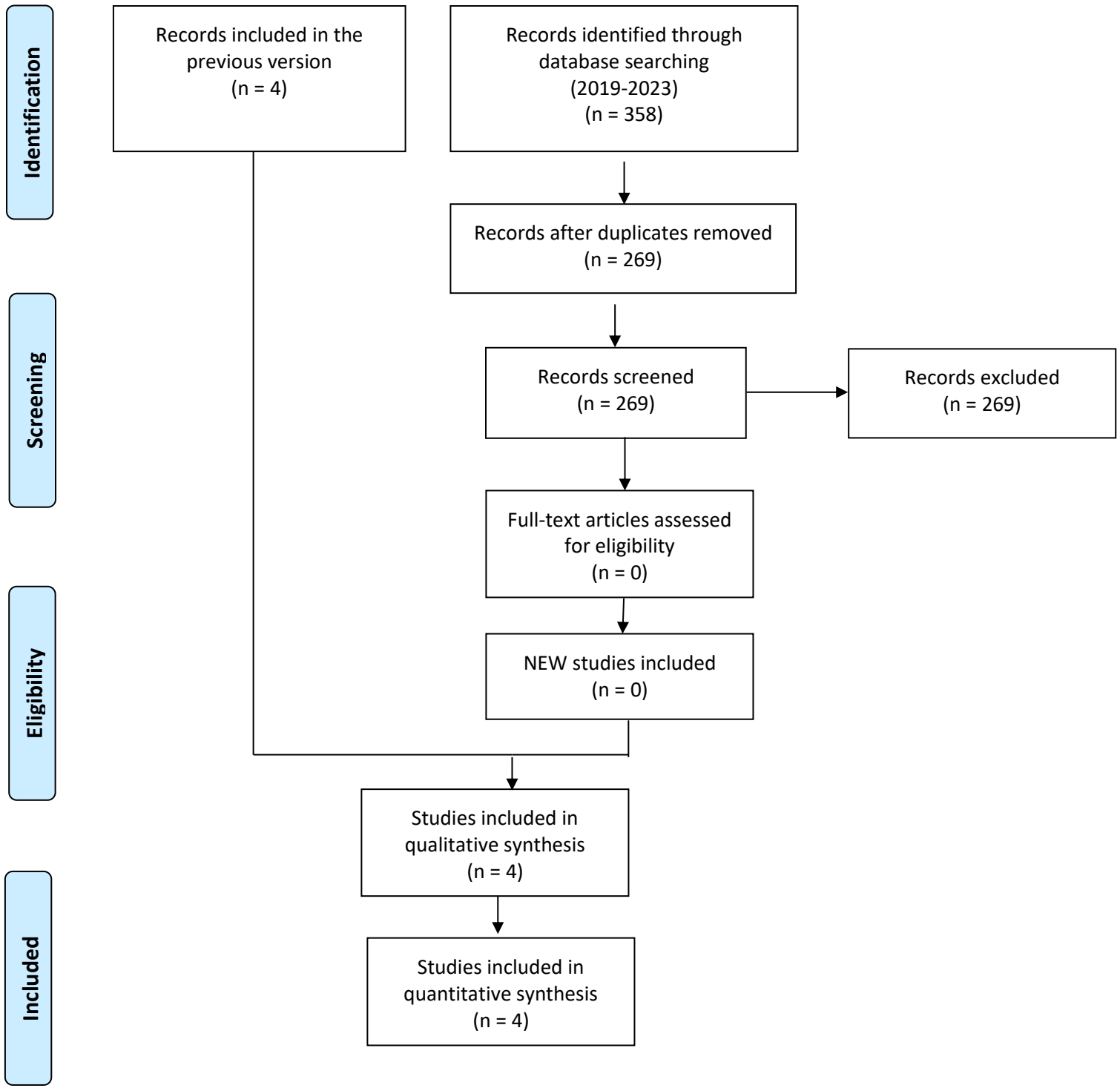
PRISMA 2009 Flow Diagram Q39: Nei pazienti affetti da NSCLC ad istologia adenocarcinoma in stadio localmente avanzato o metastatico, in progressione di malattia dopo una prima linea di chemioterapia, l'associazione di nintedanib e docetaxel è raccomandata rispetto al docetaxel da solo?



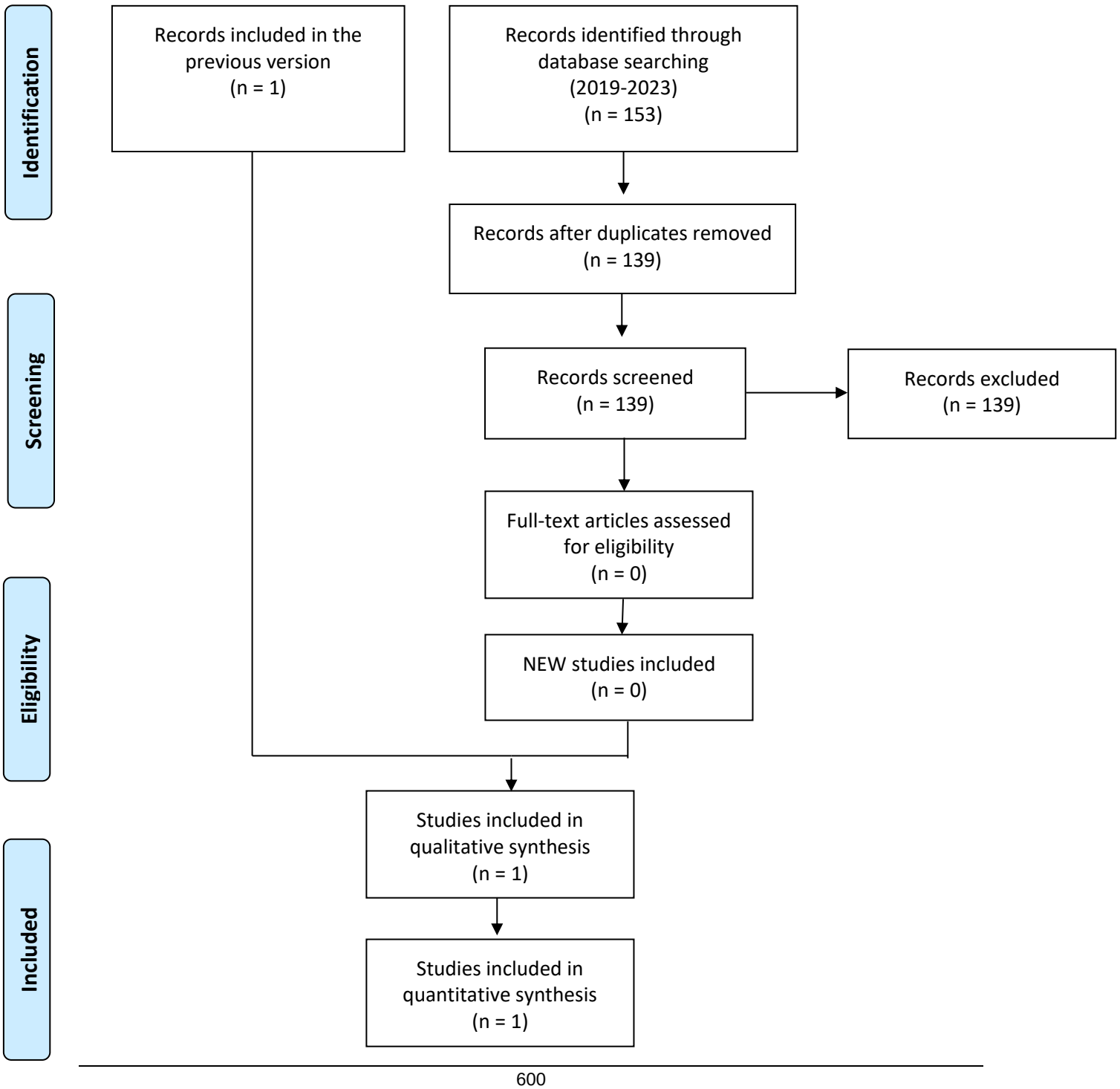
PRISMA 2009 Flow Diagram Q40: Nei pazienti affetti da SCLC in stadio limitato e in buone condizioni generali, il trattamento chemio-radioterapico è raccomandato?



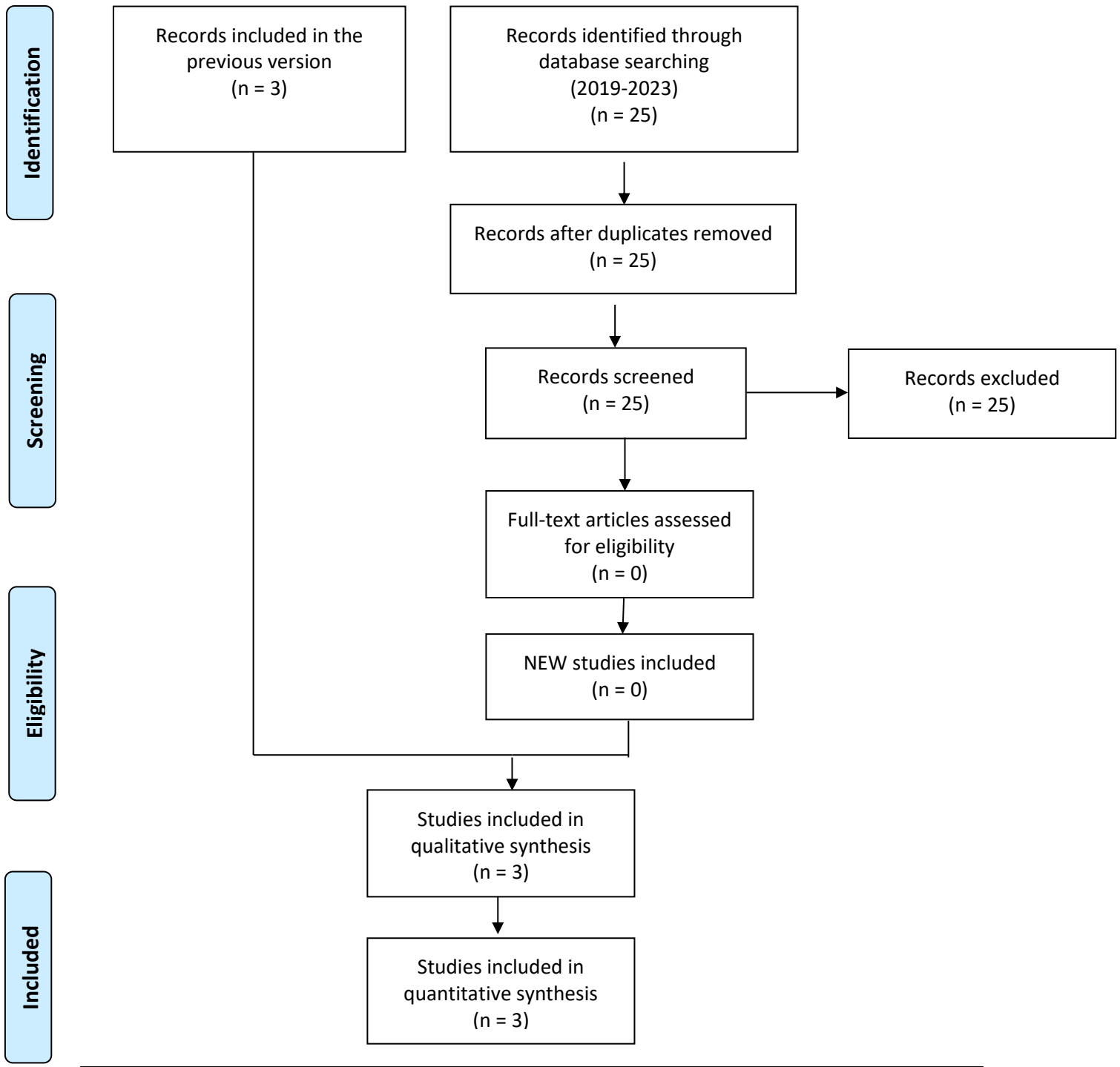
PRISMA 2009 Flow Diagram Q41: Nei pazienti affetti da SCLC in stadio limitato e in risposta dopo chemio-radioterapia, un'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) è raccomandata?



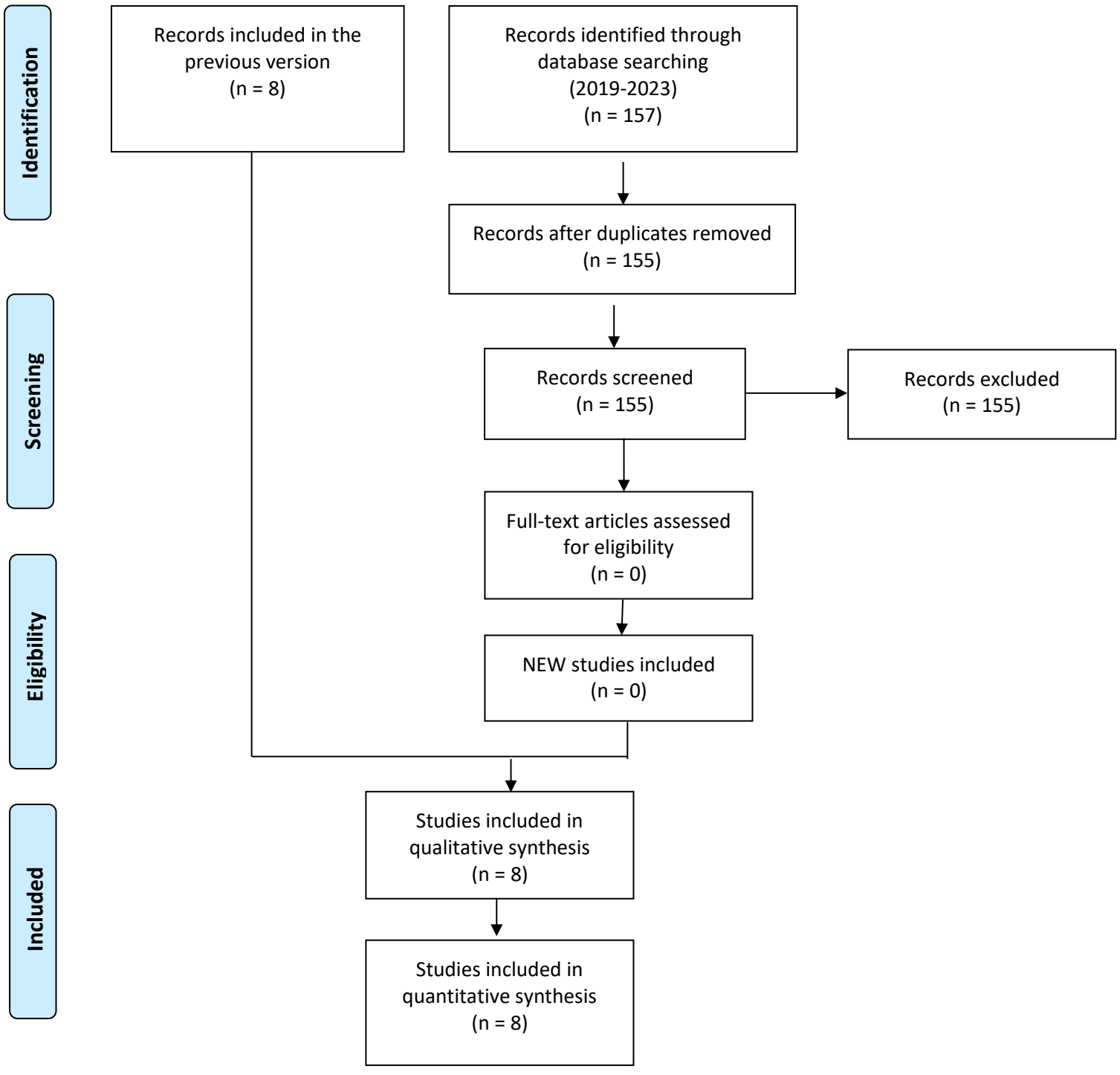
PRISMA 2009 Flow Diagram Q42 GRADE: Nei pazienti affetti da tumore del polmone a piccole cellule in stadio esteso, un trattamento di prima linea a base di platino, etoposide e atezolizumab, seguito da una terapia di mantenimento con atezolizumab, in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, è raccomandato rispetto a una chemioterapia a base di platino?



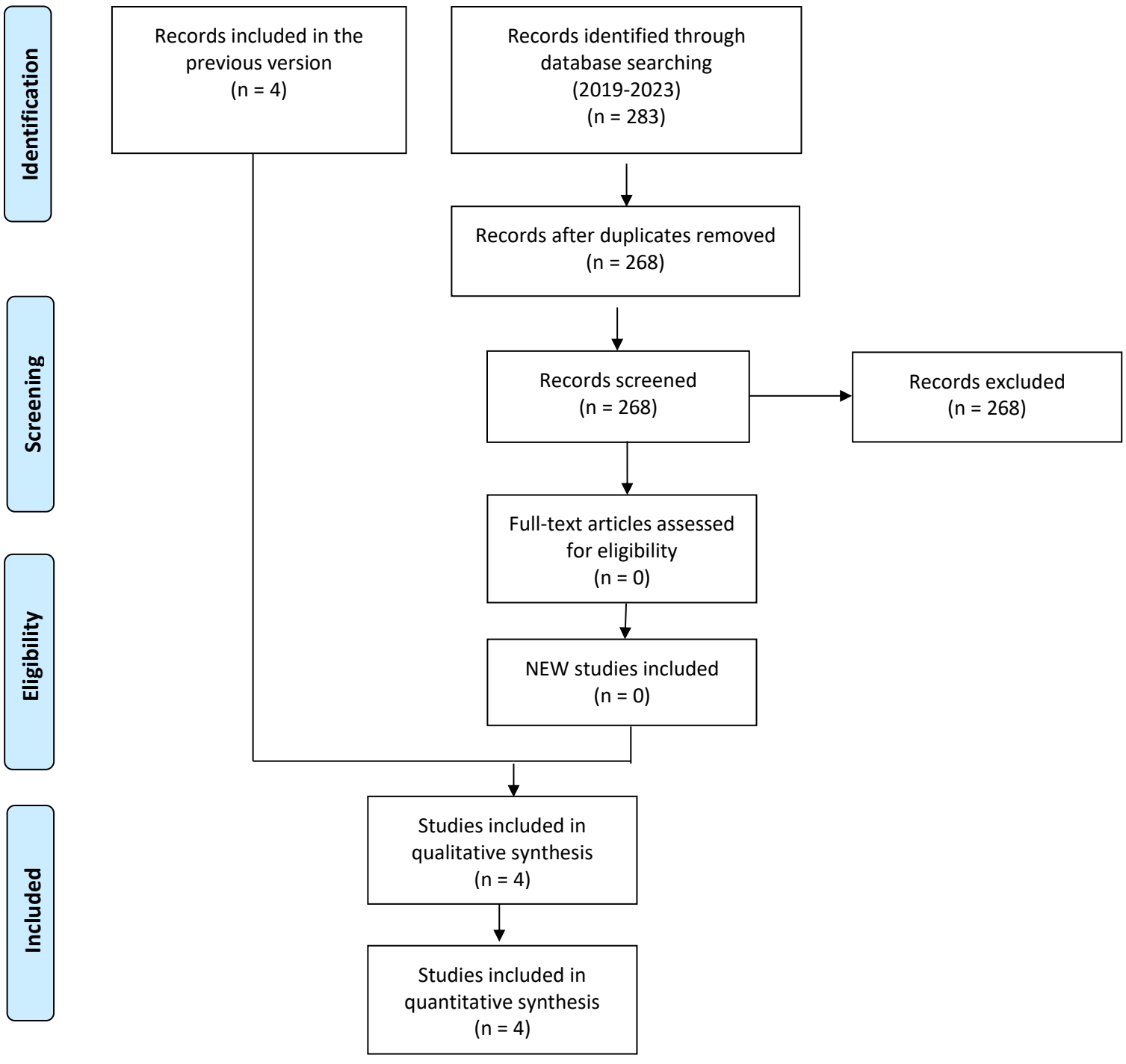
PRISMA 2009 Flow Diagram Q43 GRADE: Nei pazienti affetti da tumore del polmone a piccole cellule in stadio esteso, un trattamento di prima linea a base di platino, etoposide e durvalumab, seguito da una terapia di mantenimento con durvalumab, in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, è raccomandato rispetto a una chemioterapia a base di platino?



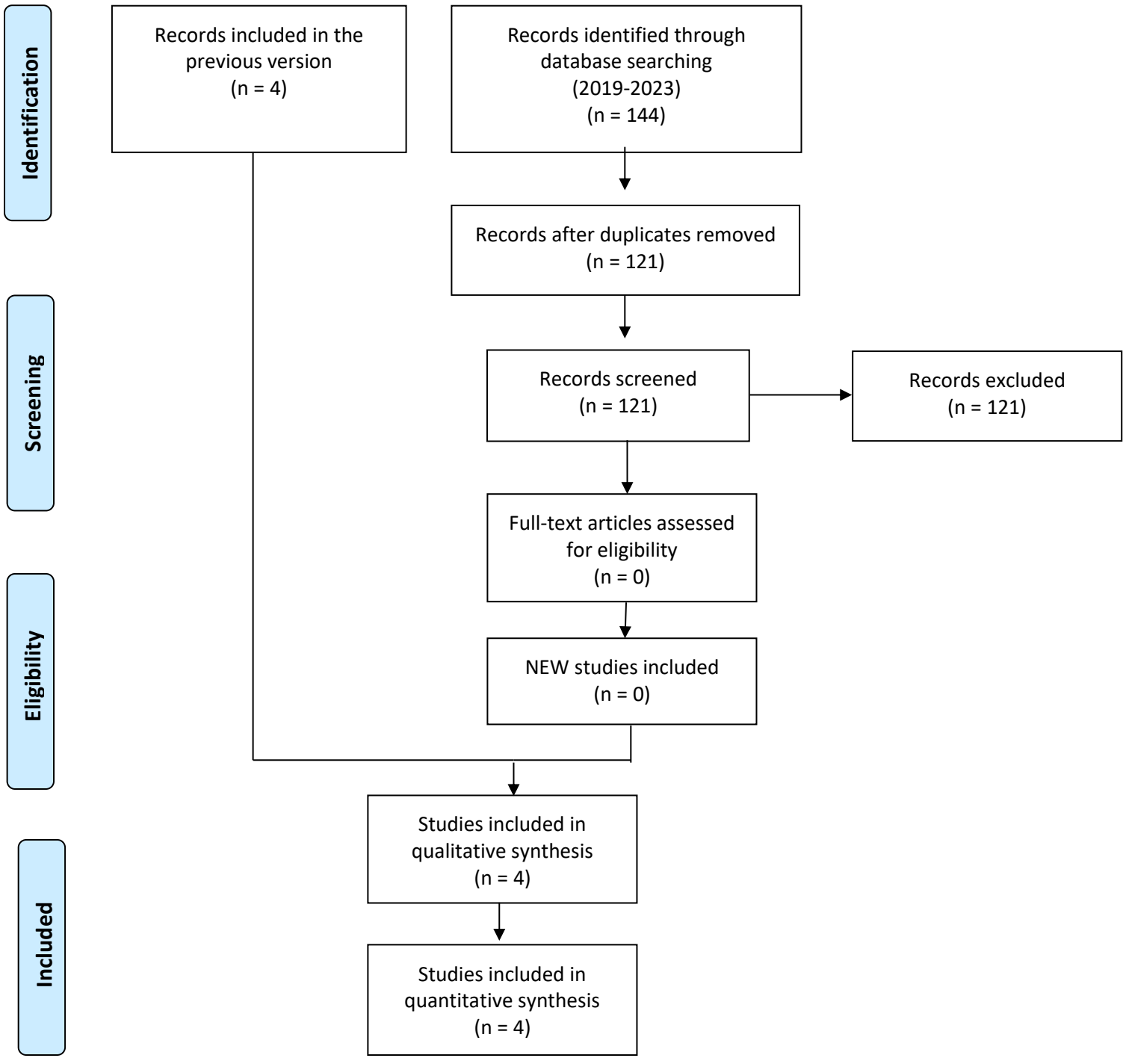
PRISMA 2009 Flow Diagram Q44: Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa e controindicazione all'immunoterapia, un trattamento sistemico di prima linea con platino/etoposide è raccomandabile?



PRISMA 2009 Flow Diagram Q45 GRADE: Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa e in risposta dopo chemioterapia, l'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) è raccomandata ?



PRISMA 2009 Flow Diagram Q46: Nei pazienti affetti da SCLC in progressione a una prima linea di chemioterapia, un trattamento con topotecan è raccomandabile?



Appendice 3: Manuale metodologico AIOM 2021

LINEE GUIDA AIOM 2021.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM

24 giugno 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE 608
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET 608
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM 608
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA 608
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG 608
C. METODOLOGIA 609
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI 613
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE 613
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO 613
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM 613
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE 613
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI 614
4. BIBLIOGRAFIA 616
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM 617
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE 617
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA 617
2.1. Formulazione del Quesito Clinico 617
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche 618
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche 618
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso 618
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015 619
2.3.2.1. Considerazioni sulla "estrapolazione delle evidenze" 621
Qualità dell'evidenza (GRADE) 621
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni 624
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD) 624
3. Raccomandazioni cliniche 624
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche 625
3.2. GRADE-Adolopment 627
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA 627
5. CRITICAL APPRAISAL 627
6. Voci bibliografiche 630

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse 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.
È 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 40 e la maggior parte è 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 alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una 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 2015-2019, 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 diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ 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*)

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:
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 una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, 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 75% 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 mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un "good practice statement" solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
  - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all'attuale situazione dell'assistenza sanitaria;
  - la ricerca e la sintesi dell'evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
  - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenza delle raccomandazioni fornite, l'implementazione di tali "good practice statement" avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
  - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali)
- 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**
Forte a favore	"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**)
Condizionata a favore	"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**)
Condizionata a sfavore	"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**)
Forte a sfavore	"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**)

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 Intercollegate 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.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione "forte" a fronte di una certezza delle prove "bassa" o "molto bassa" e sono di seguito riportate nella tabella 2.

Tabella 2. Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

Situazione	***Certezza nelle prove***		***Benefici vs danni***	***Giudizi su valori e preferenze***	***Considerazioni sulle risorse***	***Tipo di raccomandazione***
	Benefici	***Danni***				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L’intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l’intervento	Raccomandazione forte a favore dell’intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l’intervento	Raccomandazione forte contro l’intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell’altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai benefici che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell’evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell’altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell’altra (certezza: bassa)	Importanza nell’evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell’evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all’intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l’intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

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.
Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.
Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".
Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

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 MPE 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

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà "Nessun conflitto dichiarato". Vedi "Come leggere le raccomandazioni" all'inizio di ogni singola LG.

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.
È 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.

È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate 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.

Figura 1. 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 perfettibili.
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 3. 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, ecc.) 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, ecc.) della LG chiaramente esplicitati	√		Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√		Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√		
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	
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) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√		
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	√		
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	√		Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
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 4. 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, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	√	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, ecc.) inclusa	√[&]	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) della LG chiaramente esplicitati	√	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 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. Physycians' 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 May24; 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.

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo

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 Intercollegate 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 (membri del panel di esperti - MPE) 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 MPE, 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 nella **Tab. 1**.

Rating **(mediana del voto)**	**Importanza**	**Incluso in**
7 8 9	*outcome* importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	*outcome* importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	*outcome* 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 MPE 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 viene esplicitata, disponibile (in appendice) 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, 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, ecc.) (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

È 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 vecchi (con valutazione SIGN), 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, ecc. 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 (ad 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 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.

---

[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.

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.

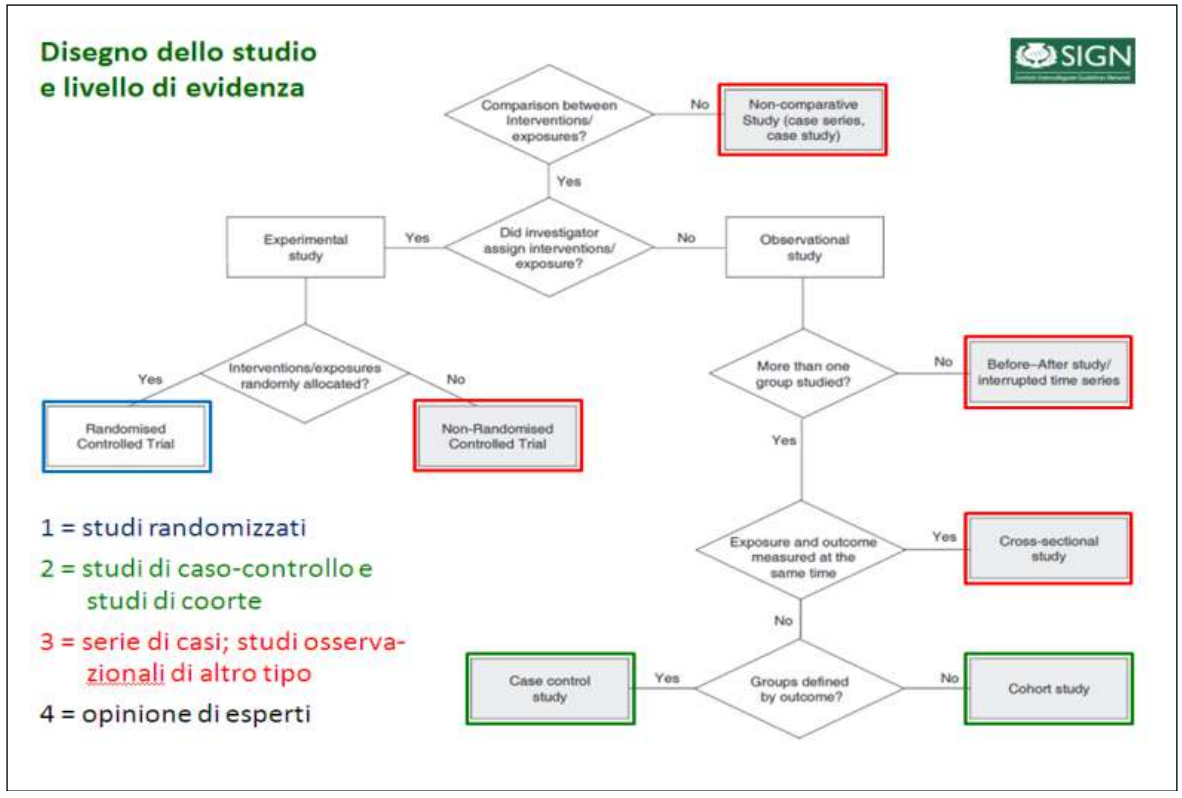


Fig. 1

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 *oppure*
	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, ecc.
d. differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
e. differenze di etnia
f. ecc.

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].

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

[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.

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).
Nella **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 nella **Tab. 5**.

Tab. 4: Criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

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")	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 (*directness*) 4. Imprecisione o dati insufficienti (*sparse data*) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (*publication* e *reporting bias*) (-1 o -2 livelli)
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	1. Associazione intervento-*outcome* 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-*outcome* 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)

Tab. 5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello certezza	**Significato**	**Conseguenza**
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

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]

2.3.3. 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.

2.3.4. 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 cliniche[4]

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)**:

[4] A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave.

Tab. 6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a Favore	"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 tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a Favore	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) 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
Condizionata a Sfavore	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) l'intervento xxx **non dovrebbe** essere preso in considerazione come opzione terapeutica	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)
Forte a Sfavore	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) 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 "condizionata".
  - le raccomandazioni "condizionate" sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c'è ancora una non trascurabile incertezza.
  - una raccomandazione "condizionata" 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 condizionata, 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)**.

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 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. 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]	**Condizionata a favore**

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.	Forte a favore

Tab. 9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

QUESITO xx: …….
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: *Sono state rilevate le seguenti limitazioni:* *Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:*
Implicazioni per le ricerche future:
Certezza delle prove La certezza delle prove è stata giudicata ……. per i seguenti motivi:
Certezza globale delle prove: …….
COI:

[5] A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione.

3.2. GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda https://snlg.iss.it/?p=176) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLOPMENT http://www.gradeworkinggroup.org) "Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework."

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 ≥70% dello strumento AGREE II e un punteggio ≥0% nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati nelle **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	
È 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?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
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.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.	
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.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	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.
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	
QUALITA' STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?	
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	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.
SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot...)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in 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	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I^2), o nel testo (analisi

eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	per sottogruppi, analisi di sensitività, 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	
Adeguata 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 confondi mento 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 at 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.)
È 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 metastaticrenalcell 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.

Appendice 4: Commenti dei revisori esterni

I revisori, dopo aver ricevuto il testo redatto dai membri del panel, hanno proposto modifiche al testo che sono state condivise con il panel degli estensori. Tutti i revisori hanno condiviso le raccomandazioni proposte dai membri del panel, senza apportare specifiche modifiche.

Appendice 5: Conflitti di interesse