



Linee guida NEOPLASIE DEL POLMONE

Edizione 2019
Aggiornata a ottobre 2019

In collaborazione con



AIPO
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGI
OSPEDALIERI



Associazione Italiana
Radioterapia e Oncologia clinica



SIAPEC - IAP

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



Società Italiana di Chirurgia Toracica



**SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA**



Società Italiana di
Radiologia Medica
e Interventistica



Coordinatore	Silvia Novello	Dipartimento di Oncologia – Università di Torino – AOU San Luigi Gonzaga - Orbassano (TO)
Segretario	Francesco Passiglia	Dipartimento di Oncologia – Università di Torino – AOU San Luigi Gonzaga - Orbassano (TO)
Estensori	Luca Bertolaccini	Chirurgia Toracica – Istituto Europeo di Oncologia – Milano
	Marzia Del Re	Unità di Farmacologia e Farmaogenetica – Università di Pisa
	Francesco Facchinetti	INSERM U981–Gustave Roussy Cancer Campus–Villejuif, France
	Roberto Ferrara	Oncologia Medica - Istituto Nazionale dei Tumori - Milano
	Tindara Franchina	Dipartimento di Patologia Umana – Università di Messina
	Umberto Malapelle	Dipartimento di Sanità Pubblica – Università Federico II di Napoli
	Jessica Menis	Dipartimento di Chirurgia, Oncologia e Gastroenterologia – Università di Padova - Istituto Oncologico Veneto IRCCS
	Antonio Passaro	Oncologia Medica – Istituto Europeo di Oncologia – Milano
	Sara Pilotto	Oncologia Medica – Università di Verona
	Sara Ramella	Radioterapia Oncologia – Policlinico Universitario Campus Bio-Medico-Roma
	Giulio Rossi	Anatomia Patologica – AUSL Romagna - Ravenna/Rimini
	Rocco Trisolini	Pneumologia interventistica – AOU Policlinico S. Orsola Malpighi – Bologna

Revisori	Editta Baldini		Oncologia Medica – AOU S.Luca - Lucca
	Federico Cappuzzo		Oncologia Medica – AUSL Romagna – Ravenna
	Lucio Crinò		Oncologia Medica –Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) – IRCCS
	Roberto Crisci	SICT	Chirurgia Toracica – Università di L’Aquila
	Angelo Delmonte		Oncologia Medica –Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) – IRCCS
	Katia Ferrari	AIPO	GOM- Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi – Firenze
	Stefano Gasparini	AIPO	Pneumologia – AOU Ospedali Riuniti – Ancona
	Franck Lohr	AIRO	Radioterapia – Università di Modena
	Antonio Marchetti	SIAPEC	Anatomia Patologica – Università di Chieti
	Erino A. Rendina	SICT	Chirurgia Toracica-AOU S. Andrea-Università di Roma
	Umberto Ricardi		Radioterapia - Dipartimento di Oncologia – Università di Torino
	Antonio Rossi		Oncologia Medica – IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza – San Giovanni Rotondo (FG)
	Vieri Scotti	AIRO	Radioterapia-AOU Careggi-Università di Firenze
	Anna Rita Larici	SIRM	Radiodiagnostica e Radioterapia – Policlinico A. Gemelli e Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma
	Rita Reggiani		Infermiera AO Ordine Mauriziano – Torino
	Giuseppina Martinazzo		Paziente – Associazione Ravi Onlus – Torino
	Mirella Venturi		Paziente – Associazione Priamo - Brescia

Come leggere le raccomandazioni *

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

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

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

(1) Qualità globale delle evidenze: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

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

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

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

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

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

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

CONFLITTO DI INTERESSE

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

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

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

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

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

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

Indice

1. Figure.....	9
2. Dati epidemiologici	14
2.1 Incidenza	14
2.2 Mortalità.....	14
2.3 Sopravvivenza	14
2.4 Prevalenza	14
2.5 Andamenti Temporalì	15
3. Aspetti correlati alla prevenzione	15
3.1 Fattori di rischio	15
3.2 Prevenzione Primaria	16
3.3 Prevenzione secondaria	17
4. Inquadramento diagnostico, stadiazione e classificazione TNM.....	18
4.1 Inquadramento biologico-classificativo	18
4.1.1 <i>Carcinomi invasivi</i>	19
4.1.2 <i>Patologia Molecolare Predittiva</i>	21
4.2 Iter diagnostico/stadiativo conseguente al dubbio di neoplasia	25
4.3 Tipizzazione della malattia.....	27
4.4 Stadiazione del parametro N	28
4.5 Classificazione TNM.....	29
5. Trattamento della malattia in stadio precoce.....	31
5.1 Terapia chirurgica	31
5.1.1 <i>Principi generali</i>	31
5.1.2 <i>Operabilità funzionale</i>	32
5.1.3 <i>Opzioni chirurgiche</i>	33
5.2 Radioterapia	34
5.3 Terapia adiuvante post-chirurgica.....	35
5.3.1 <i>Chemioterapia adiuvante</i>	35
5.3.2 <i>Radioterapia adiuvante</i>	39
6. Follow-up dopo terapia primaria.....	40
6.1 Imaging.....	40
6.2 Survivorship care.....	41
6.3 Durata del follow-up	42
6.4 Organizzazione.....	42

7. Trattamento della malattia localmente avanzata	43
7.1 Malattia localmente avanzata resecabile	43
7.1.1 <i>Terapia chirurgica</i>	43
7.1.2 <i>Chemioterapia neoadiuvante</i>	44
7.1.3 <i>Chemio-radioterapia neoadiuvante</i>	45
7.1.4 <i>Radioterapia post-operatoria</i>	45
7.1.5 <i>Tumori infiltranti la parete toracica</i>	46
7.1.6 <i>Tumore di Pancoast</i>	46
7.1.7 <i>Tumori infiltranti i bronchi principali e i vasi polmonari</i>	46
7.2 Malattia localmente avanzata non resecabile	46
8. Trattamento della malattia avanzata	51
8.1 Malattia oncogene-addicted	51
8.1.1 <i>Trattamento della malattia EGFR-mutata</i>	51
8.1.2 <i>Trattamento della malattia ALK-riarrangiata</i>	58
8.1.3 <i>Trattamento della malattia ROS1-riarrangiata</i>	63
8.1.4 <i>Trattamento delle malattie con altri driver molecolari</i>	64
8.2 Malattia non-oncogene-addicted	64
8.2.1 <i>Trattamento di prima linea: Immunoterapia</i>	65
8.2.2 <i>Trattamento di prima linea: Chemioterapia</i>	68
8.2.3 <i>Linee successive di trattamento</i>	70
8.2.4 <i>Pazienti anziani e Performance status 2</i>	75
9. Small cell lung cancer (SCLC).....	77
9.1 Trattamento della malattia in stadio limitato.....	77
9.2 Trattamento della malattia in stadio esteso	80
10. Le cure simultanee nel paziente affetto da tumore del polmone	85
Bibliografia.....	87

Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile

Appendice 2: Strategie di ricerca e Flow di selezione degli studi

1. Figure

Figura 1: Diagnosi e stadiazione

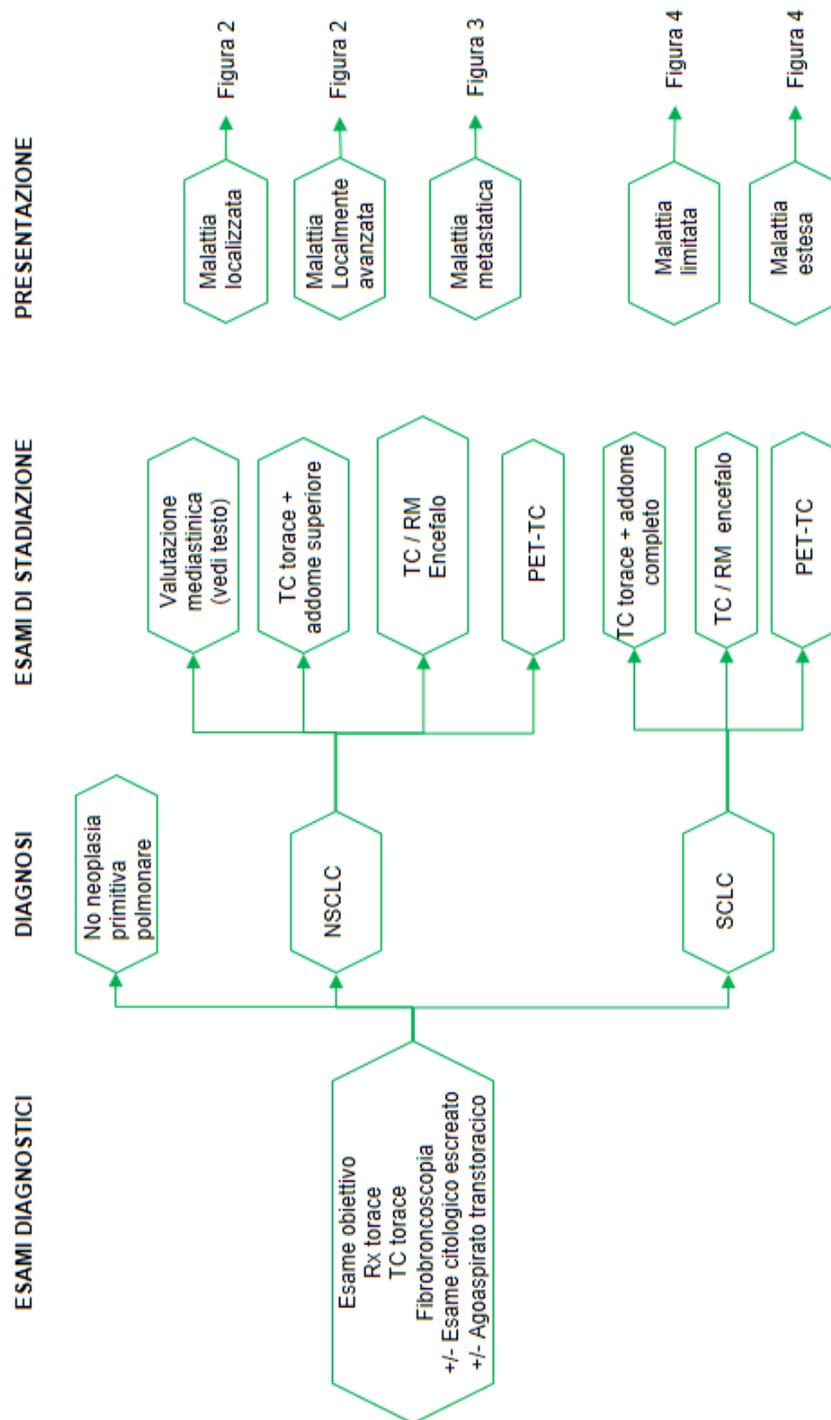


Figura 2: NSCLC: malattia non metastatica

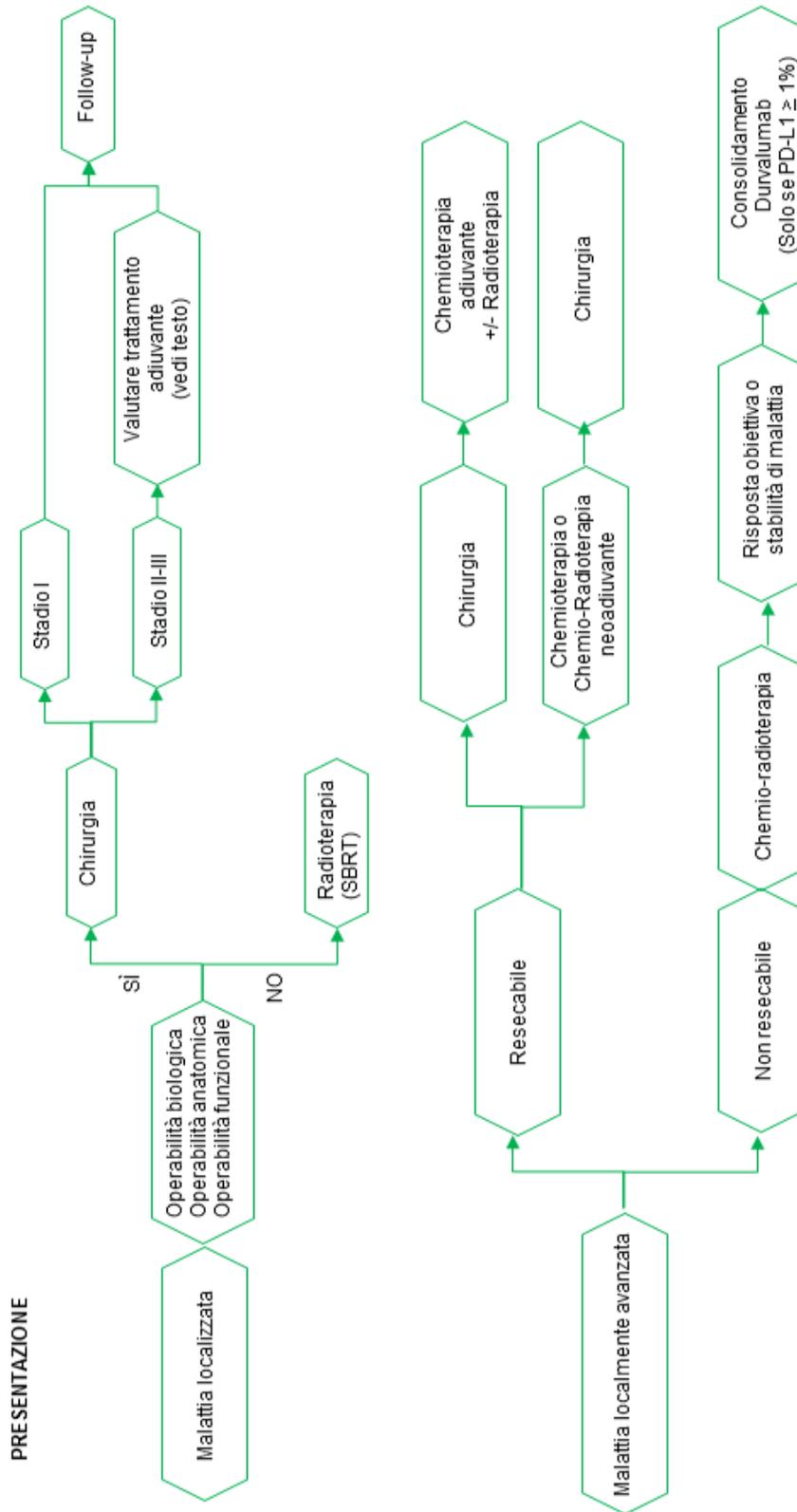
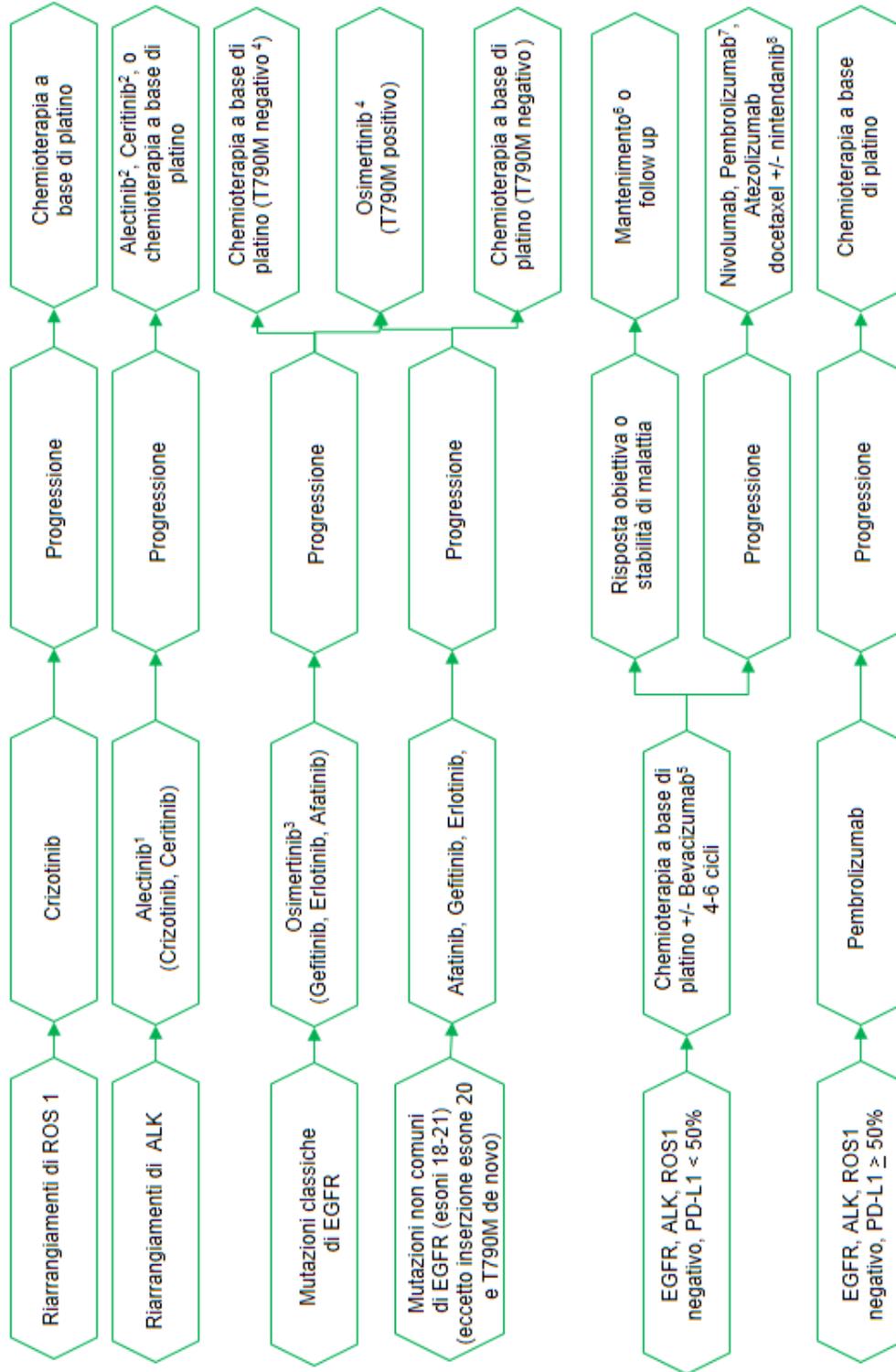


Figura 3: NSCLC: malattia metastatica



1. Alectinib è risultato superiore a Crizotinib in un confronto randomizzato diretto
 2. In pazienti in progressione a Crizotinib
 3. Osimeritinib è risultato superiore a Gefitinib/Erlotinib in un confronto diretto
 4. In pazienti in progressione a Gefitinib, Erlotinib, o Afatinib
 5. Solo nell'istologia non squamosa; il trattamento con Bevacizumab può essere mantenuto fino a progressione
 6. Mantenimento con Pemetrexed, solo nell'istologia non squamosa
 7. Solo se PD-L1 ≥ 1%
 8. Solo nei pazienti con istologia adenocarcinomatosa, soprattutto in caso di progressione di malattia entro 9 mesi dall'inizio della terapia di I linea.

Figura 4: SCLC

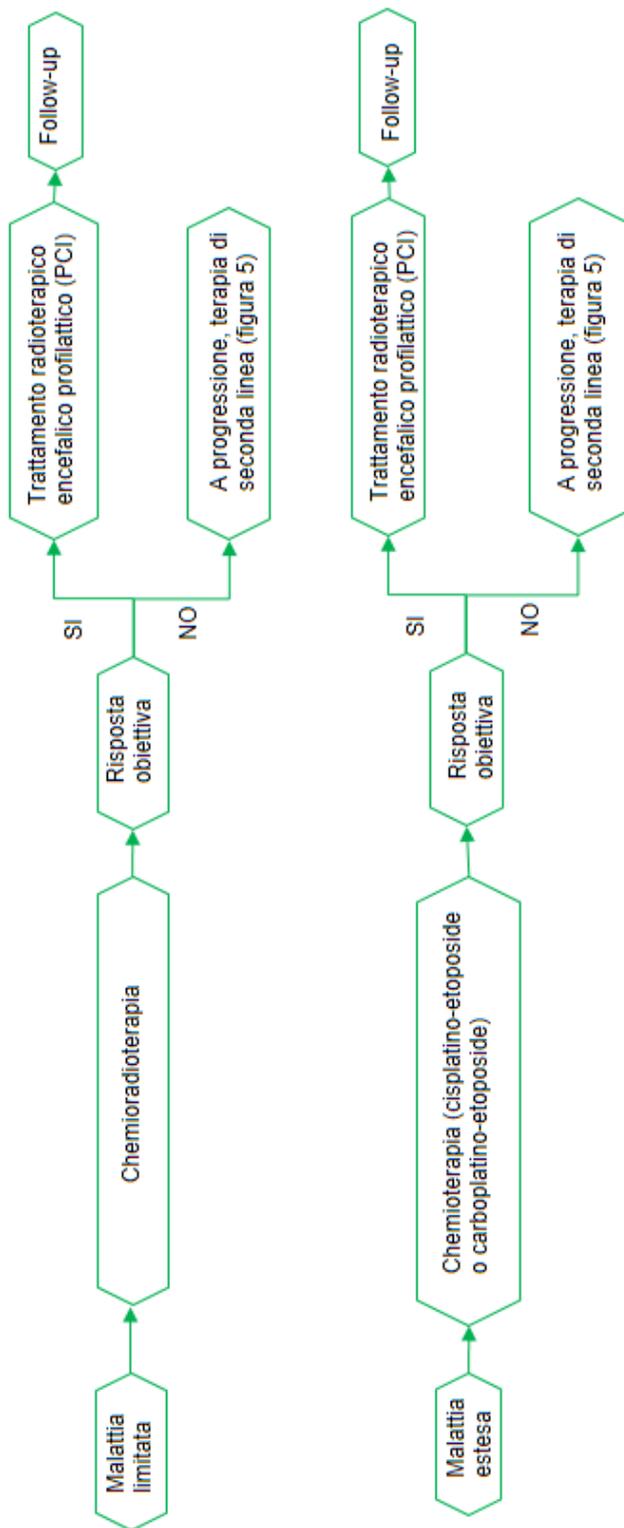
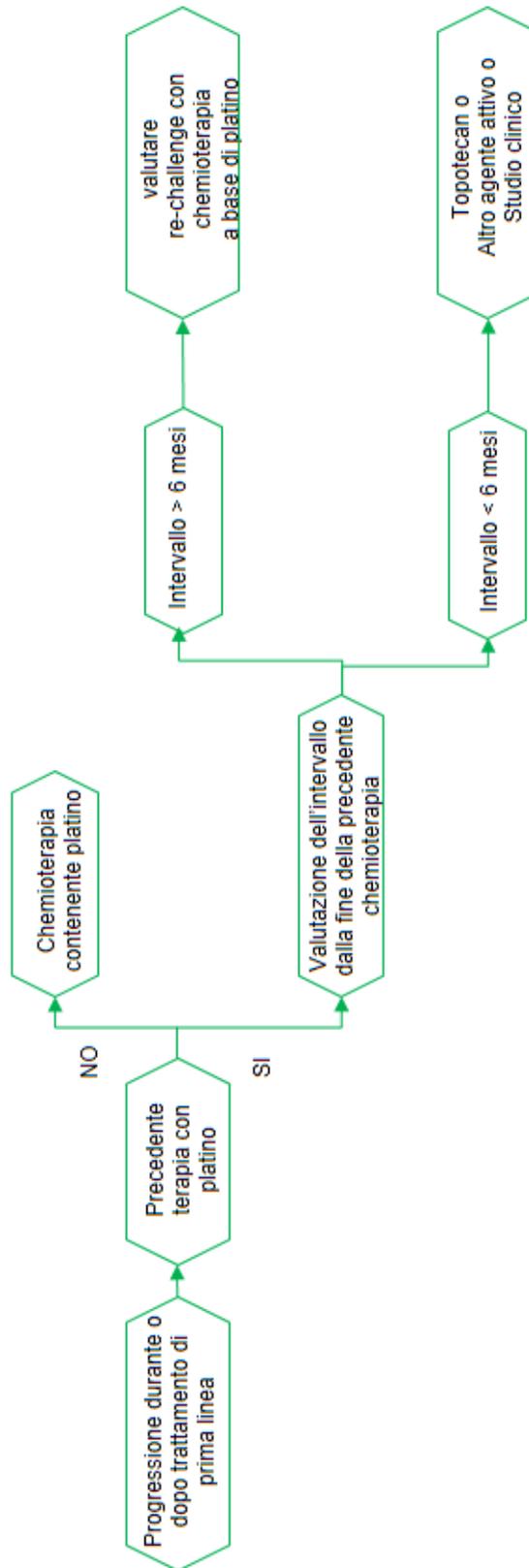


Figura 5: SCLC seconda linea



2. Dati epidemiologici

(Fonte: I numeri del cancro in Italia 2019. AIOM-AIRTUM)

2.1 Incidenza

Nel 2019 in Italia sono stati stimati 42.500 nuovi casi di tumore del polmone (29.500 negli uomini e 13.000 nelle donne): è la seconda neoplasia più frequente negli uomini (15%) e la terza nelle donne (12%). La possibilità di sviluppare un tumore del polmone nell'arco della vita è pari a 1:11 negli uomini e 1:39 nelle donne.

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

Gli uomini presentano valori più elevati nelle regioni del nord (107 casi X 100.000 abitanti); al centro i casi sono 100 X 100.000 e al sud 103 X 100.000. Rispetto alle regioni del nord, gli uomini presentano valori di incidenza più bassi al centro (-7%) e al sud (-3%). Nelle donne i tassi sono pari a 35, 30 e 22 X 100.000, rispettivamente nelle regioni del nord, centro e sud. Rispetto alle regioni del nord, al centro si registra un tasso pari al -13% e al sud -37%.

I casi con conferma citoistologica costituiscono circa tre quarti della casistica (dati riferiti agli anni 2010-2014): di questi il 40% è rappresentato da adenocarcinomi (34% tra gli uomini e 50% tra le donne), il 21% da carcinomi squamosi (25% tra gli uomini e 12% tra le donne), il 12% da tumori a piccole cellule, il 2% da tumori a grandi cellule, la quota restante da altre e non specificate morfologie.

2.2 Mortalità

Nel 2016 sono state registrati in Italia oltre 33.800 decessi per tumore del polmone, 24.000 negli uomini e quasi 10.000 nelle donne. Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di morte negli uomini (27%) e la terza nelle donne (11%).

Per quanto riguarda l'età, la mortalità per polmone rappresenta la prima causa in tutte le fasce di età negli uomini: 15% nei giovani, 31% negli adulti e 27% negli anziani. Nelle donne rappresenta la seconda causa dopo la mammella fino a 69 anni (9% nelle giovani e 15% nelle adulte) mentre nelle anziane è la terza causa (11%) dopo mammella e colon-retto.

Negli uomini la mortalità è -7% al centro, rispetto alle regioni del nord e + 1% al sud. Nelle donne invece è -15% al centro e -31% al sud.

2.3 Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del polmone in Italia è pari al 16%, condizionata negativamente dalla grande proporzione di pazienti diagnosticati in stadio avanzato. La sopravvivenza a 10 anni dei pazienti con tumore del polmone in Italia è pari al 12% (11% tra gli uomini e 15% tra le donne).

Si registrano, seppur lievi, miglioramenti rispetto agli anni passati: negli uomini la sopravvivenza è passata dal 10% nel periodo 1990-94 al 15% nel 2005-09; nelle donne, negli stessi anni, è passata dall'11% al 19%.

Complessivamente il dato peggiora con l'età passando dal 29% nei giovani (14-44 anni) all'8% negli anziani (75+).

2.4 Prevalenza

Nel 2019 in Italia sono state stimate oltre 107.000 persone vive con una pregressa diagnosi di tumore del polmone (70.000 uomini e 37.000 donne). Il 38% delle persone ha sviluppato la neoplasia da meno di 2 anni, il 37% da 2-10 anni mentre solo il 24% delle persone vive ha sperimentato la malattia da oltre 10 anni.

2.5 Andamenti Temporal

Il tumore del polmone mostra un trend in calo negli uomini (-1,6%), più evidente nella fascia 70+ ed in aumento nelle donne (+2,2%), soprattutto nelle adulte e nelle anziane.

Negli uomini il calo più evidente si osserva nelle regioni del Nord-ovest (-1,8%), del Nord-est (negli ultimi anni -3,4%) e nelle regioni del Centro (-1,3%); anche al Sud i valori sono in diminuzione, eccetto che in Calabria. Nelle donne il tumore del polmone mostra un trend in crescita in pressoché tutte le regioni italiane con valori significativi per Umbria (+3,2% annuo), Sicilia (+3,1%), Alto Adige (+2,9%), Lombardia (+2,6%), Sardegna (+2,2%) e Piemonte (+1,5%).

Gli andamenti temporali per morfologia riflettono gli andamenti del principale fattore di rischio (il fumo di sigaretta) in funzione di determinanti sociali e di genere. Negli uomini sono in aumento gli adenocarcinomi (+4,4% annuo) mentre sono in calo le forme squamose (-2,6% per anno). Nelle donne aumentano gli adenocarcinomi (+7% annuo) e sono costanti i tumori squamocellulari (+1,5% ns).

3. Aspetti correlati alla prevenzione

3.1 Fattori di rischio

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

Il rischio relativo di sviluppare un tumore polmonare è in stretta relazione con alcuni fattori fra cui: il numero di sigarette fumate al giorno, la durata (in anni) dell'abitudine al fumo e il contenuto di catrame delle sigarette [2]. Il rischio relativo dei fumatori (considerati *in toto*) rispetto ai non fumatori è pari a 14, mentre quello dei forti fumatori (oltre le 20 sigarette al giorno) è pari a 20. Per coloro che smettono di fumare, il rischio si riduce progressivamente nel corso dei 10-15 anni successivi, con un vantaggio significativo in termini di anni di vita guadagnati per chi smette di fumare prima dei 40 anni [3]. Studi collaborativi europei e metanalisi evidenziano per i fumatori passivi un aumento del rischio di sviluppare un tumore polmonare compreso tra il 20% ed il 50%, rispetto ai non fumatori [4, 5].

Un'indagine demoscopica relativa all'abitudine al fumo degli italiani effettuata da Doxa per l'anno 2019 su incarico dell'Istituto Superiore di Sanità e in collaborazione con l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri [6], ha evidenziato un lieve decremento nel numero di fumatori in Italia, che attualmente rappresenta il 22% dell'intera popolazione (28% uomini, 16,5% donne), rispetto al 23,3% nel 2018 (27,7% uomini, 19,2% donne). Esiste una variabilità nella percentuale di soggetti fumatori nelle diverse aree geografiche del Paese (Nord: 28% uomini, 14% donne; Centro: 23,9% uomini, 12,1% donne; Sud: 30,2% uomini, 22,4% donne). L'età media dei soggetti fumatori è di 45,3 anni, ma più del 70% di questi dichiara di avere iniziato a fumare tra i 15 e i 20 anni, per lo più influenzato da amici/compagni di scuola. La crescente diffusione dell'abitudine al fumo di sigaretta fra gli adolescenti di età compresa fra i 14 e i 17 anni rappresenta un preoccupante problema nel nostro Paese, dove è stata registrata una percentuale di "baby-fumatori" pari all'11% (circa 254.000 giovani) nel 2018 [7], che risulta una delle più elevate in Europa. Parallelamente a un lieve e costante decremento nel numero di sigarette vendute negli ultimi anni (-2,7% dal 2017 al 2018) è stato osservato un crescente consumo delle sigarette fatte a mano, più diffuso nei soggetti di sesso maschile, in età giovanile, e nelle regioni del Sud Italia.

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

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

L'esposizione al particolato fine e all'inquinamento atmosferico è stata classificata dalla IARC (International Agency for the Research on Cancer) come cancerogena per l'uomo. Lo studio AHSMOG-2 ha valutato l'associazione fra polveri sottili (PM_{2.5}) e tumore polmonare in soggetti non-fumatori, identificando un aumento del rischio di insorgenza di tumore al polmone pari al 22% per ogni aumento di 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ di PM_{2.5} nell'ambiente [8]. Nell'analogo studio "ESCAPE" è stato evidenziato un aumento del 55% del rischio di insorgenza di adenocarcinomi polmonari, istotipo più frequente nei non-fumatori [9]. Un ruolo marginale della predisposizione genetica, ed in particolare dei polimorfismi genici, è stato evidenziato negli ultimi anni, anche se nell'eziologia del tumore al polmone rimane preponderante il peso dei fattori ambientali [10].

3.2 Prevenzione Primaria

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

Secondo la stessa indagine demoscopica effettuata da DOXA già sopra citata [6], in Italia gli utilizzatori abituali e occasionali di sigarette elettroniche (e-cig) sono circa 900.000, di cui l'80% è rappresentato da consumatori che fumano contemporaneamente sigarette tradizionali ed e-cig, in particolare quelle contenenti nicotina. Sebbene le e-cig siano state ideate come dispositivi finalizzati al rimpiazzo di nicotina, solo il 26% di soggetti fumatori e/o ex-fumatori ritiene che l'uso di e-cig sia utile per smettere di fumare. Non va inoltre trascurato l'aumentato rischio di tossicità e patologie respiratorie correlato all'inalazione di vapori riscaldati generati dalle e-cig, attualmente oggetto di approfondimento da parte dell'autorità regolatoria americana (Food and Drug Administration, FDA). Le evidenze scientifiche sull'argomento rimangono carenti. Una recente Cochrane review ha analizzato 2 studi randomizzati (N=662), che confrontavano e-cig a base di nicotina vs placebo e-cig (senza nicotina) in soggetti fumatori, evidenziando una significativa riduzione dell'abitudine tabagica in favore dell'uso di e-cig a base di nicotina (astensione 9% vs 4%; rischio relativo 2.29 (95%CI: 1.05 to 4.96). Tuttavia, gli studi valutati includevano pochi pazienti e utilizzavano dispositivi ad oggi non più disponibili sul mercato, perché superati da quelli di nuova generazione. Per quanto riguarda i profili di tollerabilità, sono stati valutati 14 studi (4 randomizzati e 10 osservazionali, N= 1722), i quali non hanno riportato eventi avversi di grado maggiore, sia in soggetti che facevano consumo esclusivo di e-cig, sia in coloro che associavano un consumo di sigarette tradizionali. Molti di questi studi sono stati condotti in regime non controllato, includendo pochi soggetti, e con un breve follow-up, che non consente di stimare il profilo di tollerabilità a lungo termine di questi dispositivi [12]. Gli autori definiscono pertanto la qualità di evidenze disponibili di "basso grado", il che non permette ad oggi di trarre conclusioni definitive in merito all'efficacia e alla sicurezza a lungo termine di questi devices, specie quando utilizzati in associazione alle sigarette tradizionali. Recentemente, uno studio randomizzato di fase 3 condotto su 886 pazienti arruolati nel Regno Unito, ha evidenziato come l'uso di e-cig sia più efficace dei dispositivi a base di nicotina nell'interruzione dell'abitudine tabagica, con una percentuale di astinenza da fumo ad 1 anno pari al 18% *versus* 9.9% nei due bracci, rispettivamente (relative risk, 1.83; 95% confidence interval [CI], 1.30 to 2.58; P<0.001). Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, l'irritazione della mucosa orale è stata più frequentemente osservata nel braccio e-cig (65.3%, vs. 51.2%), mentre la nausea era più frequente nel braccio controllo (37.9%, vs. 31.3%). L'impossibilità a mantenere una randomizzazione in cieco e il follow-up limitato dello studio riducono, anche in questo caso, l'attendibilità dei risultati riportati [12]. Tra i dispositivi elettronici più recenti vi sono le sigarette con riscaldamento del tabacco. Tra questi iQOS, ha

recentemente ottenuto l'approvazione di vendita negli Stati Uniti da parte di FDA, sulla base di studi promossi dalle aziende produttrici, che dimostrano una quantità di sostanze chimiche tossiche derivate dalla combustione nettamente inferiori rispetto alle sigarette normali. Tuttavia, uno studio indipendente ha recentemente evidenziato come questo tipo di sigaretta contenga lo stesso contenuto di nicotina, e, sebbene a concentrazioni inferiori, gli stessi composti volatili (idrocarburi policiclici aromatici, nitrosamine, anidride carbonica) presenti nelle sigarette classiche [14]. Non sono ad oggi disponibili studi che dimostrino che l'uso di tali devices riduca il livello di assuefazione al fumo di sigaretta, né tantomeno il rischio di tumore polmonare rispetto alle sigarette classiche.

Un contributo fondamentale alla prevenzione primaria nel nostro Paese deriva dalle molteplici attività e campagne di sensibilizzazione condotte e coordinate dal Ministero della Salute, dalle società scientifiche, dalle associazioni dei pazienti e dai medici di medicina generale operanti sul territorio. Ulteriori provvedimenti ed iniziative sono comunque necessari ed 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.

3.3 Prevenzione secondaria

Nonostante i progressi fatti nel trattamento del tumore polmonare negli ultimi decenni, la sopravvivenza globale rimane ancora bassa, principalmente a causa del ritardo nella diagnosi di questa neoplasia, che avviene spesso in stadio avanzato. 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]. Questo studio ha favorito l'introduzione di raccomandazioni per l'implementazione dello screening annuale con TC torace a bassa dose da parte della Task Force di prevenzione negli Stati Uniti e del National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

In Europa, sono stati completati, e sono tutt'ora in corso, molti studi dedicati allo screening del tumore polmonare, tra cui MILD [16], ITALUNG [17], DANTE [18], DLCST [19], COSMOS [20], NELSON [21], LUSI [22], e UKLS [23]. Di questi, lo studio NELSON [24] ha confermato il beneficio dello screening periodico con LDCT rispetto alla sola osservazione in una popolazione di soggetti analoga a quella dello studio NLST, con una riduzione della mortalità pari al 26% nel sesso maschile e al 39% nel sesso femminile. Una ulteriore conferma del beneficio dello screening in soggetti fumatori ad alto rischio per tumore polmonare proviene dallo studio MILD, che ha recentemente dimostrato come l'esecuzione di una LDCT del torace, con frequenza annuale o biennale, per un periodo totale di 10 anni, si associ ad una riduzione della mortalità correlata al tumore polmonare a 10 anni pari al 39% rispetto alla sola osservazione. Gli altri studi finora pubblicati non riportano un impatto così significativo dello screening con TAC sulla mortalità correlata al tumore polmonare, ma questo è principalmente da correlarsi al fatto che per lo più non erano stati disegnati con tale specifico obiettivo.

I principali esperti coinvolti in questi studi hanno recentemente pubblicato un position paper su Lancet Oncology [25], nel quale hanno fornito un'argomentazione forte e condizionante sulla metodologia di screening con LDCT da utilizzare, con l'obiettivo di mantenere un elevato tasso di diagnosi precoci di tumore polmonare e ridurre il più possibile il numero di falsi positivi. Oltre al protocollo di acquisizione TC, la metodologia di analisi del nodulo polmonare è un fattore critico 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 del 2.6% nel *round* di base con un alto valore predittivo positivo di circa il 36%, valore che rientra nei criteri necessari per l'implementazione dello screening [26]. Per quanto riguarda la misurazione e la gestione dei noduli

polmonari, quasi tutte le società europee suggeriscono la valutazione volumetrica rispetto alle misurazioni manuali del diametro.

Solo per citare alcuni esempi della percezione del problema a livello europeo, negli ultimi anni, diverse società scientifiche europee hanno supportato l'implementazione dello screening del tumore polmonare mediante la pubblicazione di specifiche raccomandazioni, tra cui la European Respiratory Society (ERS), European Society of Radiology (ESR), European Society of Thoracic Surgeons (ESTS), European Alliance for Personalized Medicine (EAPM), European Society of Medical Oncology (ESMO) e Swiss University Hospitals. Inoltre, è stata pubblicata una dichiarazione di consenso per la rilevazione del tumore polmonare in Polonia e un protocollo congiunto per lo screening del tumore polmonare nei paesi del nord-Europa. Di recente, è stata pubblicata la dichiarazione di posizione dell'UE (EUPS), contenente raccomandazioni per la pianificazione dello screening del tumore polmonare.

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 [27]. Lo studio NELSON ha utilizzato un approccio diverso, con intervalli di screening che variano tra i cicli di screening (1 anno tra il basale e il secondo round di screening, 2 anni tra il secondo e il terzo round di screening e 2,5 anni tra il terzo e il quarto round di screening). Tuttavia, un intervallo di screening di 2,5 anni ha portato a un tasso di diagnosi di neoplasia superiore rispetto agli intervalli 1 e 2 anni, portando quindi alla conclusione che gli intervalli di screening LDCT non debbano superare i 2 anni.

Per completezza di informazione si segnala che una metanalisi pubblicata nel 2016 ha sottolineato i dati relativi al rischio di effetti collaterali correlati allo screening in termini di overdiagnosi e di complicanze associate agli esami di approfondimento dovuti a riscontro incidentale di nodulo polmonare, mentre in riferimento a qualità di vita e livelli di ansia non sono state evidenziate differenze significative [28].

Il quesito GRADE relativo allo screening per tumore polmonare mediante l'impiego di TC torace spirale a bassa dose annuale nei pazienti fumatori o ex-fumatori, è attualmente in corso di definizione e sarà pubblicato in occasione del prossimo aggiornamento online delle Linee Guida 2019.

4. Inquadramento diagnostico, stadiazione e classificazione TNM

4.1 Inquadramento biologico-classificativo

La classificazione istopatologica raccomandata per il tumore polmonare è quella della World Health Organization (WHO). Più del 95% dei carcinomi polmonari è riconducibile a quattro istotipi principali: carcinoma squamoso (CS), adenocarcinoma (ADC), carcinoma a grandi cellule (CGC) e carcinoma a piccole cellule o microcitoma [29, 30]. Nei paesi occidentali, la frequenza dell'ADC è in netto incremento (>50%), mentre CS e microcitoma sono in significativa riduzione [31]. Negli ultimi anni, la precisa definizione istologica dei carcinomi del polmone non-a piccole cellule (NSCLC, *Non-Small Cell Lung Cancer*) è divenuta critica per lo sviluppo di nuove terapie correlate con l'istotipo [32, 33]. La diagnosi può essere eseguita sulla base di un'attenta valutazione dei criteri morfologici convenzionali su ematossilina-eosina o colorazioni specifiche (es. May Grunwald Giemsa) per preparati citologici, ma la colorazione immunoistochimica (IHC) risulta fondamentale per la definizione del NSCLC scarsamente differenziato o non-altrimenti specificato (N.A.S.) [33, 34]. L'istotipo ADC è solitamente positivo per TTF-1 (Thyroid Transcription Factor-1), citocheratina 7 (CK7) e napsina; il CS esprime p63, p40, citocheratine ad alto peso molecolare (ad es. CK5/6) e desmocollina-3; cromogranina, sinaptofisina, CD56 sono i migliori marcatori per le neoplasie a differenziazione neuroendocrina del polmone come il microcitoma [35-38]. Va ricordato come anche la metodica IHC non sia impeccabile, per cui possono osservarsi immunofenotipi anomali (ad es. ADC positivi per p63 o CS positivo per CK7) [39]. Nella diagnosi differenziale tra ADC e CS, l'utilizzo della sola "coppia anticorpale" TTF-1 e p40 è attualmente il migliore approccio, anche nell'ottica di preservare il tessuto neoplastico per indagini molecolari predittive. In particolare, il pannello di anticorpi primari di immunoistochimica composto da TTF-1

(clone 8G7G3/1) e p40 è attualmente il migliore possibile, sia in senso di specificità/sensibilità diagnostica, sia in termini di ottimizzazione del materiale tumorale, che deve essere risparmiato per poter consentire di valutare tutti i biomarcatori predittivi necessari per la prima linea di terapia. Particolare attenzione è da riservare alla questione relativa all'introduzione dell'entità carcinoma neuroendocrino a grandi cellule ("large cell neuroendocrine carcinoma", LCNEC) nella più recente classificazione dell'OMS, che, senza porre criteri diagnostici chiari, ha portato gli anatomopatologi ad un utilizzo insensato dei marcatori neuroendocrini in molti casi di NSCLC poco differenziato, con un inevitabile incremento nell'incidenza di questa entità. In realtà, importanti studi molecolari hanno evidenziato come oltre il 50% dei casi inizialmente definiti LCNEC rappresentino forme poco differenziate di NSCLC (la maggior parte ad istotipo adenocarcinoma), con controversa espressione di qualche marcatore neuroendocrino molto sensibile e poco specifico (es. CD56). Pertanto, si raccomanda di non utilizzare marcatori troppo sensibili per differenziazione neuroendocrina (es. NSE, PGP9.5) e di utilizzare invece i migliori marcatori di differenziazione neuroendocrina (in particolare cromogranina e sinaptofisina) nel corretto contesto morfologico (presenza di indicazioni cito/istologiche a supporto della differenziazione neuroendocrina). Può essere inoltre utile eseguire indagini ad ampio spettro di biologia molecolare (es. NGS) per poter confermare o escludere un vero carcinoma neuroendocrino. Da notare che il LCNEC (morfologia ed espressione neuroendocrina, co-alterazione TP53 e Rb-1) incide tra 0.5-1% di tutte le neoplasie maligne del polmone [33, 38, 40, 41]. Le indagini di IHC, per la definizione dell'istotipo, possono essere applicate sia su campioni biotici fissati in formalina, che su preparati citologici [40-42]. Di grande utilità pratica è l'allestimento di cito-inclusi (cell-block) partendo da materiale citologico su versamento o materiale cito-aspirativo, soprattutto in considerazione della possibilità di analizzare tramite IHC alcuni dei biomarcatori predittivi di risposta alla terapia medica, come ad esempio il Programmed death-ligand 1 (PD – L1) [43-49]. In relazione a quanto analizzato, è sempre raccomandabile riuscire ad eseguire uno o più blocchetti in paraffina da citoincluso (cell-block) partendo da materiale citologico durante le procedure di agoaspirazione semplice/guidata (trans-bronchiale, trans-toracica, trans-esofagea) o nei versamenti (pleurici o extra-pleurici). L'allestimento del citoincluso, accanto a preparati citologici convenzionali strisciati, permette infatti di poter eseguire, con maggiore facilità ed attendibilità, le indagini molecolari in situ (immunoistochimica e di ibridazione in situ) a scopo diagnostico (es. TTF-1 e p40) e predittivo (es. ALK, ROS1, PD-L1) [40-42, 44, 47-50]. Va tuttavia precisato che il campione citologico allestito come striscio o in strato sottile, offre una qualità maggiore, rispetto al cell-block, soprattutto in termini di artefatti da fissazione e lunghezza dei frammenti di acidi nucleici. Per i pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato, data la necessità di valutare lo stato di espressione di PD-L1 e la possibilità di valutare le traslocazioni di ALK mediante l'impiego di anticorpi validati per l'uso su campioni fissati in formalina ed inclusi in paraffina, così come anche di effettuare uno screening in IHC per le alterazioni di ROS1, l'allestimento di un cell-block resta un passaggio fondamentale per i pazienti che non dispongano di un campione istologico (biopsia o resezione chirurgica) [29, 30, 44, 47, 50].

4.1.1 Carcinomi invasivi

- *Carcinoma squamoso o squamocellulare*: questo tumore interessa prevalentemente le regioni ilari. L'accertamento clinico è per lo più broncoscopico-bioptico, accompagnato da citologia da esfoliazione spontanea (espettorato) pre- e post-broncoscopia o per abrasione (spazzolato bronchiale). Il CS prevede 3 varianti: il tipo cheratinizzante, il tipo non-cheratinizzante e la forma basaliode [29, 30].
- *Adenocarcinoma*: è un tumore a prevalente sviluppo periferico, con frequente coinvolgimento pleurico e versamento neoplastico consensuale. In questo istotipo sono frequenti la diffusione linfonodale loco- regionale, quella intra-parenchimale ematica ed aerogena, nonché la precoce metastatizzazione a distanza. Di recente è stata proposta dalle maggiori società scientifiche internazionali (IASLC/ATS/ERS) una nuova classificazione di ADC, che considera, oltre all'ADC invasivo, anche lesioni preinvasive, come l'iperplasia adenomatosa atipica, l'ADC *in situ* mucinoso e

non mucinoso, in parte corrispondenti al carcinoma bronchiolo-alveolare (BAC) della precedente classificazione, e l'ADC minimamente invasivo (*minimally invasive adenocarcinoma*), caratterizzato da dimensioni ≤ 3 cm, crescita prevalentemente lepidica, ma con infiltrazione stromale < 5 mm. L'ADC invasivo comprende vari *patterns* appartenenti a 3 gruppi prognostici, quali pattern lepidico, di grado 1, pattern acinare e papillare, di grado 2, pattern micropapillare e solido, di grado 3. Negli ADC sono frequenti le varianti istologiche miste, per cui la diagnosi patologica viene formulata riportando le percentuali delle singole componenti. Il BAC è stato eliminato come istotipo. Esistono alcune varianti più rare di ADC invasivo: mucinoso (ex BAC mucinoso), colloide, enterico, fetale. Alcune di queste varianti possono perdere il TTF-1 e la napsina, acquisendo un fenotipo di tipo intestinale (ADC enterico e colloide sono frequentemente positivi per CDX2 e CK20, mentre l'ADC mucinoso è spesso positivo solo per CK7) [29, 30, 46].

- *Carcinoma a grandi cellule*: la definizione di CGC è in genere una diagnosi di esclusione e rappresenta il sinonimo di NSCLC N.A.S. su campione operatorio. Nella classificazione WHO la definizione di CGC indifferenziato viene mantenuta solamente quando la tipizzazione immunoistochimica non sia riuscita a evidenziare una chiara differenziazione cellulare. Tra i carcinomi inclassificati sono stati inseriti il carcinoma simil-linfoepiteliale ed è stato introdotto il carcinoma con traslocazione NUT. Il termine CGC non va mai applicato quando la diagnosi viene posta su piccole biopsie o su esami citologici, essendo una diagnosi da porre solo su campione operatorio [29, 30, 43].
- *Carcinoma a piccole cellule o microcitoma*: tumore a prevalente localizzazione centrale, costituisce circa il 10-15% dei tumori polmonari e presenta caratteristiche neuroendocrine ed epiteliali. La diagnosi si basa soprattutto sulle caratteristiche nucleari (cromatina finemente dispersa, nucleolo assente, mitosi frequenti con detriti apoptotici) ed è molto più facile su campione citologico ben allestito piuttosto che su biopsia, per la frequente presenza di artefatti da trauma bioptico. Il microcitoma è raramente operabile, mentre diffusione mediastinica ed ematica a distanza sono presenti già alla diagnosi. La diagnosi differenziale va posta soprattutto nei confronti di tumori carcinoidi e linfomi, per le importanti ricadute terapeutiche. Il carcinoma a piccole cellule si caratterizza per positività puntiforme (*dot-like*) per citocheratine (in particolare a basso peso molecolare come CAM5.2) e cromogranina, positività per TTF-1 e CD56 (80% dei casi), negatività per LCA, p63 e napsina, con elevato indice citoproliferativo con Ki67/MIB-1 ($>70\%$) [29, 30].
- *Tumori neuroendocrini*: i tumori neuroendocrini prevedono il carcinoide tipico (basso grado), il carcinoide atipico (grado intermedio) ed il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule ed il carcinoma a piccole cellule o microcitoma, questi ultimi due come forme di alto grado. La diagnosi va posta su criteri morfologici: numero di mitosi $\times 2$ mm³ o 10 campi a forte ingrandimento, presenza di necrosi e caratteristiche citologiche. Pur non essendo previsti valori soglia per la frazione citoproliferativa con Ki67/MIB-1, l'utilizzo di questo marcatore può essere utile su piccole biopsie e citologici nella diagnosi differenziale tra i carcinoidi ed i carcinomi neuroendocrini di alto grado. La diagnosi di carcinoma neuroendocrino di alto grado andrebbe posta solo su campioni operatori, anche se è permessa una diagnosi di "possibilità" quando la neoplasia su piccola biopsia presenti una differenziazione immunoistochimica accanto ad una morfologia coerente con un tumore neuroendocrino [29, 30, 51, 52].
- *Carcinoma adeno-squamoso*: la diagnosi è da porre solo in caso di campione operatorio e quando siano presenti 2 componenti riconoscibili morfologicamente di adenocarcinoma e carcinoma squamocellulare rappresentate per almeno il 10% dell'intera neoplasia [29, 30].
- *Carcinomi sarcomatoidi*: esistono 5 varianti di carcinoma sarcomatoide: il carcinoma pleomorfo (presenza di una componente convenzionale accanto ad una componente a cellule fusate e/o giganti), il carcinoma a cellule fusate, il carcinoma a cellule giganti, il carcino-sarcoma (presenza di una componente convenzionale accanto ad una popolazione neoplastica di sarcoma con aree eterologhe di

osteosarcoma e/o condrosarcoma e/o rhabdomyosarcoma e/o leiomyosarcoma) ed il blastoma polmonare. La diagnosi andrebbe posta solo su campione operatorio, anche se una diagnosi di “possibilità” è permessa quando la biopsia sia sufficientemente grande da permettere di apprezzare una componente sarcomatoide [29, 30].

- *Tumori di derivazione dalle ghiandole salivari:* carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoidocistico, carcinoma epiteliale-mioepiteliale, e forme benigne (adenoma pleomorfo) [29, 30].
- *Altri tumori:* tumori benigni (papillomi, adenomi), tumori mesenchimali (amartoma, condroma, PEComa, tumore miofibroblastico infiammatorio, linfangioleiomiomatosi, emangioendotelio epitelioide ed angiosarcoma, blastoma pleuropolmonare, sarcoma sinoviale, tumore fibroso solitario, sarcoma dell’arteria e della vena polmonare, sarcoma mixoide con traslocazione EWSR1-CREB1, tumori mioepiteliali), linfomi, tumori di origine ectopica (tumori germinali, timoma intrapolmonare, melanoma, meningioma), metastasi [29, 30].

4.1.2 Patologia Molecolare Predittiva

La caratterizzazione molecolare dei tumori del polmone è un elemento fondamentale del percorso di diagnosi e cura del paziente, alla luce della possibilità di prescrivere trattamenti a bersaglio molecolare in popolazioni selezionate per la presenza o l’espressione di un determinato marcatore [52-54]. A tal proposito, in tutti i pazienti con NSCLC in stadio IIIB-IIIC (non candidati a trattamenti loco-regionali), e IV, risulta raccomandato completare la diagnosi morfologica (di cui sopra) con la caratterizzazione delle mutazioni in EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), la definizione delle traslocazioni a carico di ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) e ROS-1 e la valutazione dei livelli di espressione del PD – L1 (secondo i cut – off validati dagli studi clinici registrativi) [44-64].

Nel NSCLC (in particolare nel 10-15% degli ADC dei pazienti caucasici) sono state identificate mutazioni attivanti a carico degli esoni 18, 19, 20 e 21 di EGFR, che predicono una sensibilità, variabile in relazione al tipo di mutazione, alle terapie a bersaglio molecolare, rappresentate dagli inibitori tirosino – chinasi dell’EGFR, di prima (gefitinib ed erlotinib), seconda (afatinib, dacomitinib) e terza generazione (osimertinib) [55-59, 65]. Altra alterazione molecolare nell’ ADC polmonare è il riarrangiamento dell’oncogene ALK con *EML-4* o con altri partner di fusione sul braccio corto del cromosoma 2, che genera una specifica proteina dotata di attività tirosino-chinasi e coinvolta nei processi di sopravvivenza e proliferazione cellulare. I riarrangiamenti cromosomici che coinvolgono il dominio tirosino – chinasi del gene ALK sono presenti nel 3-7% circa degli ADC polmonari e identificano un sottogruppo di pazienti candidabili a trattamento con inibitori tirosino-chinasi di ALK di prima (crizotinib), seconda (alectinib, ceritinib), e nuova generazione (lorlatinib, brigatinib) [60-62, 66-68]. Più recentemente sono stati identificati riarrangiamenti cromosomici del gene *ROS1* in circa l’1 – 2% degli ADC polmonari. Nonostante si tratti di una alterazione rara, è di fondamentale importanza che venga testata congiuntamente alle altre alterazioni molecolari, poiché rappresenta un importante fattore predittivo di risposta ad alcuni inibitori tirosino – chinasi, ad oggi disponibili nella pratica clinica, come ad esempio il crizotinib [63].

Infine, tra i biomarcatori predittivi da testare nei pazienti con NSCLC avanzato rientra la valutazione dell’espressione di PD-L1, per la selezione dei pazienti eleggibili a un trattamento immunoterapico di I linea con pembrolizumab. Infatti, possono accedere a tale trattamento soltanto quei pazienti il cui campione tissutale, sia istologico che citologico, fissato in formalina, incluso in paraffina, e testato con cloni anticorpali validati, mostri una positività di espressione per PD-L1 in un numero uguale o maggiore al 50% delle cellule neoplastiche valutate secondo Tumor Proportional Score (TPS), su almeno 100 cellule neoplastiche [64]. Per l’eleggibilità alla seconda linea di trattamento col pembrolizumab, il livello di espressione di PD – L1 deve invece essere maggiore o uguale all’1% (definito secondo le stesse modalità di cui sopra e successivamente specificate).

Altre alterazioni molecolari recentemente riscontrate nell'ADC, ma per le quali non vi sono ancora farmaci approvati in pratica clinica in Italia, ma per cui esistono studi clinici attivi, includono i riarrangiamenti dei geni *RET* ed *NTRK* 1-3, le mutazioni che causano una maturazione aberrante del trascritto (*exon skipping*) a livello dell'esone 14 di *MET* e la mutazione G12C dell'esone 2 del gene *KRAS* [69-76]. L'oncogene *KRAS* è mutato circa nel 30% degli ADC polmonari, particolarmente nella popolazione caucasica fumatrice ed in forme muco-secerenti o solide e la mutazione G12C a carico dell'esone 2 rappresenta circa l'11% di questa popolazione di pazienti [75-77].

Menzione a parte meritano la mutazione puntiforme c.1799T>A a carico dell'esone 15 del gene *BRAF* (responsabile della variazione amminoacidica p.V600E) e le mutazioni attivanti a carico della regione del gene *HER2*, che codifica per il dominio tirosino – chinasi della relativa proteina. Studi clinici prospettici randomizzati hanno dimostrato che i pazienti con mutazione p.V600E a carico dell'esone 15 del gene *BRAF* ricevono un beneficio dal trattamento con la combinazione di 2 inibitori tirosin-chinasi, dabrafenib e tremelimumab, mentre i pazienti con mutazioni attivanti a carico della regione del gene *HER2* che codifica per il dominio tirosino – chinasi della relativa proteina risultavano sensibili alla terapia con Afatinib [78-81]. L'amplificazione di *FGFR1*, le mutazioni a carico del gene *PI3KCA* e di *PTEN*, l'amplificazione e la mutazione di *PDGFR*, nonché le mutazioni di *DDR2* sono invece alterazioni molecolari che potrebbero avere in futuro implicazioni terapeutiche nel CS [82-89].

Considerando globalmente quanto sopra riportato, la valutazione delle alterazioni a carico degli esoni 18, 19, 20 e 21 di *EGFR*, dei riarrangiamenti di *ALK* e *ROS1* e dell'espressione di PD-L1 è raccomandata in pratica clinica per la definizione della strategia terapeutica di I linea più efficace nei pazienti con NSCLC avanzato [55]. Inoltre si consiglia (seppur non possa questo rientrare in una raccomandazione formale), sempre sulla base di quanto sopra esposto, la valutazione delle mutazioni di *BRAF* ed *HER2* [55, 78]. Ove possibile, e senza compromettere la valutazione dei biomarcatori da testare in pratica clinica, si consiglia la valutazione dei riarrangiamenti dei geni *RET* ed *NTRK* 1-3, le mutazioni che causano una maturazione aberrante del trascritto (*exon skipping*) a livello dell'esone 14 di *MET* e le alterazioni del gene *KRAS*, con lo scopo di favorire l'accesso dei pazienti ai trattamenti a bersaglio molecolari disponibili nell'ambito di sperimentazioni cliniche disponibili anche in Italia [90].

Considerando la crescita costante del numero di biomarcatori predittivi di risposta terapeutica valutabili nei pazienti con tumore polmonare, l'ottenimento di maggiori quantità di materiale neoplastico, la conservazione adeguata delle cellule tumorali, la gestione adeguata dei campioni biologici da parte di patologi dedicati ai tumori polmonari, e l'integrazione dall'analisi delle mutazioni di *EGFR* su DNA tumorale circolante (ctDNA), rappresentano punti chiave nelle scelte decisionali per quanto riguarda l'intero percorso di diagnosi e cura del paziente [91-98].

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

- Possono essere sottoposti ad analisi mutazionale di *EGFR* i pazienti con NSCLC ad istotipo ADC, CGC, NSCLC misto con ADC e NSCLC N.A.S., i quali presentano la più alta probabilità di riscontro di mutazioni; nei casi di carcinoma squamoso "puro" (p40 +/TTF1-), il paziente può non essere testato in quanto quasi sicuramente *EGFR* non mutato, con l'eccezione dei rari casi di carcinoma squamoso in pazienti giovani o non fumatori, in cui il test va comunque eseguito. Inoltre nei casi di carcinoma squamoso diagnosticato su piccole biopsie tissutali o su campioni citologici, si consiglia comunque di eseguire al test, in quanto non è possibile escludere la presenza di una componente mista (adeno/squamoso) [55, 90, 99];
- La determinazione delle mutazioni di *EGFR* può essere eseguita su pezzo operatorio oppure su prelievo biotico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi [55, 90, 99, 100];
- Come specificato nella sezione 8.1.1 (Trattamento della malattia avanzata *EGFR*-mutata) la necessità di identificare tutte le mutazioni clinicamente rilevanti del gene *EGFR*, che consentono la selezione di

un paziente per il trattamento con inibitori tirosino-chinasici impone l'impiego di procedure diagnostiche con un adatto *reference range*; in altri termini, è necessario l'impiego di tecnologie in grado di rilevare tutte le mutazioni di *EGFR*, e ciò deve essere specificato nella refertazione riportando le adeguate nomenclature internazionali [101].

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

Molteplici studi e meta-analisi [102, 103] hanno valutato l'accuratezza diagnostica dell'analisi su ctDNA per l'identificazione delle più frequenti mutazioni attivanti del gene *EGFR* (delezioni esone 19, p.L858R dell'esone 21) in pazienti naive con NSCLC avanzato. Nel complesso questi studi hanno dimostrato una buona specificità del test *EGFR* su plasma, in genere superiore al 90%. La sensibilità risulta invece essere inferiore, con oscillazioni tra il 50% e l'80%, in funzione della tecnologia impiegata.

Sulla base di tali evidenze la valutazione dello stato mutazionale del gene *EGFR* su biopsia liquida è attualmente raccomandata come possibile alternativa all'analisi su tessuto tumorale nei pazienti con nuova diagnosi di NSCLC avanzato in cui la quantità e/o qualità del tessuto disponibile non siano sufficienti per effettuare le analisi molecolari previste. In caso di risultato negativo (assenza di mutazioni a carico degli esoni analizzati di *EGFR*), è indicato un ulteriore prelievo bioptico per permettere la determinazione molecolare qualora clinicamente indicato [92, 101].

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

- L'analisi di *ALK* trova indicazione nei pazienti con NSCLC con istotipo ADC, CGC, NSCLC misto con ADC e NSCLC N.A.S., che presentano la più alta probabilità di riscontro di riarrangiamenti del gene [55, 90, 104, 105];
- La determinazione delle alterazioni di *ALK* può essere eseguita su pezzo operatorio, oppure su prelievo bioptico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi [55, 90, 104, 105];
- Nei pazienti a più alta probabilità in assoluto di alterazioni di *ALK*, ovvero non fumatori, deboli fumatori (<15 pacchetti/anno o ≤5 sigarette al giorno) ed ex-fumatori (da ≥15 anni) con gli istotipi suddetti, per i quali non sia disponibile un adeguato materiale, può essere indicato un ulteriore prelievo bioptico per permettere la successiva determinazione molecolare qualora clinicamente indicato [55, 90, 104, 105].

Inizialmente, l'indagine diagnostica di riferimento per la determinazione di *ALK* era la FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*), anche se nell'approvazione, EMA faceva già riferimento alla positività di *ALK* con un "test validato" (es. IIC o RT-PCR) [53, 98-102]. Negli ultimi anni, le evidenze a supporto dell'impiego della IHC sono notevolmente aumentate [106, 109, 110]. La norma dell'autorizzazione della rimborsabilità di crizotinib da parte di AIFA (aprile 2015) specifica che i test utilizzabili per l'identificazione dei pazienti con riarrangiamento di *ALK*, eleggibili per il trattamento con crizotinib, sono sia l'IHC che la FISH. Per il test FISH è previsto un *cut-off* del 15% di cellule neoplastiche riarrangiate per esprimere la positività [111]. In IHC è possibile utilizzare diversi anticorpi anti-*ALK*. Il KIT Ventana con clone D5F3 prevede un risultato dicotomico di tipo positivo/negativo, mentre i cloni 5A4 (Leica/Novocastra), e ALK1 (Dako) prevedono uno *score* negativo (0), debole (1+), moderato (2+) e forte (3+) [105, 110, 112]. Lo *score* 0 identifica un tumore negativo per *ALK*, lo *score* 3+ coincide con la positività per *ALK*, mentre è prevista l'ulteriore conferma con test FISH in caso di positività indeterminata con *score* 1+ e 2+ [105, 113]. In seguito all'approvazione di *alectinib* come prima linea di trattamento per i pazienti con NSCLC *ALK*-riarrangiati, e date le più recenti evidenze della letteratura scientifica, è possibile oggi analizzare i riarrangiamenti di *ALK* anche mediante specifici

pannelli, validati per uso diagnostico in vitro dalla comunità europea (CE – IVD), in Sequenziamento Genico di Nuova Generazione (NGS) [61, 114-123].

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

- L'analisi dei riarrangiamenti di *ROS1* trova indicazione nei pazienti con NSCLC con istotipo ADC, CGC, NSCLC misto con ADC e NSCLC N.A.S., che presentano la più alta probabilità di riscontro di riarrangiamenti del gene [55, 90, 124, 125].
- La determinazione dei riarrangiamenti di *ROS1* può essere eseguita su pezzo operatorio, oppure su prelievo biotipico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi [55, 90, 124, 125].
- Nei pazienti a più alta probabilità dei riarrangiamenti di *ROS1*, ovvero non fumatori, deboli fumatori (<15 pacchetti/anno o ≤5 sigarette al giorno) ed ex-fumatori (da ≥15 anni) con gli istotipi suddetti, per i quali non sia disponibile un adeguato materiale, può essere indicato un ulteriore prelievo biotipico per permettere la successiva determinazione molecolare qualora clinicamente indicato [55, 90, 124, 125].

Inizialmente, l'indagine diagnostica di riferimento per la determinazione dei riarrangiamenti di *ROS1* era la FISH [62, 106, 126]. Negli ultimi anni, le evidenze a sostegno della tecnica IHC sono aumentate, supportando tale tecnica come sola modalità di screening [98, 119]. Ad oggi comunque, qualora un campione risultasse positivo in IHC, il dato richiede ancora una conferma in FISH [128].

Per la FISH è previsto un *cut-off* del 15% di cellule neoplastiche riarrangiate per considerare il tumore positivo [98]. In IHC è possibile utilizzare diversi anticorpi anti-*ROS1*, tra cui D4D6 (Cell Signaling Technology) e SP384 (Ventana) [128, 129]. Anche nel caso della rilevazione dei riarrangiamenti di *ROS1*, date le più recenti evidenze della letteratura è possibile effettuare analisi mediante specifici pannelli, validati per uso diagnostico in vitro dalla comunità europea (CE – IVD), in Sequenziamento Genico di Nuova Generazione (NGS) [130-134].

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

- La valutazione dell'espressione di PD – L1 trova indicazione nei pazienti con NSCLC con istotipo ADC, CS, CGC, NSCLC misto con ADC e NSCLC N.A.S [55, 90].
- L'analisi dell'espressione di PD – L1 può essere eseguita su pezzo operatorio, oppure su prelievo biotipico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi; il prelievo citologico deve essere fissato in formalina ed incluso in paraffina (*cell – block*) [55, 90, 135].
- Nei pazienti che presentino negatività per le mutazioni di *EGFR*, riarrangiamenti di *ALK* e *ROS1*, per i quali non sia disponibile adeguato materiale, può essere indicato un ulteriore prelievo biotipico per permettere la successiva valutazione qualora clinicamente indicato [55, 90].

La valutazione dell'espressione di PD-L1 deve essere eseguita mediante IHC con anticorpi validati per campioni fissati in formalina ed inclusi in paraffina. Anche i campioni citologici, allestiti come *cell – block* (e quindi fissati in formalina ed inclusi in paraffina) possono essere utilizzati per l'analisi dei livelli di espressione di PD – L1, come dimostrato dalle più recenti evidenze della letteratura scientifica [48, 49, 135].

Prima di analizzare i campioni in IHC è mandatorio valutare l'adeguatezza del preparato. Ad oggi, l'unico parametro quantitativo derivante dai criteri di inclusione degli studi clinici che hanno valutato questo specifico biomarcatore consiste nel numero di cellule neoplastiche presenti, che deve essere non inferiore a 100 [135].

I vari studi di armonizzazione condotti (noti come ring trials) hanno suggerito che, oltre all'impiego del clone 22C3 su piattaforma Autostainer T Link 48 (DAKO), anche l'impiego del medesimo clone su piattaforma BenchMarck XT o ULTRA (Ventana) o del clone 263 o 28 - 8 su piattaforma BenchMarck XT o ULTRA (Ventana), garantiscono risultati comparabili, previa validazione interna dello specifico protocollo da parte del laboratorio che intende offrire questo tipo di servizio. Inoltre, per il clone 263 è

oggi commercialmente disponibile un Kit diagnostico marcato CE – IVD e validato su piattaforma BenchMarck XT o ULTRA (Ventana), test) [48, 49].

In relazione alla necessità per la quale viene eseguito il test di PD-L1 nella pratica clinica, l'unica modalità di interpretazione del risultato clinicamente validata prevede l'applicazione del "tumor proportion score". Questo si basa sulla valutazione percentuale della positività di PD-L1 a carico della membrana delle cellule neoplastiche, anche quando questa è parziale. Non prende in considerazione le positività citoplasmatiche e quelle a carico delle cellule del sistema immunitario [48, 49].

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

- Tipologia di campione analizzato;
- Protocollo e piattaforma impiegata (con relativa referenza alla procedura di validazione se non si impiegano dispositivi diagnostici CE – IVD);
- Valutazione microscopica del campione per la definizione dell'adeguatezza;
- Tumor Proportion Score (TPS) per PD-L1, come precedentemente definito.

In relazione all'ultimo punto, diventa di fondamentale importanza riportare la positività rilevata in relazione ai cutoff clinicamente rilevanti ($\geq 50\%$ per la prima linea di trattamento e $\geq 1\%$ per la seconda linea di trattamento). Dati i criteri su cui si basa il TPS, non è necessario riportare nel referto le informazioni relative all'intensità di colorazione (es. 1+, 2+, 3+), perché va considerata positiva anche una cellula che presenta una colorazione parziale di membrana e di bassa intensità per PD-L1. Ove possibile, è preferibile riportare anche una stima puntuale della percentuale di espressione di PD-L1 definita secondo TPS [48, 49].

Per quanto riguarda la valutazione dei biomarcatori molecolari approvati per la pratica clinica per i pazienti affetti da NSCLC, l'impiego del sequenziamento genico di nuova generazione è consigliabile rispetto alle tecnologie convenzionali data la disponibilità di materiale limitato per l'esecuzione dei test di patologia molecolare predittiva e la possibilità di analizzare simultaneamente sia le alterazioni a carico di EGFR, che le traslocazioni a carico di ALK e di ROS1. Si precisa, però, che il sequenziamento genico di nuova generazione, data la complessità insita della tecnica, deve essere implementato in centri preparati alla gestione del campione, per non sacrificare l'analisi di altri marcatori predittivi di risposta terapeutica, che vanno invece valutati in IHC, come ad esempio il PD-L1 [93-95, 114-123, 130-134].

L'impiego di ampi pannelli in NGS, che analizzano simultaneamente un elevato numero di geni (in aggiunta a EGFR, ALK, ROS1) è da ritenersi una procedura da valutare esclusivamente nell'ambito di studi clinici ed in centri ad elevata specializzazione e non come approccio up – front in pratica clinica. Ad oggi non vi sono infatti indicazioni (registrazione e /o rimborsabilità) in merito da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Soltanto dopo aver valutato lo stato dei marcatori approvati in pratica clinica (EGFR, ALK, ROS1 e PD – L1) andrebbero potenzialmente valutati ulteriori biomarcatori, qualora si voglia considerare l'eleggibilità del paziente in studi clinici [55, 58-64, 90].

4.2 Iter diagnostico/stadiativo conseguente al dubbio di neoplasia

In seguito alla prima formulazione di un sospetto diagnostico di tumore polmonare è indispensabile ricostruire accuratamente la storia clinica (comprese abitudine tabagica, comorbidità, perdita di peso, performance status, familiarità per neoplasie) ed eseguire un esame fisico approfondito del paziente. La fase diagnostica e la successiva stadiazione clinica richiedono l'impiego razionale delle metodiche di imaging e delle tecniche di prelievo biotipico 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 e dell'addome superiore, così da verificare nella stessa seduta l'eventuale interessamento di altri organi, quali fegato e surreni [136, 137]. Più discussa è l'opportunità di includere fin dall'inizio dell'iter diagnostico l'esame TC dell'encefalo nei pazienti clinicamente asintomatici (l'esame è comunque consigliato, secondo la pratica corrente nel nostro paese, nelle istologie non-squamose, e/o nei casi in cui la stadiazione non evidenzia una malattia al primo stadio) [136, 137]. Nei casi in cui la TC non evidenzia la presenza di metastasi a distanza, la

stadiazione con metodiche di imaging deve essere completata con un esame PET-TC. Collateralmente, occorre verificare l'operabilità del paziente in rapporto alle sue condizioni mediche, in particolare alla funzionalità respiratoria, cardiovascolare e metabolica [136, 137].

La TC con mezzo di contrasto è l'esame di scelta per la stadiazione, poiché rispetto ad altri esami radiologici è in grado di fornire informazioni adeguate per la definizione iniziale dei parametri T, N e, per alcune sedi, M (con eventuali esami complementari) [136, 137]. Le variabili da valutare nel sospetto di neoplasia includono: dimensioni della lesione, forma, densità e accrescimento nel tempo. Le dimensioni della neoformazione sono strettamente correlate al rischio di malignità, così come pure l'irregolarità del profilo. La densità della massa può essere omogenea o disomogenea e varia da lesioni solide a neoformazioni a "vetro smerigliato". L'accrescimento nel tempo, qualora dimostrato, si associa ad un alto rischio di neoplasia. L'estensione dell'esame all'addome superiore nella stessa seduta aggiunge una spesa modesta, e può identificare metastasi nel 10% circa dei pazienti. Tuttavia, la relativa frequenza di falsi positivi alla TC (dovuti per lo più ad adenomi surrenalici o a cisti epatiche) richiede talvolta un ulteriore accertamento (con ecografia e/o con risonanza magnetica) e, qualora il dubbio persista, una verifica istologica, prima di escludere dal trattamento chirurgico pazienti altrimenti operabili. Per quanto riguarda l'accuratezza diagnostica della TC nella valutazione del coinvolgimento linfonodale mediastinico, una revisione sistematica pubblicata nel 2013, che ha incluso oltre 7000 pazienti, riportava una sensibilità del 55%, una specificità dell'81%, un potere predittivo positivo del 58% ed un potere predittivo negativo dell'83% [138]. La maggior parte degli studi inclusi in questa revisione consideravano un diametro linfonodale superiore a 1 cm nell'asse minore, quale criterio per definire la positività del reperto radiologico [138]. I falsi negativi alla valutazione TC sono solitamente correlati alla presenza di micrometastasi in linfonodi di dimensioni normali, mentre i falsi positivi sono spesso causati da processi broncopneumonici in corso o comunque recenti e/o da patologie linfonodali non neoplastiche (es. reazioni granulomatose simil-sarcoidee).

La tomografia ad emissione di positroni con 18-fluoro-desossiglucosio (18FDG) associata alla TC (PET-TC), ha assunto un ruolo significativo sia nell'iter diagnostico del nodulo polmonare solitario, che nella stadiazione pre-operatoria e post-trattamento del carcinoma polmonare. La PET-TC si è dimostrata utile nella caratterizzazione del nodulo polmonare solitario, in particolare per il suo elevato valore predittivo negativo, con l'eccezione di noduli di piccole dimensioni (< 1 cm) e con aspetto a "vetro smerigliato" [139-141]. 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 18FDG permette poi una stadiazione più accurata del tumore polmonare rispetto alla TC, grazie soprattutto alla sua sensibilità decisamente maggiore nella identificazione di metastasi extratoraciche ed ossee [142-145]. La PET-TC è sicuramente utile nella stadiazione linfonodale mediastinica (parametro N), ma con alcune cautele [138]. Nel paziente in cui la presenza di adenopatie mediastiniche PET-TC positive non-bulky rappresenti l'unico ostacolo ad un trattamento chirurgico radicale "up-front", il coinvolgimento metastatico deve essere confermato con metodiche invasive (ecoendoscopia) in quanto la percentuale di falsi positivi non è trascurabile (fino al 20% dei casi) [138]. 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 [138, 146]. 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. [147, 148]. In aggiunta alla TC del torace con m.d.c, un processo di stadiazione adeguato dovrebbe prevedere sempre una TC dell'addome superiore e una TC o RM dell'encefalo, per escludere la presenza di localizzazioni di malattia in sede extratoracica.

4.3 Tipizzazione della malattia

La scelta della procedura invasiva più appropriata per la tipizzazione istologica della malattia dipende dalla sede (centrale o periferica) del tumore primitivo, dal pattern di crescita rispetto alle vie aeree (endobronchiale *versus* peribronchiale) e dalla eventuale presenza di metastasi linfonodali mediastiniche e/o a distanza [149].

I tumori “centrali”, visibili endoscopicamente o localizzati nel 1/3 interno del polmone, vengono tipizzati nella maggioranza dei casi per via broncoscopica, con un rendimento diagnostico complessivo pari al 90% circa [149, 150]. Se la lesione ha estensione endotracheale/bronchiale, essa viene biopsiata mediante pinze flessibili standard o, in caso di superficie con aspetto estesamente necrotico, con aghi transbronchiali (TBNA), che consentano di prelevare materiale in profondità dalla lesione. Tumori “centrali” che non abbiano una estensione all’interno della via aerea (pattern peribronchiale/esofageo), ma che siano localizzati in prossimità di una via aerea di calibro medio-grande o dell’esofago, possono essere biopsiate in real-time per via ecoendoscopica transbronchiale (EBUS, endobronchial ultrasound) o trans-esofagea (EUS, endoscopic ultrasound) [151-153].

La gestione diagnostica delle lesioni periferiche, non visibili endoscopicamente per definizione, è sicuramente più complessa e variabile, nonostante la disponibilità attuale di metodiche molto sofisticate (ecografia radiale, navigazione elettromagnetica, navigazione broncoscopica virtuale, core beam CT) di guida al prelievo broncoscopico. La presenza del segno radiologico noto come “bronchus sign” (espressione di un bronco/bronchiolo, che termina all’interno della lesione periferica), le dimensioni > 2 cm, il pattern solido, sono tra i più importanti fattori predittivi positivi del successo dell’approccio broncoscopico. Il rendimento complessivo della broncoscopia in questo setting, anche utilizzando le più moderne tecnologie di guida al prelievo, è pari al 70% circa [154], ma con un singolo esame è possibile ottenere anche informazioni staditive, 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 [150, 155, 156].

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 staditive 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 [138, 157].

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

Nell’era della terapia personalizzata, infine, è assolutamente indispensabile che il professionista che esegue la procedura diagnostica “gestisca” il materiale prelevato secondo un modello, concordato con patologi e patologi molecolari del centro in cui lavora, che consenta di ottimizzare le chance di ricavare da esso sia la corretta tipizzazione istologica, che il profilo molecolare della neoplasia [158-160].

4.4 Stadiazione del parametro N

Q1: Nel paziente con NSCLC potenzialmente operabile la stadiazione del mediastino dovrebbe essere eseguita con eco-endoscopia o mediastinoscopia?

Negli anni '80 è stato introdotto l'uso dell'agoaspirazione/agobiopsia transbronchiale (TBNA) quale metodica in grado di campionare materiale cito-istologico dai linfonodi ilo-mediastinici adesi alle vie aeree. Negli anni successivi, numerosi lavori hanno confermato la sicurezza della TBNA e l'importante ruolo di questa procedura nella stadiazione del tumore polmonare. Le stazioni linfonodali che possono essere 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 permette di raggiungere una sensibilità $>90\%$, anche per linfonodi di piccole dimensioni. L'EBUS-TBNA non è in grado di campionare linfonodi non adiacenti alle vie aeree (es. stazioni 8 e 9). L'approccio transesofageo (Endoscopic Ultra Sound, EUS) consente di campionare linfonodi delle stazioni mediastiniche sinistre (2L e 4L), sottocarenali (7), periesofagee e del legamento polmonare (8 e 9). La sensibilità dell'utilizzo integrato dell'EBUS-TBNA/EUS è del 93%, mentre il valore predittivo negativo è del 97%. Gli aspetti tecnici dell'EBUS-TBNA sono raccomandati dall'American College of Chest Physicians (ACCP) e dalla World Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (WABIP). La procedura è da eseguirsi in sedazione moderata o profonda, con un ago 21 – 22 gauge; campionamento del tessuto da effettuarsi con o senza la valutazione del patologo in sala endoscopica (*rapid on-site evaluation*, ROSE), tuttavia, in assenza di ROSE è suggerito un minimo di tre passaggi separati dell'ago per campionare il tessuto; raccomandato il prelievo di campioni addizionali per analisi molecolari [158, 159]. Secondo le attuali linee guida dell'ACCP, National Comprehensive Cancer Network, European Respiratory Society, ed European Society of Thoracic Surgeons, l'EBUS è indicata in tutti i tumori centrali, nei tumori periferici >3 cm, nei linfonodi >1 cm alla TC, nel coinvolgimento N1 alla PET, e la positività PET (SUV >2) anche in linfonodi <1 cm. La mediastinoscopia consente invece di valutare il coinvolgimento linfonodale in sede paratracheale, pretracheale e precarenale. Prevede una anestesia generale ed una breve ospedalizzazione. Negli ultimi anni, il numero di mediastinoscopie stadiative è stato ridotto dall'avvento dell'EBUS-TBNA. La mediastinoscopia trova indicazione nei casi di sospetto coinvolgimento linfonodale N2-N3 dopo procedimento endoscopico transbronchiale o transesofageo non diagnostico [138, 146]. La videotoracosopia (VATS) diagnostica consente infine di eseguire biopsie in alcune stazioni linfonodali non accessibili e di effettuare biopsie pleuriche nel sospetto di lesioni metastatiche. Nella stadiazione dei linfonodi mediastinici para-aortici e prevascolari attualmente la VATS è preferibile alla mediastinotomia anteriore [160].

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

4.5 Classificazione TNM

La stadiazione del carcinoma polmonare secondo il sistema TNM è un mezzo universalmente accettato per definire l'estensione anatomica della malattia neoplastica, ricorrendo alla valutazione di tre parametri quali l'estensione del tumore primario (fattore T), il coinvolgimento linfonodale (fattore N) e la presenza di eventuali metastasi a distanza (fattore M). Tale sistema classificativo (vedi tabelle successive) è routinariamente applicato nella pratica clinica per stimare la prognosi e per definire la strategia di trattamento più adeguata nel singolo paziente, ed è stato aggiornato alla VIII edizione nel 2017 [161-164].

TNM VIII Edizione (Classificazione clinica) [42-44]	
T – tumore primitivo	
T	Tumore primitivo
TX	Il tumore primitivo non può essere definito, oppure ne è provata l'esistenza per la presenza di cellule tumorali nell'escreato o nel liquido di lavaggio bronchiale, ma non è visualizzato con le tecniche per immagini o con la broncoscopia
T0	Assenza di evidenza del tumore primitivo
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore di 3 cm o meno nella sua dimensione massima, circondato da polmone o da pleura viscerale, e alla broncoscopia non si rilevano segni di invasione più prossimale del bronco lobare (bronco principale non interessato da malattia)
T1a(mi)	Adenocarcinoma minimamente invasivo
T1a	Tumore non superiore a 1 cm nella dimensione maggiore
T1b	Tumore superiore a 1 cm ma non superiore a 2 cm nella dimensione maggiore
T1c	Tumore superiore a 2 cm ma non superiore a 3 cm nella dimensione maggiore
T2	Tumore superiore a 3 centimetri ma non superiore a 5 cm, o tumore con una qualunque delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> • Interessamento del bronco principale indipendentemente dalla distanza dalla carena ma senza coinvolgimento della carena • Invasione della pleura viscerale • Associazione ad atelettasia o polmonite ostruttiva che si estende alla regione ilare, che coinvolge in parte o tutto il polmone
T2a	Tumore superiore a 3 cm ma non superiore a 4 cm nel diametro maggiore
T2b	Tumore superiore a 4 cm ma non superiore a 5 cm nel diametro maggiore
T3	Tumore superiore a 5 cm ma non superiore a 7 cm nel diametro maggiore o associato a nodulo(i) neoplastici separati nello stesso lobo del tumore primitivo o che invade direttamente una delle seguenti strutture: parete toracica (inclusa la pleura parietale ed i tumori del solco superiore), nervo frenico, pericardio parietale
T4	Tumore superiore a 7 cm nel diametro maggiore o associato a nodulo(i) separato(i) in un lobo ipsilaterale, ma differente rispetto al lobo del tumore primitivo o che invade direttamente una delle seguenti strutture: diaframma, mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo vertebrale, carena

TNM VIII Edizione (Classificazione clinica) [42-44]	
N – linfonodi loco-regionali	
NX	I linfonodi regionali non possono essere valutati
N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi nei linfonodi peribronchiali e/o ilari ipsilaterali e intrapolmonari, incluso il coinvolgimento per estensione diretta
N2	Metastasi nei linfonodi mediastinici e/o sottocarenali ipsilaterali
N3	Metastasi nei linfonodi mediastinici controlaterali, ilari controlaterali, scaleni ipsi- o contro-laterali, sovraclaveari
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 o versamento neoplastico pleurico o pericardico
M1b	Singola metastasi extratoracica
M1c	Multiple metastasi extratoraciche in uno o più organi

Raggruppamento in stadi VIII Edizione [45]			
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			
Stadio IIA	T2b	N0	M0
Stadio IIB	T1a, b, c	N1	M0
	T2a, b	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T1a, b, c	N2	M0
	T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N1	M0
Stadio IIIB	T1a, b, c	N3	M0
	T2a, b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Stadio IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stadio IVA	Qualunque T	Qualunque N	M1a
	Qualunque T	Qualunque N	M1b
Stadio IVB	Qualunque T	Qualunque N	M1c

5. Trattamento della malattia in stadio precoce

5.1 Terapia chirurgica

5.1.1 Principi generali

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

Tale approccio, al fine di garantire al paziente il migliore livello di cura, deve essere eseguito in centri di chirurgia toracica con elevata esperienza, ampio volume e case mix. È stato ampiamente dimostrato in letteratura come i volumi di attività chirurgica siano significativamente correlati con una riduzione della mortalità ospedaliera e della mortalità post-chirurgica. Anche la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti trattati in centri con attività chirurgica elevata risulta essere superiore di quella dei pazienti trattati in centri a bassa attività chirurgica [165]. Infine, è stato chiaramente descritto come una attività esclusiva di chirurgia toracica e il suo volume siano i principali determinanti gli outcomes di sopravvivenza dei pazienti nelle resezioni polmonari maggiori: secondo le linee guida europee l'attività di una chirurgia toracica dovrebbe comprendere un numero di procedure chirurgiche superiore a 150 ± 50 interventi/anno [166-168]. Pertanto, nel NSCLC in stadio I, II, ed in alcuni pazienti selezionati in stadio IIIA/IIIB (T1-T3, N2 singola stazione, non-bulky, valutati nell'ambito di gruppi multidisciplinari) la terapia chirurgica va proposta ed è da eseguirsi esclusivamente presso strutture con elevato volume di attività, da parte di personale specializzato con adeguata esperienza.

I criteri di operabilità comprendono:

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

Viene pertanto definito:

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

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

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

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

5.1.2 Operabilità funzionale

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

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

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

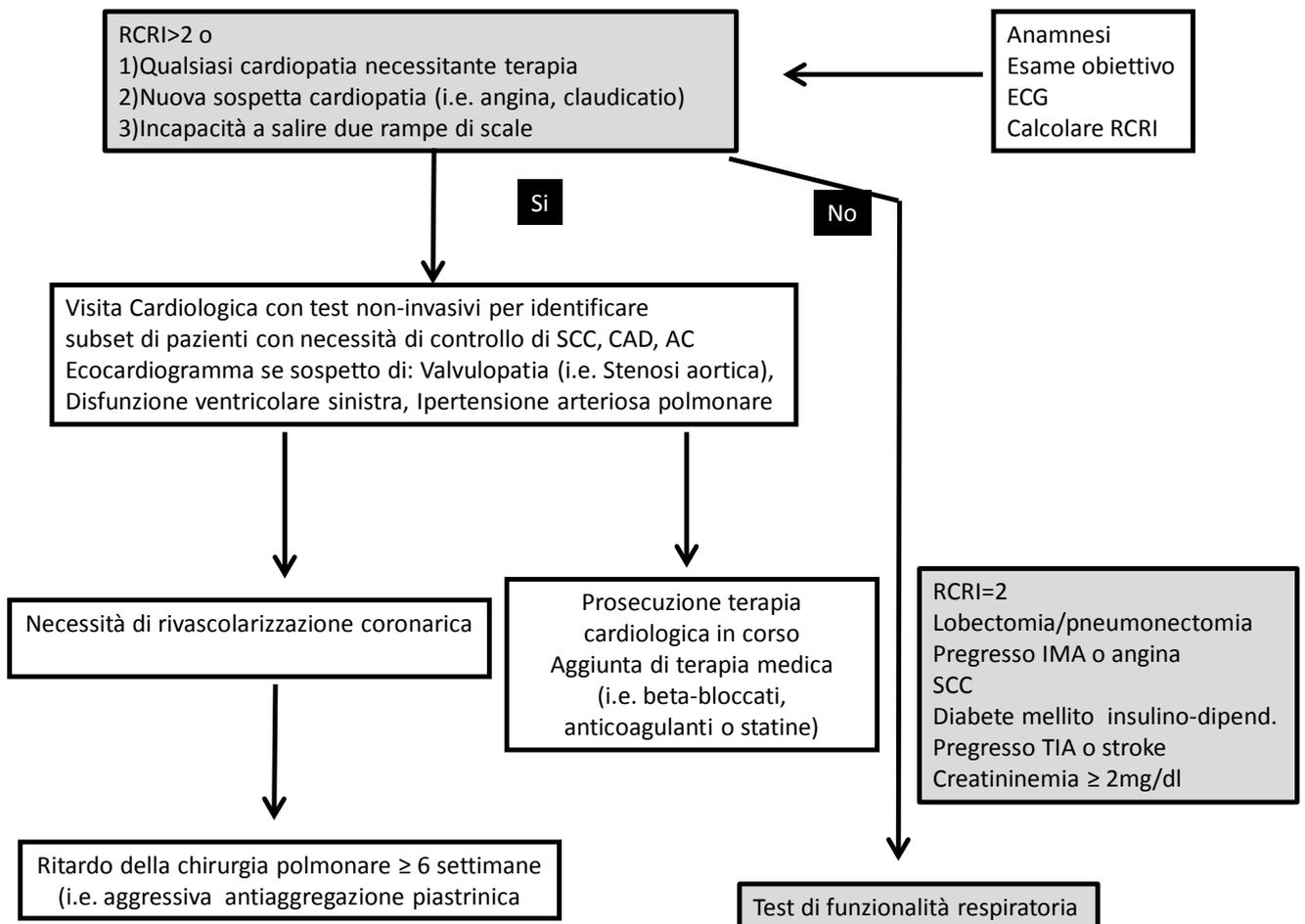
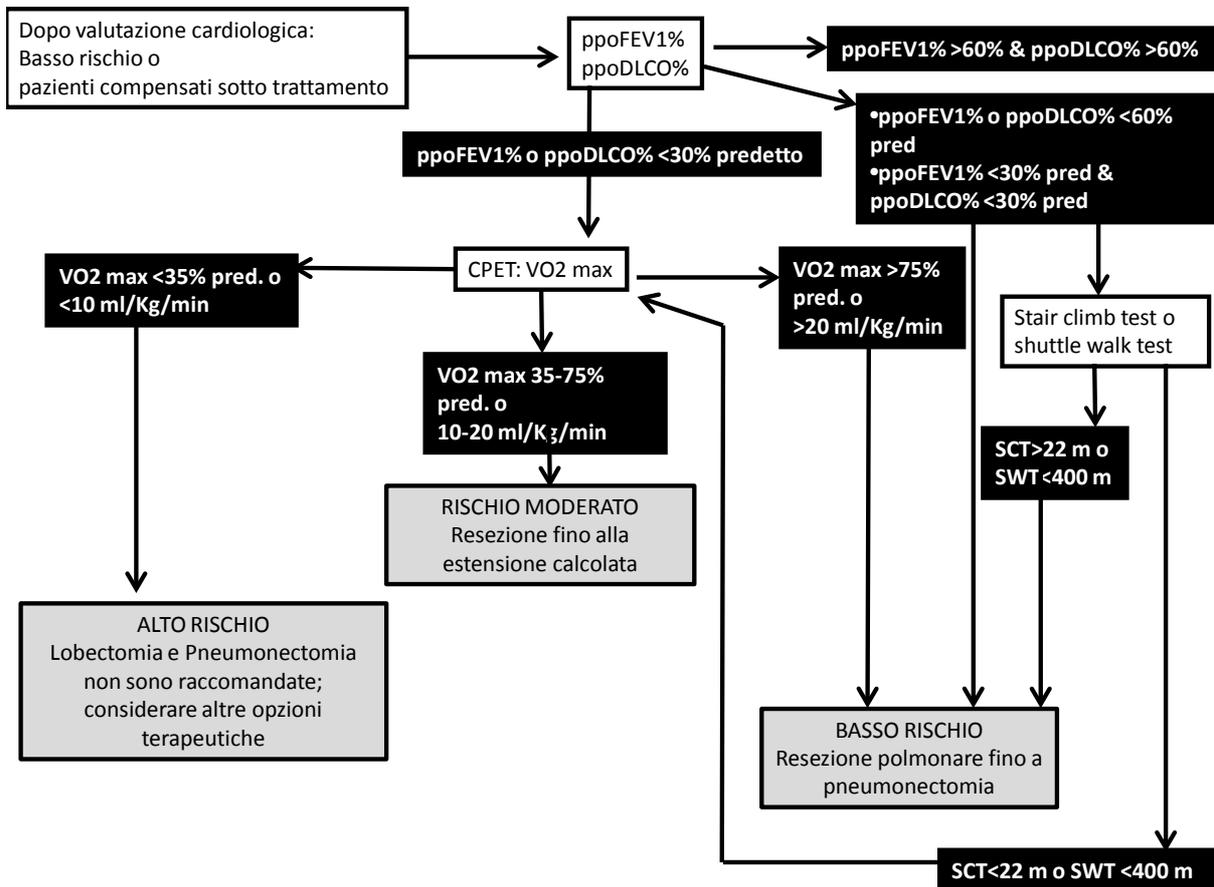


Figura 2. Algoritmo per la valutazione della riserva cardiopolmonare in pazienti candidati a resezione polmonare per tumore del polmone.

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



5.1.3 Opzioni chirurgiche

Un'accurata valutazione multidisciplinare rappresenta il corretto iter per qualsiasi paziente affetto da NSCLC in stadio precoce, con discussione obiettiva di tutte le diverse opzioni a disposizione e rispettive morbilità, dei potenziali risultati. La lobectomia associata a linfadenectomia ilo-mediastinica rappresenta l'approccio chirurgico standard nel tumore del polmone. La segmentectomia anatomica è accettabile unicamente per pazienti con lesioni non solide a "vetro smerigliato" (Ground Glass Opacities: GGO) o per stadi molto precoci (Tis o T1a). Infatti, le lesioni che si presentano alla TAC come GGO spesso configurano la presenza di un adenocarcinoma *in situ* o minimamente invasivo. La determinazione del profilo prognostico di questi tumori ha permesso di ipotizzare l'efficacia di trattamenti chirurgici sublobari con elevatissime percentuali di cura [169]. 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 [170].

Dal punto di vista tecnico, nel passato decennio, sono state sviluppate procedure e tecnologie che hanno reso la chirurgia mininvasiva (video-toracoscopica o robotica) applicabile alle resezioni polmonari maggiori [171,172]. L'impiego della lobectomia in videotoroscopia (VATS) è una valida alternativa al tradizionale approccio toracotomico. Fra i vantaggi dell'approccio robotico: la visualizzazione tridimensionale, gli strumenti articolabili e la facilità ergonomica. La lobectomia robotica evidenzia peraltro ottimi risultati sia per morbilità, che per mortalità postoperatoria. [173]. La chirurgia robotica presenta alcune limitazioni, tra cui tempi di preparazione più lunghi, maggiori costi, assenza di risposte tattili e necessità di attrezzature dedicate e formazione del personale.

Q2: Nei pazienti con NSCLC in stadio clinico I la lobectomia dovrebbe essere eseguita con approccio mini-invasivo (VATS o robotico) o toracotomico?

Una metanalisi di trials randomizzati e non randomizzati ha evidenziato un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni in pazienti sottoposti a VATS lobectomy per stadio I, rispetto all'approccio toracotomico [174]. Una propensity-matched analysis multicentrica dello stesso anno, condotta su oltre 1000 pazienti, descrive una minore incidenza di complicanze maggiori per le lobectomie VATS, rispetto a quelle toracotomiche [175]. Le recenti linee guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) riportano una equivalente sopravvivenza a lungo termine, minore mortalità perioperatoria, meno complicanze, e una più breve degenza in favore della lobectomia VATS [176].

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con NSCLC in stadio clinico I un approccio minimamente invasivo, come la VATS o la chirurgia robotica, può essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima intenzione rispetto alla toracotomia per la lobectomia/segmentectomia.	Positiva debole

5.2 Radioterapia

Nei pazienti non operabili per la presenza di comorbidità clinicamente significative, controindicazioni mediche, o che rifiutano la chirurgia, e in particolare nei pazienti anziani, una valida alternativa alla chirurgia è rappresentata dalla radioterapia. In particolare, la radioterapia stereotassica (SBRT, Stereotactic Body Radiation Therapy, o SABR, Stereotactic Ablative Radiotherapy) consente di ottenere risultati migliori rispetto alla radioterapia convenzionale. La SBRT si caratterizza per la somministrazione di dosi biologicamente molto elevate in una o poche frazioni, mediante tecniche ad alto gradiente di dose ed è in grado di ottenere percentuali di controllo di malattia elevate, in assenza di tossicità importanti.

La recente pubblicazione del CHISEL study [177] che ha comparato la SBRT alla radioterapia convenzionale in uno studio di fase III randomizzato, ha riportato riduzione della progressione locale della malattia (14% vs 33%) a vantaggio del trattamento stereotassico ed un profilo di tossicità favorevole.

Già da oltre un decennio, l'introduzione di questa tecnica è stata associata alla riduzione della percentuale di pazienti, anziani in genere, non sottoposti a nessun trattamento oncologico attivo, perché non idonei dal punto di vista internistico (dal 38% degli anni 1999-2001 al 26% degli anni 2005-2007). A questo dato si associano un aumento assoluto del 16% nell'uso della radioterapia ed il miglioramento della sopravvivenza correlato alla sempre maggior diffusione delle tecniche stereotassiche [178].

In merito al paziente operabile con malattia in stadio precoce e rischio chirurgico inferiore all'1.5%, il trattamento chirurgico resta lo standard terapeutico [179]. 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 [180] ha riportato dati favorevoli alla stereotassia in termini di risultati clinici e tossicità, tuttavia, pur essendo la stereotassia potenziale opzione efficace in pazienti operabili, è certamente auspicabile che ulteriori studi vengano condotti e giungano a termine, così da superare i limiti di scarsa numerosità e di breve follow-up. A tal proposito, è al momento in corso lo studio prospettico randomizzato VALOR (Veterans Affairs Lung cancer surgery Or stereotactic Radiotherapy) (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02984761), che prevede l'arruolamento di 670 pazienti con malattia operabile in stadio precoce, i cui risultati saranno disponibili nel 2027.

Nel 2018 è stata condotta una meta-analisi di studi pubblicati in letteratura e basati sul propensity score, che può essere definito come uno strumento in grado di ridurre l'influenza del bias di selezione [181]. Questo lavoro ha incluso 16 studi, per un totale di 19.882 pazienti. Nonostante il dato di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a chirurgia (lobectomia o resezioni sublobari) risulti significativamente superiore (HR 1.48, [95% CI 1.26-1.72]; $I^2 = 80.5\%$), la sopravvivenza correlata al tumore appariva sovrapponibile nei due gruppi di trattamento (HR 1.17 [95% CI 0.92-1.50]; $I^2 = 18.6\%$). Nel 15.6% dei pazienti operati veniva riscontrata positività linfonodale patologica e nell'11.4% dei pazienti è stata somministrata chemioterapia adiuvante. Al fine di interpretare la differenza tra sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza correlata al tumore (DSS), gli autori stessi confermano la necessità di dati prospettici al fine di valutare le potenziali cause di morte non correlate al cancro. Questa differenza tra OS e DSS potrebbe essere dovuta a squilibri residui nelle caratteristiche basali causati da covariate non misurate o non selezionate durante l'analisi del propensity score, oppure ad una potenza insufficiente per rilevare una differenza in DSS, o ancora alla tossicità a lungo termine. Si attendono pertanto i risultati degli studi clinici in corso nei pazienti operabili con un adeguato follow-up, per avere risposte adeguate sull'efficacia e la tolleranza dei due trattamenti.

5.3 Terapia adiuvante post-chirurgica

La prognosi degli stadi iniziali del NSCLC, dopo resezione chirurgica radicale, è da correlarsi con la stadiazione patologica di malattia essendo le dimensioni del tumore ed il coinvolgimento dei linfonodi regionali ilari e mediastinici le variabili prognostiche più significative. Infatti, secondo l'ottava edizione del sistema di stadiazione TNM, la probabilità di sopravvivenza a 5 anni passa dal 90% circa per i pazienti in stadio patologico IA a circa il 60% per quelli in stadio II [182]. La diffusione metastatica a distanza rappresenta la principale causa di morte in questi pazienti, mentre la probabilità di recidiva locale interessa circa 1/3 dei pazienti radicalmente operati.

5.3.1 Chemioterapia adiuvante

Q3: Nei pazienti con NSCLC radicalmente operato una chemioterapia adiuvante con combinazioni a base di cisplatino è raccomandata?

Pignon et al. nel 2008 pubblicavano la meta-analisi LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation), che includeva i dati individuali di 5 studi di fase III, che hanno randomizzato pazienti con NSCLC in stadio I-IIIa radicalmente operati a ricevere chemioterapia a base di cisplatino *versus* sola osservazione [183]. 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 4.584 pazienti, con un follow-up mediano di 5.2 anni, essendo la sopravvivenza globale l'obiettivo primario. Questa metanalisi riporta un hazard ratio (HR) di 0.89 (IC 95% 0.82-0.96, $P = 0.005$), che corrisponde ad un beneficio assoluto in sopravvivenza a 5 anni del 5.4%, in favore della chemioterapia adiuvante. Il beneficio varia in relazione allo stadio di malattia alla diagnosi con un HR di 1.40 (IC 95% 0.95-2.06) per lo stadio IA; 0.93 (IC 95% 0.78-1.10) per lo stadio IB; 0.83 (IC 95% 0.73-0.95) per lo stadio II e III. Anche in termini di sopravvivenza libera da malattia, la chemioterapia adiuvante è risultata superiore alla sola chirurgia con un HR di 0.84 (IC 95% 0.78-0.91, $P < 0.001$) ed un beneficio assoluto del 5.8% a 5 anni. La tossicità di grado 3-4 è stata complessivamente del 66%, con una neutropenia di grado 3 riscontrata nel 9%, e di grado 4 nel 28% dei casi. Non sono purtroppo disponibili dati relativi all'impatto della chemioterapia adiuvante sulla qualità di vita dei pazienti. Burdett et al. nel 2015 hanno pubblicato un'altra metanalisi condotta su dati individuali

di 8.447 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 (IC 95% 0.81-0.92, $P < 0.0001$), che si traduce in un incremento assoluto del tasso di sopravvivenza a 5 anni del 4% (incremento dal 60% al 64%) [184].

Strauss et al. nel 2008 hanno pubblicato i risultati di uno studio di fase III, in cui 344 pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato in stadio IB sono stati randomizzati a ricevere la combinazione di carboplatino e paclitaxel *versus* sola osservazione. Dopo un follow-up mediano di 74 mesi, non è stata riportata alcuna differenza in sopravvivenza tra i due bracci di trattamento, con un HR di 0.83 (IC 95% 0.64-1.08, $P = 0.12$) [185]. Tuttavia, un'analisi esploratoria dello stesso studio ha indicato un beneficio della chemioterapia adiuvante in termini di sopravvivenza globale (HR 0.69 IC 90% 0.48-0.99, $P=0.04$) e di sopravvivenza libera da malattia (HR 0.69, IC 90% 0.49-0.97, $P=0.03$) nei pazienti in stadio IB con tumori di diametro ≥ 4 cm. In maniera simile, un'analisi di sottogruppo dello studio randomizzato JBR10 (che ha testato la combinazione di cisplatino + vinorelbina *versus* sola osservazione in pazienti in stadio IB-II) [186] 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 [187,188] 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. Secondo l'ottava edizione del sistema TNM [189], lo stadio IB include tumori con diametro >3 cm e ≤ 4 cm: la chemioterapia adiuvante a base di platino deve pertanto essere presa in considerazione solo nei pazienti con NSCLC radicalmente operato in stadio II-IIIa.

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 [190]. Inoltre, un'interazione significativa tra performance status del paziente e beneficio della chemioterapia adiuvante in termini di sopravvivenza globale ($P=0.01$) e sopravvivenza libera da malattia ($P=0.009$) è stata riportata per gli studi inclusi nella meta-analisi LACE [183].

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 [187,191].

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 (IC 95% 0.70-1.16), con un HR per la sopravvivenza libera da eventi di 0.87 (IC 95% 0.68-1.11) [192]. Anche in questa analisi non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di tossicità (34% di tossicità di grado 3-5 nei pazienti <65 vs 41% nei pazienti >70) e gli anziani hanno ricevuto meno chemioterapia. Nel complesso, considerando i limiti dell'evidenza (in particolare la disponibilità di soli dati ricavati da studi non dedicati ai pazienti anziani), il ruolo della chemioterapia adiuvante nei pazienti anziani resta da definirsi, anche se in casi ben selezionati tale approccio non dovrebbe essere precluso. I dati nella popolazione ≥ 75 anni sono decisamente esigui, essendo pochi i pazienti con età ≥ 70 anni inseriti negli studi clinici; per tale motivo la scelta di effettuare il trattamento in questa fascia di età deve sempre essere presa con estrema cautela [192,193].

Il ruolo di regimi chemioterapici a base di carboplatino è stato valutato nell'ambito di tre studi di fase III [185,194,195]. 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) [185], Ou et al. hanno pubblicato i risultati di uno studio di fase III, in cui 150 pazienti con NSCLC radicalmente operato in stadio IIIa(N2) sono stati randomizzati a un

trattamento chemioterapico contenente carboplatino in combinazione con paclitaxel o vinorelbina *versus* sola osservazione. Dopo un follow-up mediano di 29 mesi, la sopravvivenza globale è risultata migliore nel braccio chemioterapia, con una mediana di 33 (95% IC 27.4-38.6) *versus* 24 (95% CI 15.8-32.2) mesi ($P = 0.037$). La mediana della sopravvivenza libera da malattia è stata di 32 (95% CI 21.3-42.7) *versus* 20 (95% CI 13.1-26.9) mesi, rispettivamente ($P = 0.02$) [196]. Entrambi gli studi, gravati da una neutropenia di grado 3-4 nel 35-40% dei casi, non hanno raggiunto il numero di pazienti pianificato e sono stati chiusi anticipatamente per il lento arruolamento. Infine, Felip et al. hanno riportato i risultati di uno studio di fase III, in cui 420 pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato in stadio IA, IB, II o T3N1 (VII edizione TNM) venivano randomizzati a chirurgia da sola o chirurgia seguita da chemioterapia a base di carboplatino e paclitaxel. Dopo un follow-up mediano di 51 mesi, non è stata osservata alcuna differenza significativa in termini di sopravvivenza globale (HR 1.01, IC 95% 0.62-1.65, $P=0.97$) e sopravvivenza libera da malattia (HR 0.96, IC 95% 0.75-1.22, $P=0.74$). Tuttavia, solo il 66% dei pazienti che sono andati incontro ad intervento chirurgico hanno poi ricevuto un trattamento chemioterapico adiuvante, per cui lo studio non aveva la potenza sufficiente a dimostrare differenze significative tra i due bracci [195].

In considerazione dei suddetti risultati, le problematiche di conduzione degli stessi, nonché l'assenza di confronti diretti fra regimi di chemioterapia adiuvante a base di carboplatino *versus* cisplatino, ad oggi, l'impiego del carboplatino nell'ambito di regimi di chemioterapia adiuvante non è consigliato.

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 triplete con cisplatino + mitomicina + vindesina, o vinblastina e ifosfamide [183,184].

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 [183]. Tuttavia, la sola combinazione contenente un farmaco "di terza generazione" e utilizzata come unico regime chemioterapico adiuvante in almeno due studi randomizzati [196,197] della meta-analisi LACE è rappresentata dalla doppietta cisplatino + vinorelbina. Uno studio di fase II che aveva come obiettivo primario la tollerabilità (definita come assenza di neutropenia o trombocitopenia di grado 4 per più di 7 giorni o assenza di neutropenia febbrile o di tossicità non-ematologica di grado 3 o 4 correlata alla chemioterapia) ha randomizzato 130 pazienti affetti da NSCLC (istologia non-squamosa) radicalmente operato (stadio IB, II o pT3N1, VII edizione TNM) a ricevere una combinazione di cisplatino + pemetrexed *versus* cisplatino + vinorelbina. Ad un follow-up mediano di circa 4 mesi, la tollerabilità della chemioterapia adiuvante è stata significativamente migliore per i pazienti che hanno ricevuto la combinazione cisplatino + pemetrexed rispetto a cisplatino + vinorelbina (95.5%, IC 95% 87.5-99.1 verso 75.4% IC 95% 63.1-85.2, $P=0.001$) [198]. Ad un follow-up mediano di 39 mesi, nessuna differenza è stata riscontrata tra i due regimi chemioterapici adiuvanti negli obiettivi secondari di sopravvivenza libera da recidiva (0.83 95% IC 0.31-2.17, $P=0.71$) o sopravvivenza globale (HR 0.59, IC 95% 0.16-2.1, $P=0.42$) [199]. All'American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual meeting 2019, sono stati presentati i risultati dello studio JIPANG, studio di fase III, multicentrico, condotto in Giappone, in cui 784 pazienti affetti da NSCLC (istologia non-squamosa) radicalmente operato (stadio II-III, VII edizione TNM) sono stati randomizzati a ricevere cisplatino + pemetrexed *versus* cisplatino + vinorelbina per una durata massima di 4 cicli. Lo studio ha fallito nel dimostrare un incremento significativo della sopravvivenza libera da recidiva (HR 0.98, 95% IC 0.81-1.20, $P=0.94$), e della sopravvivenza globale (HR 0.98, 95% IC 0.71-1.35, $P=0.86$), in favore di cisplatino-pemetrexed. Tuttavia, le tossicità ematologiche di grado 3 e 4 sono state meno frequenti nel braccio sperimentale (cisplatino + pemetrexed: 24.7%) rispetto a al braccio standard (cisplatino + vinorelbina: 81.8%) [200].

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

Diversi studi hanno valutato la possibilità di utilizzare farmaci biologici come terapia adiuvante. In due studi di fase III erlotinib per 2 anni [201] o gefitinib per 1 anno [202] non hanno dimostrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia (erlotinib: HR 0.90, 95% IC 0.74-1.10, $P=0.32$; gefitinib: HR

1.28; 95% IC, 0.92-1.76; $P = 0.14$) o sopravvivenza globale (erlotinib: HR 1.13, 95 % IC 0.88-1.44, $P=0.33$; gefitinib: HR, 1.24; 95% IC, 0.90 -1.71; $P = 0.18$) rispetto al placebo in pazienti affetti da NSCLC radicalmente operati (stadio IB-IIIa) non selezionati per mutazioni attivanti di EGFR. In due studi randomizzati (uno di fase II [203] e uno di fase III [204]) condotti in pazienti Asiatici affetti da NSCLC radicalmente operato in stadio II-III (N1-2) e presenza di mutazione attivante di EGFR, un beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia è stato osservato con gefitinib per 2 anni (28.7 mesi versus 18.0 mesi, HR 0.60, IC 95%, 0.42-0.87, $P = 0.005$) [204] o erlotinib per 2 anni (percentuale di pazienti libera da malattia: 81.4%, 95% IC 69.6-93.1 versus 44.6%, 95% IC 26.9-62.4; $P=0.0007$) [203], rispetto ad una chemioterapia adiuvante con cisplatino-vinorelbina. Per entrambi gli studi, i dati di sopravvivenza globale non sono ancora maturi. Infine, uno studio di fase II condotto in pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato in stadio IIIa con mutazioni attivanti di EGFR ha riportato un miglioramento in termini di sopravvivenza libera da malattia (HR=0.37; 95 % IC 0.16-0.85; $P = 0.014$), in assenza di beneficio in sopravvivenza globale con gefitinib per 6 mesi *versus* la sola osservazione [205]. Un secondo studio di fase II in pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato (stadio IB-II-IIIa) e mutazione attivante del gene EGFR non ha riportato un incremento significativo nella percentuale di pazienti liberi da malattia (90.5% vs 66.7%, $P=0.06$) a favore di un trattamento con icotinib per 4-8 mesi *versus* la sola osservazione dopo chemioterapia adiuvante a base di platino [206].

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

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nei pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato in stadio II-IIIa e ben selezionati (buon performance status, senza patologie concomitanti maggiori, con una buona e rapida ripresa post-operatoria) la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	Positiva forte
Moderata	Nei pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato allo stadio I la chemioterapia adiuvante non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.	Negativa forte
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 post-operatoria) la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino potrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione a seconda del rischio/beneficio valutato per singolo paziente.	Positiva debole
Moderata	Nei pazienti anziani (età 70-75 anni) affetti da NSCLC allo stadio II-IIIa radicalmente operato e ben selezionati (buon performance status, senza patologie concomitanti maggiori, con una buona e rapida ripresa post-operatoria), la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	Positiva debole

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio II-IIIa radicalmente operato, la chemioterapia adiuvante con regimi a base di carboplatino non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.	Negativa debole
Alta	Nei pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato allo stadio II-IIIa ben selezionati (buon performance status, senza patologie concomitanti maggiori, con una buona e rapida ripresa post-operatoria) la chemioterapia adiuvante con cisplatino e vinorelbina dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione. Tuttavia, se motivi correlati al paziente o alla struttura precludono l'uso di questa combinazione, qualsiasi regime a base di cisplatino con cui il medico abbia familiarità può essere utilizzabile.	Positiva debole
Moderata	Nei pazienti affetti da NSCLC radicalmente operato allo stadio II-IIIa e mutazione attivante di EGFR il trattamento con inibitori di EGFR non dovrebbe essere preso in considerazione come terapia adiuvante al di fuori degli studi clinici.	Negativa debole

5.3.2 Radioterapia adiuvante

Q4: Nei pazienti con NSCLC in stadio I-II radicalmente operato una radioterapia post-operatoria è raccomandata?

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 [207] e la più recente nel 2016 [208]. 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 trials (ricerca degli studi aggiornata al 8 luglio 2016) e l'analisi finale è stata condotta su 2343 pazienti. Sono stati analizzati i dati dell'88% dei partecipanti agli studi selezionati. Gli outcomes analizzati comprendono la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da recidiva, la sopravvivenza libera da recidiva locale e a distanza.

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

Il dato che sorprende maggiormente riguarda la sopravvivenza libera da recidiva loco-regionale. Come gli Autori stessi suggeriscono, il numero di recidive loco-regionali è minore nei pazienti trattati con PORT. Tuttavia, essendo l'evento morte quello che maggiormente rappresenta gli eventi osservati, i risultati finali sono in gran parte attribuibili alla sopravvivenza. Ciò suggerisce che la radioterapia riduce gli eventi di recidiva e che l'aumento del rischio di morte potrebbe essere attribuibile ad altri meccanismi. A differenza delle 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. Anche gli autori del lavoro suggeriscono peraltro che, nonostante l'inclusione di un numero maggiore di lavori, la nuova metodologia applicata ha comportato l'esclusione di trial dedicati ad uno stadio specifico, con conseguente limitazione nel potere di rilevazione di tali differenze.

Pertanto, sicuramente sono formulabili giustificate critiche relativamente alle metanalisi pubblicate (inclusione di studi prevalentemente molto datati, condotti con differenti dosi totali, schemi di frazionamento radio-biologicamente non ottimali, utilizzo di apparecchiature tecnicamente non idonee all'irradiazione toracica, volumi di trattamento e planning radioterapico non congrui), ma allo stato attuale delle conoscenze, il trattamento radioterapico adiuvante negli stadi I-II radicalmente operati non può essere raccomandato.

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

6. Follow-up dopo terapia primaria

La sopravvivenza globale a 5 anni dopo chirurgia radicale nello stadio I patologico è del 60-80%, nello stadio II del 40-60%, mentre nello stadio III è del 20-40% [209]. La cinetica delle riprese di malattia presenta un picco intorno al nono mese dopo l'intervento e due picchi successivi alla fine del secondo e del quarto anno [210]. Sebbene si stimi un rischio di ricaduta tra 6% e 10% per persona/anno nei primi 4 anni dopo chirurgia e 2% dopo il 4 anno [211], alcuni dati suggeriscono che il rischio di ricaduta dopo il quinto anno persiste ed è stimabile tra il 3,5% e il 15% [212]. Il pattern di ricaduta si diversifica a seconda del tempo, con ricadute locali nei primi due anni e con un tasso di ricadute a distanza che aumenta dopo il terzo anno dalla fine del trattamento primario [213].

6.1 Imaging

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

Vi sono popolazioni di pazienti selezionate, per le quali una sorveglianza broncoscopica potrebbe essere utile: queste includono i pazienti con neoplasie centrali, visibili alla broncoscopia diagnostica, i pazienti con alto rischio di recidiva del moncone (margini chirurgici < 1 cm) e i pazienti con sedi bronchiali di

displasia o carcinoma in situ. In questi pazienti la percentuale di recidive asintomatiche del moncone evidenziabili con una broncoscopia eseguita ad un anno dall'intervento è dell'ordine del 4% [214]. Sebbene non siano disponibili dati relativi al vantaggio in sopravvivenza, l'esecuzione di una broncoscopia ad un anno dall'intervento in questo gruppo di pazienti può essere consigliata.

Al congresso ESMO (European Society of Medical Oncology) del 2017 sono stati presentati i risultati di uno studio randomizzato di fase 3 (IFCT-0302) che confrontava 2 diverse modalità di follow-up in pazienti radicalmente operati per NSCLC stadio IIIA (IV edizione TNM) [215]. I pazienti venivano randomizzati ad un follow-up definito "minimale", che consisteva in visite cliniche e radiografie del torace semestrali per i primi 2 anni ed in seguito annualmente, fino al quinto anno dalla chirurgia, ed un follow-up "massimale", che prevedeva visite cliniche e TC torace/addome con mdc anche in questo caso semestrali per i primi 2 anni ed in seguito annuali fino al quinto anno. In caso di carcinomi squamosi o a grandi cellule, il follow-up "massimale" prevedeva anche l'esecuzione di un esame broncoscopico insieme alla TC. L'obiettivo primario dello studio era quello di dimostrare un aumento significativo nella sopravvivenza in presenza di follow-up "massimale", mentre la sopravvivenza libera da malattia era tra gli obiettivi secondari. Tra gennaio 2005 e novembre 2012, 1775 pazienti sono stati randomizzati ad un follow-up "massimale" (N = 887) o "minimale" (N = 888). La maggior parte dei pazienti arruolati aveva uno stadio clinico I-II (82% in ciascun braccio). I risultati non hanno dimostrato nessuna differenza in sopravvivenza mediana tra il follow-up "massimale" e quello "minimale" (123.6 mesi *versus* 99.7 mesi; HR=0.94, IC 95% 0.81-1.08; $P = 0.37$), mentre vi era un *trend* verso una sopravvivenza libera da malattia significativamente peggiore per il braccio "massimale" rispetto a quello "minimale" (59.2 mesi *versus* non raggiunta; HR=1.13 IC 95% 0.99-1.30; $P = 0.07$). Un'analisi esploratoria a partire dai 2 anni dalla chirurgia non ha visto nessuna differenza in sopravvivenza nei pazienti che avevano recidivato entro 2 anni, mentre una differenza significativa in sopravvivenza a favore del follow-up "massimale" era evidente nei pazienti che non avevano recidivato a 2 anni, fatto che, secondo gli autori, era dovuto ad una maggiore capacità da parte della TC di diagnosticare tumori secondi primitivi (più frequenti a partire dai 2 anni dall'intervento) potenzialmente suscettibili di un trattamento curativo locale se rilevati in fase precoce. Attualmente, in assenza di dati definitivi con un più lungo follow-up, e in accordo con altre linee guida internazionali [216], un follow-up con TC dopo trattamento primario rimane l'opzione raccomandata.

6.2 Survivorship care

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

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

I pazienti trattati con radioterapia come parte della strategia terapeutica hanno una incidenza di tossicità tardive dell'ordine del 25-40% [217]. Nella maggior parte dei casi, i reperti sono prevalentemente radiologici, in termini di vari quadri di pneumopatia post-attinica (polmonite in fase acuta, fibrosi in fase cronica, talvolta con aspetto "mass-like" o "scar-like"), senza una sintomatologia clinica significativa. Molto rare sono le complicanze tardive a livello esofageo.

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

L'incidenza di secondi tumori polmonari è di circa 2% l'anno ed è identica dopo trattamento chirurgico o SBRT [218]. 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 [219]. Anche l'adozione di stili di vita salutari (dieta equilibrata e attività fisica) dovrebbe essere caldamente proposta.

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

6.3 Durata del follow-up

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

6.4 Organizzazione

La durata del periodo di follow-up specialistico può essere variabile a seconda delle condizioni del paziente e di specifici accordi tra specialisti e medici di assistenza primaria. Nella maggior parte delle situazioni si ritiene che possa essere limitato ai primi cinque anni successivi al trattamento primario. Si consiglia, in ogni caso, che ciascun centro stabilisca la durata del follow-up specialistico e che, a seguire, il paziente possa eseguire i controlli richiesti seguito dal proprio medico curante.

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

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Dopo il termine del trattamento primario, specie se questo include la radioterapia e/o la chemioterapia si raccomanda uno stretto controllo clinico del paziente fino alla remissione delle tossicità acute, ogni 3-6 mesi nei primi due anni e ogni anno successivamente.	4	Positiva forte
TC torace con m.d.c.	Ogni 6 mesi nei primi due anni e annuale successivamente, fino al 5° anno. Dopo i primi due anni la TC può essere eseguita senza mdc. Nei pazienti <i>unfit</i> , anziani o comunque non suscettibili di successivi trattamenti attivi può essere sostituita con una TC torace senza mdc.	3	Positiva debole

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
Broncoscopia	Dopo chirurgia di una neoplasia centrale, visibile alla broncoscopia diagnostica, con alto rischio di recidiva del moncone (margini chirurgici < 1 cm) o presenza di displasia o carcinoma <i>in situ</i> : broncoscopia ad un anno dall'intervento.	3	Positiva debole
Spirometria completa con valutazione della diffusione del CO	A 4-8 settimane dal termine del trattamento primario.	4	Positiva debole
Survivorship care	Mettere a disposizione strumenti per favorire l'astensione dal fumo e l'adozione di stili di vita salutari. Vaccinazione anti-influenzale annuale e vaccinazione anti-pneumococcica. L'esecuzione della TC dopo il 5° anno non è suggerita routinariamente. In ogni caso andrebbe eseguita una TC a basse dosi senza mdc.	1	Positiva forte
Procedure non raccomandate	In assenza di indicazioni cliniche i seguenti esami sono "sconsigliati": PET/TC con FDG, ecografia addominale, ecocardiografia, imaging del sistema nervoso centrale; CEA o altri marcatori	4	Positiva forte

7. Trattamento della malattia localmente avanzata

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

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

7.1 Malattia localmente avanzata resecabile

7.1.1 Terapia chirurgica

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

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

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

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

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

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

L’efficacia del trattamento chirurgico rispetto al trattamento radioterapico in pazienti in stadio 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 [220]. 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 due gruppi non sono state riportate differenze significative in termini di PFS e OS a 5 anni [221].

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

7.1.2 Chemioterapia neoadiuvante

Il NSCLC Meta-analysis Collaborative Group pubblicava nel 2014 i risultati di una meta-analisi su dati individuali (2.385 pazienti), condotta su 15 studi randomizzati, che confrontavano una chemioterapia preoperatoria a base di platino versus osservazione clinica in pazienti con NSCLC in stadio I-IIIa candidati a resezione chirurgica [222]. L’obiettivo primario era la sopravvivenza globale, per la quale veniva osservato un incremento statisticamente significativo in favore del trattamento chemioterapico neoadiuvante (HR 0.87, 95% CI 0.78-0.96; $P = 0.007$), con una riduzione del rischio di morte del 13%, che si traduce in un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni del 5% (dal 40% al 45%). Tale differenza in sopravvivenza è stata confermata in tutte le analisi di sottogruppo pre-pianificate, sia per le caratteristiche dei singoli studi che dei pazienti inseriti. Il vantaggio per la chemioterapia neoadiuvante è stato riportato anche per la sopravvivenza libera da recidiva (HR 0.85, CI 95% 0.76-0.94; $P = 0.002$), e per il tempo alla recidiva a distanza (HR 0.69, CI 95% 0.58-0.82; $P < 0.0001$), mentre il vantaggio in termini di tempo alla recidiva loco-regionale non ha raggiunto la significatività statistica (HR 0.88, 95% CI 0.73-1.07; $P = 0.20$).

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

7.1.3 Chemio-radioterapia neoadiuvante

L'approccio chemio-radioterapico neoadiuvante trova le sue ragioni in particolare nella ricerca del downstaging clinico pre-chirurgico e soprattutto con l'intento di incrementare la risposta patologica, intesa sia come clearance linfonodale, che come risposta patologica completa. In questo ambito uno degli studi di riferimento è quello dell'Intergroup Trial 0139, di fase III randomizzato di confronto tra la chemio-radioterapia concomitante definitiva *versus* chemio-radioterapia d'induzione, seguita da chirurgia [223]. Pur a fronte di una sopravvivenza globale non diversa, i dati mostrano chiaramente che nei pazienti sottoposti a lobectomia polmonare il vantaggio in sopravvivenza in favore della strategia trimodale rispetto alla chemio-radio definitiva è significativo (OS mediana: 34 mesi *versus* 22 mesi). Tale beneficio non si riscontra invece nel gruppo trattato con pneumonectomia (OS mediana: 19 mesi), sottolineando quindi la necessità di una corretta selezione del paziente da candidare al trattamento trimodale. Qualora invece la radioterapia venga utilizzata in modalità sequenziale rispetto alla chemioterapia nella strategia di induzione, come nel lavoro del SAKK group, non si osserva alcun beneficio in termini di sopravvivenza dalla strategia trimodale rispetto all'approccio standard chemioterapia d'induzione-chirurgia [224]. La risposta patologica completa e la clearance linfonodale (pN0) si attestano negli studi randomizzati citati tra il 15%-33% e tra il 25%-46%, rispettivamente. Studi più recenti che utilizzano dosi totali e frazionamento intensificati riportano dati mediani di risposta patologica completa del 44% (25-68%) e pN0 del 70% (63-82%) [225-230]. Il ruolo della risposta patologica come end-point surrogato della sopravvivenza è ancora argomento di discussione in ambito scientifico, perché, pur esistendo proposte di utilizzo di tale endpoint [231], 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 e deve essere sempre valutata nell'ambito di un gruppo multidisciplinare.

7.1.4 Radioterapia post-operatoria

Nei pazienti in cui la diagnosi del coinvolgimento neoplastico dei linfonodi mediastinici emerge in fase post-operatoria (pN2), è necessario procedere alla valutazione del trattamento radioterapico adiuvante. La PORT metanalisi (Post-Operative Radio-Therapy) del 1998, pur dimostrando nei pazienti radicalmente resecati in stadio I-II un effetto negativo sulla sopravvivenza, non chiarisce l'esistenza di un beneficio clinico nei pazienti in stadio III [232]. Sebbene siano giustificate alcune critiche metodologiche che riguardano tale metanalisi (inclusione di studi prevalentemente molto datati, condotti con differenti dosi totali, schemi di frazionamento radio-biologicamente non ottimali, utilizzo di apparecchiature tecnicamente non idonee all'irradiazione toracica, volumi di trattamento e planning radioterapico non congrui) ad oggi non esiste evidenza scientifica randomizzata a favore di un trattamento radioterapico adiuvante. In ogni caso, il trattamento deve oggi prevedere la somministrazione di una dose totale compresa tra i 50-54 Gy, con frazionamento convenzionale (1.8-2 Gy/die), a un volume bersaglio rappresentato dalle stazioni linfonodali ilo-mediastiniche coinvolte dalla malattia, dalla trancia di sezione considerando sempre l'ilo e la stazione sottocarenale [233]. L'impiego di tecniche radioterapiche sempre più conformate consente di minimizzare il rischio di complicanze acute e tardive, sia di tipo respiratorio, che a carico degli altri organi a rischio, come il cuore e l'esofago.

Nel 2014 una metanalisi basata su dati di letteratura ha valutato l'impatto della PORT sulla sopravvivenza e sulla ripresa locale di malattia in 2.387 pazienti radicalmente operati in stadio IIIA-N2 arruolati in 11 studi randomizzati [234]. La PORT ha ridotto il rischio di ripresa locale di malattia ed il miglioramento in sopravvivenza è stato riportato quando la radioterapia è stata somministrata mediante acceleratore lineare (relative risk [RR] 0.76, 95% CI 0.61-0.95; $P = 0.02$). Nel 2016 una ulteriore metanalisi ha valutato 16 studi randomizzati per un totale di 3.278 pazienti in stadio IIIA-N2 radicalmente operati [235]. I dati confermano un vantaggio in favore della PORT in termini di sopravvivenza con un beneficio assoluto a 5 anni dell'8% (HR 0.73, 95% CI 0.58-0.92; $p = 0.008$), con una migliore sopravvivenza libera da malattia (HR 0.70, 95% CI 0.60-0.83; $p < 0.0001$) e da recidiva loco-regionale (HR 0.37, 95% CI 0.24-0.58; $p < 0.0001$).

Anche una metanalisi più recente pubblicata nel 2019 conferma che la PORT aumenta la sopravvivenza [HR = 0.85; 95% confidence interval (CI): 0.79-0.92] e la sopravvivenza libera da malattia (HR = 0.57; 95% CI:

0.38-0.85) nei pazienti con stazioni linfonodali multiple coinvolte dalla malattia, dato non evidente invece per i pazienti con coinvolgimento di singola stazione N2 [236]. Certamente queste metanalisi presentano delle limitazioni rappresentate dall'assenza di dati relativi alla tossicità e qualità di vita dei pazienti, dal non essere state condotte sulla base di dati individuali e dall'aver incluso talvolta studi che non prevedevano una PET di stadiazione. Tuttavia, i risultati prodotti confermano il beneficio della radioterapia post-operatoria nello stadio III pN2, e suggeriscono che l'irradiazione post-operatoria nei pazienti pN2 multistazione deve essere accuratamente valutata nella pratica clinica, in attesa dei risultati dello studio europeo prospettico randomizzato volto a valutare l'utilità della radioterapia adiuvante condotta con tecniche moderne e su volumi ottimali (LungART trial NCT00410683).

7.1.5 Tumori infiltranti la parete toracica

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

7.1.6 Tumore di Pancoast

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

Il trattamento di queste neoplasie deve essere preceduto da un'accurata stadiazione (TC, RM, PET), con eventuale ricorso a mediastinoscopia/tomia e/o eventuali approcci stadiativi mini-invasivi (EBUS; EUS). Nel caso di interessamento linfonodale assente o limitato (N0-N1) il trattamento indicato è quello combinato chemio-radio-chirurgico (essendo cisplatino ed etoposide lo schema chemioterapico maggiormente valutato in questo setting di pazienti) [237-239].

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 [237, 238].

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

7.1.7 Tumori infiltranti i bronchi principali e i vasi polmonari

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

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

7.2 Malattia localmente avanzata non resecabile

In tutti i pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile o IIIC, è indicato un trattamento multimodale, che deve essere sempre valutato e condiviso in ambito multidisciplinare. Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIB (N3) o IIIC è raccomandato procedere in prima istanza con la caratterizzazione molecolare del tumore che prevede, analogamente allo stadio IV, la ricerca di mutazioni di EGFR,

riarrangiamenti di ALK e ROS1, per valutare la possibilità di prescrivere trattamenti a bersaglio molecolare in popolazioni selezionate per la presenza o l'espressione di tali marcatori.

Q5: Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC un trattamento concomitante di chemio-radioterapia a dosi radicali è raccomandato (rispetto alla sequenziale?)

Una metanalisi Cochrane del 2004 ha confrontato il trattamento chemio-radioterapico concomitante sia con la modalità sequenziale, che con il solo trattamento radiante [240]. Sono stati analizzati 3 trials prospettici randomizzati, due di fase III e uno di fase II, per un totale di 711 pazienti affetti da NSCLC in stadio II-III B. È stato evidenziato come l'approccio chemio-radioterapico concomitante determini una riduzione del rischio di morte a due anni pari al 14% rispetto alla modalità sequenziale.

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

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

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

L'aggiornamento della metanalisi Cochrane [241] riporta dati più maturi degli studi precedentemente valutati, con l'inclusione di trials aggiuntivi. Vengono nel complesso analizzati 6 studi prospettici randomizzati (1024 pazienti), che hanno confrontato il trattamento chemio-radioterapico concomitante con la modalità sequenziale. È stata evidenziata una differenza nel rischio di morte a 2 anni nei due gruppi del 13%, simile a quella riportata nella metanalisi del 2004.

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

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

Gli studi inclusi nella metanalisi mostrano un rischio complessivo moderato di selection e attrition bias, che potrebbero condizionare la fiducia nei risultati ottenuti. Tuttavia, il numero di trials e di pazienti inclusi nell'analisi, unitamente al beneficio in sopravvivenza riportato, supportano un beneficio clinico in favore del trattamento concomitante.

Un'altra metanalisi [242] ha confrontato la strategia di trattamento concomitante *versus* sequenziale in questo setting di pazienti. In questa revisione sono stati inclusi 6 trials, 1205 pazienti, ed è stata condotta una 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; 95% IC, 0.74-0.95; P: 0.004), con un beneficio assoluto del 5.7% a 3 anni e del 4.5% a 5 anni. Viene inoltre evidenziato come l'effetto del trattamento concomitante si espliciti maggiormente nel controllo locale di malattia (HR, 0.77; 95% IC, 0.62-0.95; P: 0.01), mentre non ci sono differenze nei due gruppi riguardo la progressione a distanza.

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

Per quanto riguarda la valutazione del rischio di bias, in 3 degli studi inclusi nella metanalisi 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 versus modalità continua nel sequenziale), mentre quello di Ulutin et al. era stato allo stesso modo escluso poiché non randomizzato e con una numerosità limitata.

Alla luce delle evidenze descritte il trattamento chemio-radioterapico concomitante dovrebbe rappresentare l'opzione di prima scelta nei pazienti in stadio III con malattia non resecabile. Tuttavia, risulta fondamentale un'adeguata selezione clinica dei pazienti candidabili, poiché negli studi esaminati i pazienti presentavano un ECOG PS prevalentemente pari a 0-1.

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

Q6: Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC, esiste un regime chemioterapico raccomandato da eseguire in associazione alla radioterapia?

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

Nella metanalisi pubblicata nel 2004 da Hotta et al [243] sono stati confrontati i dati di efficacia delle combinazioni a base di cisplatino rispetto a quelle contenenti carboplatino. I risultati su 2948 pazienti inclusi in 8 studi clinici selezionati, hanno evidenziato come le combinazioni a base di cisplatino determinino un miglioramento significativo del tasso di risposte obiettive (ORR) (OR, 1.36; 95% CI, 1.15 to 1.61; $p < 0.001$) ma non un prolungamento della sopravvivenza, rispetto a un regime a base di carboplatino (HR 1.10; 95% CI, 1.005 – 1.21; $p = 0.39$). Tuttavia una successiva analisi che ha escluso i 3 studi che includevano combinazioni con farmaci obsoleti (mitomicina C, vindesina, vinblastina), considerando esclusivamente i 5 studi che valutavano farmaci di terza generazione (taxano o gemcitabina), ha evidenziato un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale in favore delle combinazioni contenenti cisplatino, con un incremento netto dell'11% della sopravvivenza rispetto ai regimi a base di carboplatino.

Come già avvenuto per la malattia metastatica, due studi di fase III [244, 245] hanno confermato che le combinazioni a base di cisplatino e farmaci di terza generazione (paclitaxel o docetaxel) risultano più efficaci e meno tossiche, rispetto a precedenti regimi chemioterapici che includevano farmaci di seconda generazione come irinotecano, vindesina o mitomicina.

Nello studio di Yamamoto et al, 456 pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento di induzione con: mitomicina, vindesina e cisplatino ($n = 153$), irinotecano e carboplatino ($n = 152$), paclitaxel e carboplatino ($n = 156$). I risultati non hanno evidenziato differenze significative in termine in sopravvivenza globale (20.5, 19,8 e 22.0 mesi rispettivamente) e sopravvivenza a 5 anni (17.5%, 17.8% e 19.8% rispettivamente) fra i 3 bracci di trattamento, confermando però un peggior profilo di tollerabilità, gravato da una incidenza maggiore di neutropenia febbrile e disturbi gastroenterici, per la combinazione di mitomicina, vindesina e cisplatino ($p < 0.001$) [244].

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

13.4 *versus* 10.5 mesi ($p = 0.208$); e sopravvivenza globale (OS): 26.8 mesi (95% CI, 23.6 - 33.4 mesi) *versus* 23.7 mesi (95% CI, 15.9 - 33.2 mesi), rispettivamente [245].

In aggiunta alle combinazioni discusse, diversi studi hanno esplorato un regime chemioterapico a base di cisplatino ed etoposide, concomitante alla radioterapia, in particolare in nord America. Nello studio di Liang et al, 200 pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile, sono stati randomizzati a ricevere un trattamento con cisplatino ed etoposide o carboplatino e paclitaxel, in associazione alla radioterapia [246]. I risultati, basati su 191 pazienti trattati, hanno evidenziato una differenza non statisticamente significativa in favore del braccio cisplatino ed etoposide in termini di ORR: 73.7% *versus* 64.5% ($p = 0.21$) e OS: 23.3 *versus* 20.7 mesi (HR 0.76, 95% CI 0.55 - 1.05; $p = 0.095$), rispettivamente. Tuttavia, la combinazione cisplatino-etoposide ha determinato un incremento significativo del tasso di sopravvivenza a 3 anni (3-years OS rate): 41% *versus* 26% ($p = 0.024$) rispetto alla combinazione carboplatino-paclitaxel. Dal confronto è emerso un profilo di tollerabilità sovrapponibile tra i 2 regimi di combinazione, con un incremento delle polmoniti associate alla radioterapia in favore del braccio carboplatino e paclitaxel ($G \geq 2$ 33.3% *versus* 18.9% $p = 0.036$), ed un aumento delle esofagiti severe nel braccio cisplatino ed etoposide ($G \geq 3$ 20.0% *versus* 6.3% $p = 0.009$). Sulla base di queste evidenze, la combinazione di cisplatino ed etoposide rappresenta attualmente il regime chemioterapico standard utilizzato in associazione alla radioterapia nel trattamento del NSCLC in stadio III non operabile nel nord America. Nonostante questi risultati abbiano confermato un vantaggio in sopravvivenza del 15% in favore del regime cisplatino-etoposide ($p = 0.024$), tale combinazione non si è affermata allo stesso modo in Europa. In effetti, l'esperienza maturata nel microcitoma con il medesimo trattamento, ha permesso di confermare un profilo di tossicità maggiore rispetto alle altre combinazioni, associato anche alla durata del trattamento su più giorni consecutivi. Tali valutazioni hanno di fatto orientato le preferenze dei clinici a favore di altre combinazioni a base di platino, che presentano una efficacia simile ed una tollerabilità significativamente migliore.

Lo studio PROCLAIM è un trial randomizzato di fase III che ha confrontato la combinazione di cisplatino ed etoposide *versus* un regime a base di cisplatino e pemetrexed, nei pazienti con NSCLC ad istologia non squamosa, con OS come obiettivo primario [247]. Lo studio, che ha incluso 555 pazienti, è stato interrotto in anticipo per futilità, evidenziando un beneficio analogo in termini di sopravvivenza fra i 2 bracci di trattamento (OS: 26.8 *versus* 25.8 mesi, HR 0.98; 95% CI, 0.79 - 1.20, $p = 0.831$), confermando però una significativa riduzione delle tossicità di grado 3 e 4 in favore della combinazione cisplatino e pemetrexed (64.0% *versus* 76.8%; $p = 0.001$).

Alla luce delle evidenze descritte, nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC, un trattamento chemioterapico a base di platino è raccomandato in associazione alla radioterapia, preferibilmente basato sulla combinazione del cisplatino con un farmaco di terza generazione.

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

Q7: 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?

Lo studio di fase III "PACIFIC" è un trial di randomizzato in doppio cieco, multicentrico, che ha incluso 713 pazienti con performance status 0-1, affetti da NSCLC localmente avanzato (stadio III non resecabile secondo TNM versione 7), in risposta o stabilità di malattia dopo un trattamento di chemio-radioterapia

concomitante (almeno 2 cicli di chemioterapia a base di platino concomitanti alla radioterapia) ad intento radicale (dose totale di radioterapia compresa tra 54 e 66 Gy). I pazienti venivano randomizzati, in un intervallo temporale compreso tra 1 e 42 giorni dall'ultima dose di radioterapia, a ricevere un trattamento immunoterapico con durvalumab o placebo (2:1) 10 mg/kg e.v. ogni 2 settimane sino a un massimo di 12 mesi di trattamento. I due endpoint primari erano PFS e OS. Il tempo alla progressione è stato valutato da un Comitato di revisione centrale indipendente in cieco, secondo i criteri RECIST v1.1.

Alla prima analisi ad interim pianificata, la PFS è risultata significativamente superiore nei pazienti trattati con durvalumab rispetto al placebo (PFS mediana: 16.8 mesi *versus* 5.6 mesi, HR 0.52, IC 95% 0.42-0.65, P = 0.001). Gli eventi avversi di grado 3 e 4 sono stati solo lievemente più frequenti nel braccio durvalumab (29.9% *versus* 26.1%), così come gli eventi avversi che hanno portato a una sospensione dal trattamento (15.4% *versus* 9.8%) [248].

Dopo un follow-up mediano di 25.2 mesi, la sopravvivenza globale nella popolazione generale è risultata a favore del braccio di immunoterapia con durvalumab (OS mediana: non raggiunta *versus* 28.7 mesi, HR 0.68, 95% IC: 0.53-0.87; tasso di sopravvivenza a 2 anni: 66.3% *versus* 55.6%, P = 0.005), così come pure il dato aggiornato di PFS (HR 0.51, IC 95% 0.41-0.63, P = 0.001) [249]. Un'analisi per sottogruppi pre-pianificata ha inizialmente dimostrato un vantaggio in sopravvivenza in favore del durvalumab indipendentemente dai livelli espressione di PD-L1 al cut-off prestabilito del 25%, misurato su tessuto d'archivio, disponibile nel 63% circa dei pazienti (cut-off \geq 25%: HR, 0.46) e (cut-off $<$ 25%: HR, 0.92). Sulla base di questi dati il durvalumab è stato approvato da FDA come terapia di consolidamento in pazienti con NSCLC in stadio III non resecabile, in risposta o stabilità di malattia dopo trattamento chemio-radioterapico a dosi radicali, indipendentemente dai livelli di espressione tumorale del PD-L1.

Una successiva analisi esplorativa post-hoc non pianificata, richiesta dalle autorità regolatorie europee (CHMP), volta ad esplorare il ruolo predittivo del PD-L1 ad un cut-off diverso da quello pre-stabilito (cut-off: 1% *versus* 25%), ha tuttavia evidenziato una correlazione significativa tra i livelli di espressione del PD-L1 e il beneficio in sopravvivenza nei pazienti trattati con durvalumab (cut-off \geq 1%: HR, 0.53) e (cut-off $<$ 1%: HR, 1.36). Sulla base di tali evidenze il durvalumab è stato approvato prima dall'EMA (settembre 2018) e successivamente dall'AIFA (con determina del Dicembre 2018) come terapia di consolidamento dopo trattamento chemio-radioterapico ad intento radicale nei pazienti in stadio III con espressione di PD-L1 \geq 1%. Al congresso ASCO 2019 è stato presentato un aggiornamento dei dati di sopravvivenza nella popolazione generale inclusa nello studio, che conferma un beneficio rilevante e duraturo nei pazienti trattati con durvalumab (OS mediana: non raggiunta verso 29.1 mesi, HR: 0.69, 95% IC: 0.55-0.86; tasso di sopravvivenza a 3 anni: 57% *versus* 43.5%, P = 0.005). L'aggiornamento della sopravvivenza sulla base dei livelli di espressione del PD-L1 conferma un beneficio significativo limitatamente al sottogruppo di pazienti con PD-L1 \geq 1% (cut-off \geq 1% o $<$ 1%, HR 0.59 e 1.14) [250].

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con 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.	Positiva forte

8. Trattamento della malattia avanzata

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

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

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

8.1 Malattia oncogene-addicted

Sono ormai note numerose alterazioni molecolari del NSCLC che condizionano la biologia del tumore, alcune delle quali sono già un target terapeutico, mentre altre potrebbero rappresentarlo in futuro. Tra le alterazioni molecolari più frequenti vanno annoverate: mutazioni del gene *KRAS* (20-30%), *EGFR* (10-15% dei pazienti caucasici e fino al 40% dei pazienti asiatici), riarrangiamenti di *ALK* (3-7%), *ROS1* (1-2%), *RET* (1-2%), *NTRK* (0.5-1%), mutazioni del gene *BRAF* (2-4%), *HER2* (1-2%) e amplificazioni o mutazioni del gene *MET* (2-4% complessivamente) [251-260].

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

8.1.1 Trattamento della malattia *EGFR*-mutata

Gli inibitori tirosino-chinasici di *EGFR* rappresentano il trattamento di I linea raccomandato nei pazienti con NSCLC avanzato e mutazioni classiche (Ex19dels e L858R) [261-269].

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

Le mutazioni non comuni o rare includono mutazioni puntiformi (singole o complesse) a carico di svariati residui aminoacidici negli esoni 18, 19, 20 e 21, oppure inserzioni aminoacidiche a carico esclusivamente dell'esone 20. Le più note fra queste alterazioni rare, raggruppate per esone, sono: esone 18 (mutazioni G719C, G719S, G719A, V689M, N700D, E709K/Q, S720P); esone 20 (mutazioni V765A, S768I, V769L, T783A e T790M, inserzioni); esone 21 (mutazioni N826S, A839T, K846R, L861Q, G863D) [270]. Il riscontro di alterazioni molecolari aggiuntive, rispetto a quelle precedentemente riportate, andrebbe discusso nell'ambito di gruppi multidisciplinari prima di procedere alla scelta della terapia di prima linea.

La necessità di identificare tutte le mutazioni clinicamente rilevanti del gene *EGFR*, passibili di trattamento personalizzato con gli inibitori tirosino-chinasici impone l'impiego di procedure diagnostiche con un adatto *reference range*; in altri termini, è necessario l'impiego di tecnologie in grado di rilevare tutte le mutazioni di *EGFR* sopra citate, specificandolo nella refertazione con le adeguate nomenclature internazionali [271].

Q8: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni attivanti classiche del gene *EGFR* (Ex19dels, L858R), il trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di *EGFR* gefitinib, erlotinib o afatinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

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

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

In nessuno di questi studi viene osservato un vantaggio significativo in termini di OS, il che è verosimilmente da attribuirsi al fatto che molti pazienti trattati con chemioterapia ricevevano poi un inibitore tirosino-chinasico nelle linee successive di trattamento (effetto *cross-over*) e al non adeguato dimensionamento degli studi per osservare differenze in OS.

Sono stati condotti alcuni studi di confronto tra inibitori tirosino-chinasici di prima (gefitinib, erlotinib) e seconda (afatinib, dacomitinib) generazione nel trattamento dei pazienti con mutazione di *EGFR* e NSCLC in stadio avanzato. Lo studio cinese di fase 3 “CTONG 009” ha confrontato erlotinib con gefitinib, avendo PFS come endpoint primario [272]. In questo studio 256 pazienti venivano randomizzati (1:1) a ricevere gefitinib o erlotinib come prima (65%) o seconda linea (35%) di trattamento. Non sono state descritte differenze significative tra i due bracci in termini di RR, PFS e OS, né nella popolazione complessiva dello studio, né nel sottogruppo dei pazienti naive. A questi dati si aggiungono quelli dello studio randomizzato di fase 3 “WJOG 5108L”, condotto in Giappone, con disegno di non-inferiorità, che ha confrontato gefitinib *versus* erlotinib in pazienti con NSCLC avanzato pretrattato con almeno una linea di chemioterapia, essendo la PFS endpoint primario [273]. Nessuna differenza è stata osservata fra le due tipologie di trattamento. Dei 561 pazienti arruolati nello studio, 401 avevano una mutazione classica di *EGFR* e, tra questi, non è stata

osservata alcuna differenza significativa in termini di OS fra i due bracci (26.5 mesi per gefitinib e 31.4 mesi per erlotinib, HR 1.189, IC 95% 0.90-1.57, $P = 0.221$). Vengono riportate differenze nel profilo di tossicità tra i due inibitori, con una maggiore incidenza di rash di grado 3-4 per erlotinib (18.2% *versus* 2.2%) e di ipertransaminasemia di grado 3-4 per gefitinib (6.1/13% *versus* 2.2/3.3%).

Lo studio multicentrico di fase 2B LUX-Lung 7, randomizzato (1:1) in aperto, ha confrontato afatinib (40 mg/die) *versus* gefitinib (250 mg/die) come trattamento di prima linea in 319 pazienti con NSCLC stadio IIIB/IV e mutazioni classiche di *EGFR* [274, 275]. Questo studio aveva tre endpoint primari: PFS, time-to-treatment failure (TTF) e OS. Afatinib si è dimostrato superiore a gefitinib in termini di PFS (mediana: 11 *versus* 10.9 mesi, HR 0.73, IC 95% 0.57-0.95, $P = 0.017$) e TTF (mediana: 13.7 *versus* 11.5 mesi, HR 0.73, IC 95% 0.58-0.92, $P = 0.0073$), ma non di OS (mediana: 27.9 *versus* 24.5 mesi, HR 0.86, IC 95% 0.66-1.12, $P = 0.285$), con una incidenza maggiore di diarrea di grado 3-4 (13% *versus* 1%) e rash o acne di grado 3-4 (9% *versus* 3%) nel braccio afatinib, ed una maggiore incidenza di ipertransaminasemia di grado 3-4 (9% *versus* 0%) nel braccio gefitinib.

Lo studio di fase 3 ARCHER 1050 è l'unico trial ad avere dimostrato un vantaggio in OS di un inibitore di *EGFR* di seconda generazione (dacomitinib, 45 mg/die) rispetto a gefitinib (250 mg/die) (mediana: 34.1 *versus* 26.8 mesi; HR 0.760; IC 95% 0.582-0.993; $P = 0.0438$) [276, 277], risultando positivo anche l'endpoint primario (PFS mediana: 14.7 *versus* 9.2 mesi, HR 0.59, IC 95% 0.47-0.74; $P < 0.0001$). Tra i limiti dello studio da segnalare l'esclusione di pazienti con metastasi cerebrali e di mutazioni non classiche di *EGFR*. Il braccio dacomitinib era gravato da una maggiore incidenza di eventi avversi di grado ≥ 3 (63% *versus* 41%), in particolare in termini di dermatite acneiforme (14% *versus* 0%) e diarrea (8% *versus* 1%). Al momento della stesura di queste linee guida (ottobre 2019) dacomitinib non è approvato né rimborsato in Italia per il trattamento dei pazienti affetti da NSCLC con mutazioni di *EGFR*.

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

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti classiche di <i>EGFR</i> (Ex19dels, L858R), un trattamento di prima linea con un inibitore tirosino-chinasico di <i>EGFR</i> come gefitinib, erlotinib o afatinib, dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (rispetto alla chemioterapia).	Positiva forte

Q9: 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)?

Lo studio di fase 3 FLAURA, randomizzato (1:1) in doppio-cieco, internazionale, multicentrico, ha confrontato l'inibitore di terza generazione osimertinib (80 mg/die) con gli inibitori di prima generazione (erlotinib 150 mg/die o gefitinib 250 mg/die) come trattamento di prima linea in 556 pazienti con NSCLC e mutazioni classiche di *EGFR* (Ex19dels, L858R) [278]. La PFS valutata dagli sperimentatori, che costituiva l'endpoint primario dello studio, è risultata superiore per i pazienti trattati con osimertinib rispetto al braccio di controllo (mediana: 18.9 *versus* 10.2 mesi, HR 0.46, IC 95% 0.37-0.57; $P < 0.001$). Il vantaggio in PFS è stato osservato in tutti i sottogruppi predefiniti, incluso quello dei pazienti con metastasi cerebrali ($n = 116$; HR 0.47; IC 95% 0.30-0.74). Al momento del data cut-off per l'analisi della PFS, i dati di OS non erano ancora maturi e la mediana non era stata raggiunta nei due bracci di trattamento. E' stato tuttavia osservato un incremento non significativo dell'OS in favore di osimertinib (HR 0.63; IC 95% 0.45-0.88; $P = 0.007$),

considerato che il limite per la significatività statistica di questa analisi ad interim era stato fissato a 0.0015. Gli sperimentatori hanno recentemente riportato alcuni dati relativi ad endpoints esploratori [279], quali la “seconda” PFS (i.e. il tempo tra randomizzazione e progressione alla seconda linea di trattamento), che è risultata essere superiore nel braccio osimertinib rispetto al braccio di controllo (mediana: non raggiunta *versus* 20 mesi, HR 0.58, IC 95% 0.44-0.78; $P = 0.0004$).

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

Durante l’ *European Society of Medical Oncology (ESMO) Congress* del 2019 sono stati presentati i dati finali di OS dello studio FLAURA, in base ai quali i pazienti inclusi nel braccio di osimertinib presentavano una sopravvivenza maggiore rispetto al braccio di controllo (mediana 38.6 *versus* 31.8 mesi, (HR 0.799, IC 95% 0.641–0.997; $P = 0.0462$) [280]. 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*).

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, con mutazioni attivanti classiche di EGFR (Ex19dels e L858R), il trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di EGFR osimertinib dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (rispetto agli inibitori tirosino-chinasici gefitinib e/o erlotinib).	Positiva forte

Al momento della stesura di queste linee guida (ottobre 2019), osimertinib è approvato ma non ancora rimborsato (attualmente disponibile in classe CNN) in Italia per la prima linea di trattamento della malattia *EGFR*-mutata.

Q10: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni non comuni di EGFR, il trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di EGFR gefitinib, erlotinib o afatinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

L’unica evidenza prospettica concernente attività ed efficacia degli inibitori di EGFR in presenza di specifiche mutazioni non comuni di *EGFR* deriva da studi clinici con afatinib. Una analisi post-hoc ha infatti combinato dati provenienti dagli studi LUX-Lung 2 (studio di fase 2 a singolo braccio), LUX-Lung 3 (studio di fase 3 randomizzato di confronto tra afatinib e cisplatino/pemetrexed) e LUX-Lung 6 (studio di fase 3 randomizzato di confronto tra afatinib e cisplatino/gemcitabina) per verificare l’attività di afatinib nei pazienti con mutazioni non comuni di *EGFR* [281]. Dei 600 pazienti trattati con afatinib in questi tre trials, 75 (pari al 12%) avevano mutazioni rare di *EGFR*. In questa analisi, le mutazioni non comuni sono state divise in 3 gruppi: mutazioni puntiformi o duplicazioni degli esoni 18-21, da sole o in combinazione tra loro (gruppo 1); mutazione T790M dell’esone 20, da sola in combinazione con altre mutazioni (gruppo 2);

inserzioni dell'esone 20 (gruppo 3). L'attività di afatinib è risultata essere elevata nei pazienti del gruppo 1 (RR 71.1%, PFS mediana 10.7 mesi, OS mediana 19.4 mesi), mentre appariva nettamente inferiore nei pazienti del gruppo 2 (RR 14.3%, PFS mediana 2.9 mesi, OS mediana 14.9 mesi) e in quelli del gruppo 3 (RR 8.7%, PFS mediana 2.7 mesi, OS mediana 9.2 mesi).

In serie retrospettive, sui tre gruppi di mutazioni non comuni di EGFR sopra descritti, dati sovrapponibili sono riportati anche per gefitinib ed erlotinib [282-285], con un vantaggio in favore di afatinib nei confronti di alcune mutazioni che non conferiscono resistenza [286].

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

In questo contesto, per quanto riguarda specificatamente il riscontro di mutazione T790M al baseline, sebbene osimertinib come trattamento di prima linea non sia stato studiato prospetticamente in tale setting, il suo profilo farmacologico e l'attività nei pazienti pretrattati suggeriscono la potenziale efficacia di tale molecola. Per quanto riguarda invece l'attività di osimertinib nei confronti di inserzioni dell'esone 20, le evidenze a disposizione sono preliminari e non permettono di trarre conclusioni in merito [287].

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

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

Q11: 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)?

Osimertinib, inibitore tirosino-chinasico di EGFR di terza generazione, si è dimostrato attivo in studi di fase 1 e 2 nei pazienti con la mutazione *EGFR* T790M [288-290]. Lo studio AURA3, pubblicato da Mok et al. nel 2017, è uno studio di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 419 pazienti affetti da NSCLC avanzato, positivo per mutazione T790M, in progressione dopo una prima linea di terapia con inibitore tirosino-chinasico di EGFR di prima o seconda generazione. I pazienti inclusi nello studio sono stati randomizzati (2:1) a ricevere osimertinib (80 mg/die) in maniera continuativa o chemioterapia con pemetrexed (500 mg/mq e.v. g.1) associato a cisplatino (75 mg/mq e.v. g.1) o carboplatino (AUC5 e.v. g.1) ogni tre settimane, fino a un massimo di 6 cicli, seguiti da pemetrexed di mantenimento [291]. 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 (10.1 *versus* 4.4 mesi, HR 0.30, IC 95% 0.23-0.41, $P < 0.001$) e tale vantaggio è stato confermato anche da una revisione centrale indipendente in cieco. Il RR era altresì significativamente maggiore per osimertinib (71% *versus* 31%), mentre al momento dell'analisi della PFS, i dati di OS non erano ancora maturi.

La successiva analisi dedicata ai pazienti affetti da metastasi cerebrali ($n = 116$) [292] ha documentato la superiorità di osimertinib rispetto alla chemioterapia in termini di RR cerebrale (nei pazienti con malattia cerebrale misurabile: 70% *versus* 31% (OR 5.13, 95% IC 1.44-20.64; $P = 0.015$), mentre nei pazienti con metastasi cerebrali misurabili o non: 40% *versus* 17% (OR 3.24, 95% IC 1.33-8.81; $P = 0.014$). Parallelamente, la PFS cerebrale era a favore di osimertinib (mediana: 11.7 *versus* 5.6 mesi, HR 0.32, 95% IC 0.15-0.69; $P = 0.004$).

Anche i patient-reported outcomes (PRO) descrivevano un vantaggio di osimertinib in termini di sintomi pre-specificati. Osimertinib è risultato favorevole in termini di tollerabilità, con una più bassa incidenza di eventi avversi di grado > 3 rispetto alla chemioterapia. Gli eventi avversi più frequentemente riportati con osimertinib sono stati: diarrea (41%), rash (34%), xerosi cutanea (23%) e paronichia (22%). Polmonite interstiziale e prolungamento dell'intervallo QTc si sono rispettivamente verificati nel 4% dei pazienti trattati con osimertinib.

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, con mutazioni classiche di <i>EGFR</i> (Ex19dels, L858R) e con mutazione T790M dimostrata (mediante biopsia liquida o solida) al momento della progressione a gefitinib, erlotinib o afatinib, un trattamento con osimertinib dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (rispetto alla chemioterapia).	Positiva forte

Tutti i pazienti *EGFR* mutati in progressione in corso di o dopo terapia di prima linea con inibitore tirosin-chinasico di *EGFR* di prima o seconda generazione, dovrebbero essere pertanto sottoposti ad analisi mutazionale per la ricerca della mutazione di resistenza T790M. Considerata l'elevata accuratezza diagnostica dell'analisi condotta su ctDNA (rispetto all'analisi su tessuto) [293], è ragionevole effettuare in prima battuta la ricerca della mutazione T790M su biopsia liquida. Tuttavia, dato l'elevato tasso di falsi negativi, in caso di esito negativo su DNA tumorale circolante, è sempre necessario procedere al test su tessuto tumorale prelevato mediante nuova biopsia, ove questo sia tecnicamente possibile e accettato dal paziente [294].

È importante sottolineare che in Italia, si consiglia di effettuare l'analisi del ctDNA estratto da plasma (o, in alternativa, da altri fluidi biologici) solo presso centri altamente specializzati e qualificati per tale scopo. In particolare, l'analisi del ctDNA per la rilevazione della mutazione T790M richiede l'adozione da parte dei laboratori che offrono questa tipologia di servizio, di tecnologie con una sensibilità adeguata, in relazione alle evidenze emerse dagli studi in cui è stato valutato il ruolo di tale approccio. Quindi non è corretto eseguire la ricerca della mutazione T790M su ctDNA impiegando tecnologie e procedure proprie dell'analisi delle mutazioni di *EGFR* partendo da DNA genomico estratto da campioni cito-istologici [295].

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

In alternativa alla mutazione T790M di *EGFR*, altri meccanismi possono spiegare la resistenza agli inibitori di *EGFR* tra cui: amplificazioni di *MET* e di *HER2*, ulteriori mutazioni a carico di *EGFR*, trasformazione dell'istotipo in microcitoma polmonare [296]. Il successivo trattamento anti-tumorale andrebbe modulato sulla base del meccanismo biologico responsabile dello sviluppo della resistenza, consapevoli che alcune opzioni di trattamento sono percorribili solo nell'ambito di studi clinici.

Prolungare il più possibile il beneficio ottenibile con un trattamento a bersaglio molecolare rappresenta un elemento di chiaro interesse nell'ambito della gestione globale della malattia *EGFR*-mutata e, in generale, dei tumori polmonari oncogene-addicted. In tale ottica si colloca l'utilizzo di strategie di trattamento "beyond progression" (mantenimento dell'inibitore a fronte di una progressione esclusivamente radiologica di lieve entità e di lenta cinetica, in assenza di sintomatologia clinica legata alla malattia stessa) e di terapie locali a fronte di malattia oligoprogressiva. Pur in presenza di numerose evidenze retrospettive [297-299], solo due studi prospettici di fase 2 a singolo braccio, condotti in Asia, hanno valutato l'approccio "beyond progression". Nello studio ASPIRATION, pubblicato da Park et al. nel 2016, 171 dei 207 pazienti con mutazione attivante di *EGFR* avevano sviluppato progressione RECIST al trattamento di prima linea con erlotinib [300]. Fra questi, 78 e 93 avevano cambiato terapia e continuato erlotinib beyond progression, rispettivamente. In questo secondo gruppo, a fronte di una prima PFS mediana RECIST (endpoint primario) di 11 mesi, si è documentato un tempo mediano complessivo di terapia con erlotinib (endpoint secondario) di 14.1 mesi. Sempre come endpoint secondario, in questi pazienti l'OS mediana è stata stimata di 33.6 mesi, comparata ai 22.5 mesi dei pazienti che avevano cambiato terapia alla progressione RECIST. Nel 2018, Lim e collaboratori hanno pubblicato i risultati relativi a 49 pazienti *EGFR* mutati valutati prospetticamente, che hanno ricevuto gefitinib beyond progression [301]. Il tempo mediano complessivo di terapia con erlotinib (endpoint primario) è risultata di 27.7 mesi, la PFS mediana secondo RECIST (endpoint secondario) 16.8 mesi e la mediana tra le differenza dei due valori (endpoint secondario) 5.1 mesi. Ad un follow-up mediano di 32.4 mesi, la OS mediana (endpoint secondario) non era raggiunta. Alla successiva progressione richiedente un cambio di terapia sistemica, 26 pazienti con dimostrazione della mutazione T790M di *EGFR* hanno ricevuto un inibitore di *EGFR* di terza generazione.

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

L'aggiunta all'inibitore di terapie locali (radioterapia, chirurgia, tecniche di radiologia interventistica) è raccomandato in presenza di oligoprogressione. Pur avvalendosi esclusivamente di dati retrospettivi, tale attitudine permette di ottenere una PFS mediana post-terapia locale compresa tra i 6 e i 14 mesi [302-308].

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

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

[309-311]. I parametri di efficacia studiati erano differenti fra i vari studi. Nei pazienti trattati beyond progression, Le e collaboratori hanno riportato un periodo complessivo di trattamento mediano di 12.6 mesi (15.5 mesi in coloro che avevano ricevuto anche radioterapia) a fronte della PFS RECIST mediana di 8.4 mesi [309]. La durata mediana di trattamento dopo la progressione RECIST è stata stimata a 4.1 e 6.7 mesi negli studi condotti da Mu e Cortellini, rispettivamente [310, 311]. Le stime di OS, variabili da studio a studio, sono, almeno numericamente risultate a favore della strategia beyond progression rispetto al cambio di trattamento e i migliori outcomes si sono osservati nei pazienti ricevuti anche terapie locali.

Una volta esaurite le possibilità di trattamento molecolare, i pazienti i cui tumori presentano una mutazione di *EGFR* sono candidati a chemioterapia, secondo gli schemi utilizzati nell'istologia non-squamosa (vedi paragrafo 8.2.2). Gli agenti immunoterapici anti-PD-1/PD-L1 non si sono ad oggi dimostrati una valida opzione in monoterapia in questo sottogruppo di pazienti [312]. L'associazione di carboplatino, paclitaxel, bevacizumab e atezolizumab sembra invece essere una valida opzione di trattamento nella popolazione dei pazienti con mutazione di *EGFR* dopo l'esaurimento delle terapie a bersaglio molecolare, come emerso dall'analisi di sottogruppo dello studio Impower 150, dedicata appunto ai pazienti *EGFR*-mutati. [313-314]. Ad un follow-up mediano di circa 20 mesi, PFS ed OS risultavano di 10.2 mesi e non raggiunta, rispettivamente, nei 34 pazienti *EGFR*-mutati ricevuti i quattro farmaci, con una RR pari al 71%. Al momento della stesura di queste linee guida (ottobre 2019), tale regime di combinazione è stato approvato a livello europeo dall'EMA, ma non in Italia, dove è disponibile tuttavia nell'ambito di un Expanded Access Program.

8.1.2 **Trattamento della malattia ALK-riarrangiata**

I riarrangiamenti di *ALK* (presenti nel 3-7% delle neoplasie polmonari non a piccole cellule) si ritrovano maggiormente in adenocarcinomi che insorgano in soggetti giovani, con assente o ridotta abitudine tabagica [315]. La terapia di scelta nel trattamento di I linea di questi pazienti è un inibitore tirosino-chinasico di *ALK*.

Q12: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di *ALK*, un trattamento di prima linea con crizotinib o ceritinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

Lo studio "PROFILE 1014", pubblicato da Solomon et al nel 2014, è un trial di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 343 pazienti affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa, localmente avanzato, recidivante o metastatico e con performance status di 0-2, positivo per il riarrangiamento di *ALK*, non trattati precedentemente [316]. In questo studio i pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere l'inibitore di *ALK* crizotinib (250 mg b.i.d.) o chemioterapia contenente cisplatino (75 mg/mq e.v. g.1) o carboplatino (AUC 5-6 e.v. g.1) in associazione a pemetrexed (500 mg/mq g.1) ogni tre settimane per 4-6 cicli. Il disegno dello studio consentiva il crossover a crizotinib per i pazienti in progressione nel braccio della chemioterapia. L'endpoint primario era la PFS, valutata da un comitato di revisori indipendenti, in cieco rispetto al trattamento. Endpoint secondari erano la RR, la OS, il profilo di sicurezza, e i PRO. Il trattamento con crizotinib si è dimostrato superiore alla chemioterapia in termini di RR (74% *versus* 45%, $P < 0.001$) e di PFS (mediana: 10.9 *versus* 7.0 mesi, HR: 0.45, IC 95% 0.35-0.60; $P < 0.001$).

Dati di OS aggiornati sono stati recentemente pubblicati da Solomon et al [317]. Dopo un follow-up mediano di circa 46 mesi, la OS mediana non era ancora raggiunta nel braccio crizotinib e risultava di 47.5 mesi nel braccio chemioterapia. Sebbene la differenza in OS non sia risultata significativa (HR 0.760; (95% IC, 0.548-1.053; $P = 0.0978$) nell'analisi finale, essa si è dimostrata tale dopo correzione per il cross-over (HR 0.346; 95% IC bootstrap 0.081-0.718), a sostegno quindi dell'utilizzo dell'inibitore di *ALK* come trattamento di prima linea. I migliori outcomes in termini di OS sono stati inoltre raggiunti nei pazienti in cui la terapia con crizotinib è stata seguita da ulteriori farmaci a bersaglio molecolare.

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

Lo studio PROFILE 1029 (fase 3 randomizzato, in aperto, multicentrico, condotto in Cina, Tailandia e Malesia) ha arruolato 207 pazienti *ALK*-positivi, che rispettavano i medesimi criteri di inclusione riportati per PROFILE 1014, così come 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 [318].

Oltre a crizotinib, anche ceritinib è stato confrontato con la chemioterapia a base di platino come trattamento di prima linea per i pazienti con NSCLC avanzato e riarrangiamento di *ALK*. Lo studio "ASCEND-4", pubblicato da Soria et al nel 2017, è uno studio randomizzato di fase 3 in aperto, multicentrico, su 376 pazienti con NSCLC in stadio IIIB/IV, con performance status di 0-2 e riarrangiamento di *ALK* [319]. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere ceritinib (750 mg/die a digiuno) o chemioterapia a base di platino e pemetrexed (quest'ultimo anche come terapia di mantenimento). L'endpoint primario era la PFS valutata da un comitato di revisione indipendente, in cieco rispetto al trattamento. In questo studio, ceritinib si è dimostrato superiore alla chemioterapia in termini di RR (72.5% *versus* 26.7%) e di PFS (mediana: 16.6 *versus* 8.1 mesi, HR 0.55, IC 95% 0.42-0.73, $P < 0.00001$), con un miglioramento della qualità di vita generale. Non veniva riportata una significativa differenza in termini di OS (HR 0.73, IC 95% 0.50-1.08, $P = 0.056$) ma va considerato che, al momento dell'analisi, il dato di OS non era ancora maturo e che il 72% dei pazienti in progressione nel braccio chemioterapia avevano successivamente ricevuto un inibitore di *ALK*. Fra gli eventi avversi di ogni grado insorgenti in più del 15% dei pazienti, quelli riportati con maggiore incidenza nel braccio ceritinib rispetto alla chemioterapia, sono stati disturbi gastrointestinali quali la diarrea (85% *versus* 11%), la nausea (69% *versus* 55%) e il vomito (66% *versus* 36%). I disturbi gastrointestinali hanno reso necessaria una riduzione di dose nel 28% dei pazienti trattati con ceritinib e hanno causato una interruzione definitiva del trattamento nel 2% dei pazienti.

Lo studio di fase I ASCEND-8 ha dimostrato un profilo di tollerabilità migliore quando la posologia di ceritinib era 450 mg/die e l'assunzione del farmaco veniva associata al cibo [320]. Nella corte di 73 pazienti trattati in prima linea, valutati per attività ed efficacia con questa dose di farmaco, la RR valutata da un comitato di revisione indipendente era pari al 78%, con una PFS mediana non stimabile dopo 19.6 mesi di follow-up mediano. Diarrea, nausea e vomito sono stati riportati dal 57%, 39% e 42% dei pazienti, rispettivamente. Nella maggior parte dei casi gli eventi gastrointestinali erano di grado 1, solo 3% di grado 3. Nello stesso trial erano state valutate anche le posologie di 600 mg/die con cibo e 750 mg/die a digiuno; pur trattandosi di uno studio di fase 1 in cui alcuna comparazione può essere effettuata, il rapporto beneficio/tossicità era risultato superiore per la dose di 450 mg/die con cibo. Con tale posologia, al momento della stesura di queste linee guida (ottobre 2019), in Italia ceritinib è approvato, ma non rimborsato, come terapia di prima linea della malattia *ALK*-riarrangiata.

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di <i>ALK</i> , un trattamento di prima linea con crizotinib o ceritinib dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (rispetto alla chemioterapia).	Positiva forte

Q13. 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)?

Alectinib, inibitore di *ALK* di seconda generazione, è stato confrontato con crizotinib in tre studi randomizzati di fase 3: "J-ALEX", "ALEX" e "ALESIA" [321-323].

Lo studio "J-ALEX", pubblicato da Hida et al. nel 2017, è uno studio di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto in Giappone su 207 pazienti con NSCLC avanzato, con performance status di 0-2, *ALK*-riarrangiato, non pretrattati con chemioterapia (64%) o che avevano ricevuto un precedente regime chemioterapico (36%) [321]. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere alectinib (300 mg b.i.d.) o crizotinib (250 mg b.i.d.). L'endpoint primario era la PFS valutata da un comitato di revisori indipendenti. Lo studio è stato interrotto alla seconda analisi *ad interim* pre-pianificata per dimostrazione di una

significativa superiorità di alectinib in termini di PFS (mediana: non raggiunta con alectinib *versus* 10.2 mesi con crizotinib, HR 0.34, IC 95% 0.17-0.71, $P < 0.0001$). Una analisi 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% *versus* 79%), mentre i dati di OS non erano ancora maturi al momento dell'analisi.

Lo studio ALEX, pubblicato da Peters et al nel 2017, è uno studio di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, internazionale, condotto su 303 pazienti con NSCLC avanzato *ALK*-riarrangiato, non pretrattati, e con performance status di 0-2 [322]. 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 da un comitato di revisori indipendenti, che costituiva l'endpoint primario dello studio, è risultata significativamente superiore nel braccio di alectinib, sia nella prima analisi che all'ultimo aggiornamento disponibile (mediana 34.8 *versus* 10.9 mesi, HR 0.43, 95% IC 0.32-0.58) [324]. Anche il RR è stato maggiore nel braccio di terapia con alectinib (85.7% *versus* 71.4%; $P = 0.009$). Lo studio prevedeva la valutazione della presenza di malattia cerebrale al basale (elemento utilizzato come fattore di stratificazione) e ogni otto settimane. Anche il RR a livello intracranico per i pazienti con lesioni cerebrali ($n = 122$) è stato superiore per alectinib rispetto a crizotinib (a prescindere dal trattamento radioterapico ricevuto in precedenza da alcuni pazienti). Alectinib è risultato inoltre significativamente superiore al crizotinib in termini di tempo alla progressione cerebrale (HR 0.18, 95% IC 0.09-0.36 nei pazienti con metastasi cerebrali al baseline; HR 0.14, 95% IC 0.06-0.33 in assenza di metastasi cerebrali al basale) [325].

Lo studio ALESIA, pubblicato da Zhou et al nel 2019, è uno studio di fase 3 multicentrico randomizzato in aperto, in cui 187 pazienti asiatici *ALK*-positivi (performance status 0-2) sono stati randomizzati (2:1) a ricevere come prima linea di trattamento alectinib (600 mg b.i.d.) o crizotinib (250 mg b.i.d.) [323]. La PFS valutata dagli sperimentatori (endpoint primario dello studio) è risultata a favore di alectinib (mediana: non stimabile *versus* 11.1 mesi, HR 0.22, 95% IC 0.13-0.38; $P < 0.0001$). La RR era maggiore nel braccio di alectinib (91% *versus* 77%; $P = 0.0095$) e il trattamento con alectinib era superiore anche per gli outcomes di malattia cerebrale: il tasso di risposta intracranica era 73% e 22% nei due rispettivi bracci ($n = 67$ in totale), mentre il rischio di progressione cerebrale di malattia era significativamente inferiore nel braccio di terapia con alectinib (HR 0.14, 95% CI 0.06-0.30).

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

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di <i>ALK</i> , un trattamento di prima linea con alectinib dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (rispetto al crizotinib).	Positiva forte

Più recentemente, brigatinib (inibitore tirosin-chinasico di seconda generazione) è stato confrontato con crizotinib nella prima linea di trattamento di pazienti con NSCLC avanzato e riarrangiamento di *ALK* inclusi nello studio randomizzato di fase 3 ALTA 1-L [326]. Attività sistemica (RR 71% *versus* 60%) e intracranica (RR 78% *versus* 29%, nei pazienti con metastasi cerebrali misurabili) erano maggiori con brigatinib rispetto a crizotinib, rispettivamente, così come la PFS (endpoint primario) (mediana: non raggiunta *versus* 9.8 mesi, HR 0.49, CI 95% 0.33 to 0.74; $P < 0.001$). L'utilizzo di brigatinib in questo setting non è ancora approvato e rimborsato in Italia al momento della stesura di queste linee guida (ottobre 2019).

Gli studi condotti evidenziano come la maggior parte dei pazienti trattati con crizotinib presenti una progressione di malattia entro 12 mesi dall'inizio del trattamento, dovuta allo sviluppo dei meccanismi di resistenza acquisita al farmaco, i quali possono essere distinti in: meccanismi molecolari *ALK*-dipendenti (principalmente mutazioni puntiformi nel dominio tirosino-chinasico di *ALK*) e meccanismi *ALK*-indipendenti (up-regolazione di altri oncogeni o attivazione di altre vie di trasduzione del segnale

intracellulare) [327]. A questi si aggiunge la frequente progressione a carico del sistema nervoso centrale, dovuta sia al tropismo encefalico della malattia *ALK*-riarrangiata, che alla sub-ottimale diffusione di crizotinib attraverso la barriera emato-encefalica [322].

Q14: 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)?

Lo studio “ASCEND-5”, pubblicato da Shaw et al. nel 2017, è un trial randomizzato di fase 3 in aperto, su 231 pazienti affetti da NSCLC in stadio IIIB/IV con performance status di 0-2 e con riarrangiamento di *ALK*, che erano stati precedentemente trattati con chemioterapia (una o due linee di terapia, di cui una contenente un derivato del platino) e che avevano avuto una progressione di malattia al crizotinib [328]. In questo studio i pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere ceritinib (750 mg/die) o chemioterapia (pemetrexed 500 mg/mq e.v. g.1 o docetaxel 75 mg/mq e.v. g.1 ogni tre settimane, a scelta dello sperimentatore). Ai pazienti inclusi nel braccio della chemioterapia era consentito il cross-over a ceritinib in caso di progressione. L’endpoint primario dello studio era la PFS valutato da un comitato di revisione indipendente. In questo studio ceritinib si è dimostrato superiore alla chemioterapia in termini di PFS (mediana 5.4 mesi *versus* 1.6 mesi, HR 0.49, IC 95% 0.36-0.67, $P < 0.0001$) e di RR (39.1% *versus* 6.9%). Tra i pazienti inclusi nello studio, il 15% di quelli trattati con ceritinib e il 17% di quelli trattati con chemioterapia aveva malattia misurabile a livello intracranico, ed in questi pazienti il RR intracranico è stato superiore per il ceritinib (35%) rispetto alla chemioterapia (5%). Al momento dell’analisi, non vi erano differenze in termini di OS (HR 1.0, IC 95% 0.67-1.49, $P = 0.50$). Gli eventi avversi di qualsiasi grado più frequentemente osservati con ceritinib sono stati la diarrea (63%), la nausea (61%), il vomito (48%), l’incremento delle transaminasi (ALT 42%, AST 36%), e la riduzione dell’appetito (33%). Gli eventi di grado 3-4 più frequentemente osservati con ceritinib sono stati l’incremento della transaminasi ALT (21% con ceritinib *versus* 2% con chemioterapia), della AST (14% *versus* 1%) e delle γ -GT (21% *versus* 1%).

Lo studio “ALUR”, pubblicato da Novello et al. nel 2018, è un trial randomizzato di fase 3 in aperto, multicentrico, internazionale, su 107 pazienti con NSCLC avanzato o metastatico con riarrangiamento di *ALK* e con performance status di 0-2, che erano stati trattati precedentemente con una linea di chemioterapia contenente un derivato del platino e con crizotinib [329]. In questo studio i pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere alectinib (600 mg/die b.i.d.) o chemioterapia (pemetrexed 500 mg/mq e.v. o docetaxel 75 mg/mq e.v. g.1 ogni tre settimane, a scelta dello sperimentatore). L’endpoint primario era la PFS valutata dagli sperimentatori, che è risultata significativamente superiore per alectinib rispetto alla chemioterapia (mediana 9.6 *versus* 1.4 mesi, HR 0.15, IC 95% 0.08–0.29, $P < 0.001$). Anche il RR (37.5% *versus* 2.9%), il RR intracranico per i pazienti con metastasi cerebrali ($n = 76$, 36% *versus* 0%, $P < 0.001$) e il RR intracranico per i pazienti con metastasi cerebrali misurabili ($n = 40$, 54.2% *versus* 0%, $P < 0.001$) erano in favore di alectinib. L’incidenza di eventi avversi è risultata sostanzialmente sovrapponibile tra alectinib e chemioterapia. Gli eventi avversi di qualsiasi grado riportati più frequentemente per alectinib rispetto alla chemioterapia, con una differenza $\geq 5\%$ sono stati la stipsi (18.6% *versus* 11.8%), la dispnea (8.6% *versus* 0%) e l’iperbilirubinemia (5.7% *versus* 0%), mentre gli eventi avversi di qualsiasi grado riportati più frequentemente per la chemioterapia rispetto ad alectinib con una differenza $\geq 5\%$ sono stati fatigue (5.7% *versus* 26.5%), nausea (1.4% *versus* 17.6%), alopecia (0% *versus* 17.6%), neutropenia (2.9% *versus* 14.7%), diarrea (2.9% *versus* 8.8%), prurito (0% *versus* 8.8%), stomatite (0% *versus* 5.9%) e polmonite batterica (0% *versus* 5.9%).

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di <i>ALK</i> , in progressione a una terapia con crizotinib, un trattamento con ceritinib o alectinib dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (rispetto alla chemioterapia).	Positiva forte

Sebbene derivanti da studi più precoci a singolo braccio, evidenze prospettiche suggeriscono il potenziale ruolo di brigatinib nel setting post-crizotinib (mediana di PFS: 12.9 mesi e RR 54% nei pazienti trattati con la dose di 90 mg/die per sette giorni e a seguire 180 mg/die), anche in questo caso con risultati promettenti in termini di attività ed efficacia a livello cerebrale (RR 67% e PFS intracranica mediana per i pazienti già affetti da metastasi cerebrali: 18.4 mesi) [330-332].

Come detto per crizotinib, anche per quanto concerne gli inibitori di seconda generazione di ALK, siano essi somministrati nel setting post-crizotinib o in prima linea, la resistenza acquisita si manifesta in termini di progressione clinico-radiologica di malattia. I meccanismi molecolari alla base delle resistenze ricalcano quelli riportati con crizotinib, con un arricchimento nel numero di casi che sviluppano mutazioni di *ALK* [333].

Dati recenti, emergenti da un studio prospettico di fase 1/2, supportano l'utilizzo di lorlatinib (inibitore di terza generazione) dopo progressione a inibitori di seconda generazione, alla luce dello spettro d'azione contro tutte le mutazioni singole di resistenza emergenti in *ALK* e della sua spiccata attività cerebrale [334, 335]. Tra 111 pazienti che erano già progrediti ad almeno due inibitori di ALK, 43 (39%) hanno beneficiato di una risposta di malattia a lorlatinib (PFS mediana: 6.9 mesi); nel gruppo dei 111 pazienti pretrattati, 49 avevano metastasi cerebrali e risposta intracranica si è documentata in 26 (55%) casi (durata mediana di risposta intracranica: 14.5 mesi). Nei pazienti ricevuti lorlatinib, particolare attenzione va posta a tossicità farmaco specifiche, quali l'iperlipidemia e le alterazioni cognitive.

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

Come visto per la malattia *EGFR*-mutata, il mantenimento e l'avvicinarsi di terapie a bersaglio molecolare capaci di mantenere un controllo di malattia il più a lungo possibile sono elementi chiave per garantire i migliori outcomes di sopravvivenza anche nei pazienti ALK-positivi. A questo proposito, viene ribadita la fattibilità delle strategie menzionate in precedenza di terapia "beyond progression" e di trattamenti locali in caso di oligoprogressione, supportata da evidenze esclusivamente retrospettive. In un'analisi di due studi clinici a braccio singolo, che valutavano la somministrazione di crizotinib in pazienti affetti da NSCLC con riarrangiamento di ALK, 120 dei 194 pazienti progrediti a crizotinib (62%) avevano mantenuto il farmaco beyond progression [336]. In tale gruppo, l'OS dal momento della progressione è risultata maggiore rispetto ai pazienti che avevano cambiato terapia alla progressione RECIST (ancora in era pre-inibitori di seconda generazione) (mediana: 16.4 *versus* 3.9 mesi, HR 0.27, CI 95% 0.17–0.42; $P < 0.0001$), così come l'OS dall'inizio di crizotinib (mediana: 29.6 *versus* 10.8 mesi; HR 0.30, CI 95% 0.19–0.46; $P < 0.0001$). In una serie riportata da Watanabe et al. circa gli outcomes di 11 pazienti ricevuti la sequenza di crizotinib-alectinib, sei avevano mantenuto l'inibitore di prima generazione "beyond progression" per una durata mediana di 9.4 mesi dalla progressione RECIST, senza inficiare l'attività e l'efficacia del successivo trattamento con alectinib [337]. Come riportato da Chiari et al., la sopravvivenza dopo progressione RECIST non differiva tra 22 pazienti ricevuti ceritinib o alectinib dopo la progressione a crizotinib, rispetto ai sette pazienti trattati con l'inibitore di prima generazione "beyond progression" [338]. 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 ricevuti terapie locali per malattia oligoprogressiva (9.9 *versus* 4.2 mesi, $p = 0.094$) [339]. 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" [340].

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

Per quei pazienti che sviluppano una progressione sistemica e per i quali risulta indicata una successiva linea di trattamento, la chemioterapia a base di platino rimane l'opzione raccomandata, con particolare riferimento

alle combinazioni con pemetrexed, stante la peculiare attività di tale farmaco nella malattia *ALK*-riarrangiata. Sulla base dei risultati che emergono da un'analisi di sottogruppo dello studio Impower150 [313] la combinazione a base di carboplatino, paclitaxel, bevacizumab e atezolizumab ha ricevuto la recente approvazione da parte dell'EMA anche per i pazienti *ALK*-positivi in progressione dopo terapia a bersaglio molecolare. Tuttavia, al momento della stesura di queste linee guida (ottobre 2019), il suddetto regime di combinazione non è approvato e rimborsato in Italia, essendo tuttavia nell'ambito di un Expanded Access Program.

8.1.3 Trattamento della malattia *ROS1*-riarrangiata

Sebbene sia un recettore tirosino-chinasico distinto da *ALK*, *ROS1* e *ALK* hanno una struttura molto simile, condividono una maggiore incidenza in soggetti giovani, con assente o scarsa abitudine tabagica, e nell'istotipo adenocarcinoma [341]. *ROS1* è l'oncogene driver in 1-2% dei NSCLC; l'unico farmaco attualmente approvato e rimborsato in Italia per il trattamento del NSCLC avanzato con riarrangiamento di *ROS1* è crizotinib.

Q15. 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)?

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* [342, 343].

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

La prima ampia raccolta dati retrospettiva su pazienti con diagnosi di NSCLC *ROS1*-positivi, EURO*S1*, ha coinvolto 32 pazienti confermando la prevalenza nei pazienti giovani (età mediana 50.5 anni), sesso femminile (64.5%) e non fumatori (67.7%). Il tasso di risposte obiettive è risultato dell'80%, con una PFS mediana 9.1 mesi; nessuna tossicità inattesa fu identificata [344].

Tre ulteriori studi prospettici, multicentrici di fase 2 con braccio singolo hanno valutato crizotinib nei pazienti con riarrangiamento di *ROS1*. Il primo studio ha valutato l'attività in termini di risposte obiettive (valutate dallo sperimentatore) di crizotinib in monoterapia nei pazienti con NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di *ROS1*. Il tasso di risposte obiettive è stato pari al 70% (21 dei 34 pazienti arruolati ha ottenuto risposta di malattia), con una PFS mediana di 20 mesi [345].

Il secondo studio è focalizzato sui pazienti asiatici con NSCLC avanzato *ROS1*-positivo pretrattati con una o al massimo tre linee di terapia. Il tasso di risposte obiettive (endpoint primario dello studio,) è stato del 71.7%. La PFS mediana era di 19.7 mesi, mentre il profilo di tollerabilità era compatibile con i dati noti di crizotinib [346].

Il terzo ed ultimo studio è lo studio METROS volto a valutare l'attività e la sicurezza di crizotinib in pazienti pretrattati con NSCLC metastatico con amplificazione o mutazione dell'esone 14 di *MET* oppure con riarrangiamento di *ROS1*. I risultati dello studio, recentemente pubblicati, confermano l'efficacia e la buona tollerabilità di crizotinib, ottenendo un RR del 65%, una PFS mediana di 22.8 mesi, e una OS mediana non ancora raggiunta, nel sottogruppo di pazienti con riarrangiamento di *ROS1* [347].

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

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di <i>ROS1</i> , un trattamento di prima linea con crizotinib dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (rispetto alla chemioterapia).	Positiva forte

Altri inibitori di ROS1, oggetto di studio, ma non ancora approvati includono: ceritinib, entrectinib, lorlatinib, repotrectinib. Tra questi, vanno sicuramente sottolineati lorlatinib e repotrectinib, alla luce della loro attività sistemica e cerebrale dopo progressione a crizotinib. 34 pazienti ROS1-positivi trattati con lorlatinib nello studio di fase 1/2 avevano precedentemente ricevuto crizotinib. In questo gruppo, si sono registrate una RR del 26% e stabilità di malattia nel 47% dei casi (quasi sempre accompagnantesi a una riduzione dimensionale delle lesioni tumorali), con una PFS mediana di 8.5 mesi. Nello stesso setting, più del 50% dei pazienti con metastasi cerebrali misurabili hanno ottenuto una risposta di malattia con lorlatinib [348, 349].

In una popolazione pretrattata sovrapponibile trattata nello studio di fase 1/2 di repotrectinib (n = 18), la RR è stata del 39% e tre pazienti dei quattro con metastasi cerebrali hanno beneficiate di una risposta intracranica. Il peculiare interesse nei confronti di repotrectinib è da ascrivere in particolar modo all'attività dell'inibitore contro la mutazione G2032R di *ROS1*, responsabile frequentemente della resistenza a crizotinib e difficilmente superabile con altri inibitori [350].

Al momento della progressione clinico-radiologica a crizotinib, i pazienti ROS1-positivi possono pertanto beneficiare di ulteriori terapie a bersaglio molecolare all'interno di studi clinici o programmi di accesso allargato. Analogamente a quanto riportato per la malattia EGFR-mutata e ALK-riarrangiata, le strategie di trattamento "beyond progression" e della malattia oligoprogressiva possono rappresentare opzioni valide anche nei pazienti con riarrangiamento di ROS1, pur in assenza di evidenze dedicate [339].

8.1.4 Trattamento delle malattie con altri driver molecolari

Sebbene non siano al momento approvati in Italia farmaci a bersaglio molecolare diversi dagli inibitori tirosin-chinasici di EGFR, ALK e ROS1, dati preliminari che emergono da recenti studi di fase 1-2, evidenziano profili di attività e tollerabilità promettenti in favore di alcune molecole di nuova generazione rivolte verso alterazioni molecolari "rare", sostenendo la ricerca di drivers aggiuntivi mediante metodiche di sequenziamento di nuova generazione. Il riscontro di tali alterazioni molecolari permetterebbe infatti l'accesso a studi clinici o programmi di accesso allargato, che offrono la possibilità di ricevere una terapia targeted. In particolare, al momento della stesura di queste linee guida (ottobre 2019), la combinazione di dabrafenib (inibitore di BRAF) e trametinib (inibitore di MEK), pur non ancora approvata in Italia, ha ricevuto approvazione a livello europeo dall'EMA per i pazienti con NSCLC avanzato e mutazione V600E del gene *BRAF*.

8.2 Malattia non-oncogene-addicted

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

8.2.1 *Trattamento di prima linea: Immunoterapia*

Q16: Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con espressione di PDL1 \geq 50%, senza mutazioni attivanti il gene di *EGFR* o riarrangiamenti di *ALK*, e con buon *performance status* (0-1), un trattamento di prima linea con pembrolizumab è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

Lo studio KEYNOTE-024, pubblicato da Reck et al nel 2016, è un *trial* di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 305 pazienti affetti da NSCLC metastatico, senza mutazione di *EGFR* o riarrangiamento di *ALK*, con espressione di PD-L1 \geq 50%, e con *performance status* di 0-1 [351].

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

La terapia con pembrolizumab ha dimostrato un incremento significativo della PFS (mediana 10.3 *versus* 6.0 mesi, HR 0.50, IC 95% 0.37-0.68, $P < 0.001$) e delle risposte obiettive (44.8% *versus* 27.8%) [351]. Un'analisi aggiornata della OS e del profilo di sicurezza è stata recentemente presentata alla conferenza mondiale sul tumore polmonare 2019. Ad un follow-up mediano di 44.4 mesi, la mediana di OS era 26.3 mesi con pembrolizumab e 14.2 mesi con la chemioterapia (HR 0.65; IC 95%, 0.50 to 0.86, $P = 0.001$) [352]. Nel complesso, il profilo di tollerabilità è stato più favorevole per il pembrolizumab rispetto alla chemioterapia, sia per quanto riguarda l'incidenza di eventi avversi di qualsiasi grado (76.6% *versus* 90.0%), che gli eventi avversi di grado 3-5 (31.2% *versus* 53.3%). La percentuale di pazienti che interrompeva il trattamento in seguito ad eventi avversi era simili nei due bracci (13.6% con pembrolizumab e 10.7% con la chemioterapia). Nei pazienti trattati con pembrolizumab i più frequenti eventi avversi correlati al trattamento sono stati la diarrea (16.2% dei pazienti) e la fatigue (14.3%). Eventi avversi immuno-correlati e reazioni infusive sono stati riportati nel 33.8% dei pazienti trattati con pembrolizumab e nel 5.3% di quelli trattati con chemioterapia, quelli mentre eventi avversi di grado 3-5 si sono osservati nel 13.6% e 0.7% dei pazienti trattati con pembrolizumab e chemioterapia, rispettivamente [353].

Bias interpretativi possono potenzialmente essere rappresentati dalla conduzione in aperto (sebbene la valutazione della risposta venisse effettuata in cieco da revisori indipendenti); la partecipazione di personale dello sponsor alla stesura del protocollo, all'analisi dei dati e alla stesura del manoscritto; l'interruzione precoce dello studio (effettuata tuttavia dopo che una analisi *ad interim* pre-pianificata aveva riscontrato la superiorità di pembrolizumab rispetto alla chemioterapia in termini di OS).

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con NSCLC metastatico, senza mutazioni di <i>EGFR</i> o riarrangiamenti di <i>ALK</i> , con espressione di PD-L1 \geq 50%, un trattamento di prima linea con pembrolizumab dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto alla chemioterapia.	Positiva forte

Lo studio randomizzato di fase 3 “KEYNOTE-042” ha valutato l’efficacia della mono-immunoterapia con pembrolizumab rispetto alla chemioterapia standard di I linea in pazienti affetti da NSCLC avanzato di qualsiasi istologia, con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ [354]. Lo studio ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di OS (endpoint primario) in favore di pembrolizumab in tutti i sottogruppi, un profilo di tossicità migliore rispetto alla chemioterapia in termini di incidenza di eventi avversi correlati al trattamento, ad eccezione degli eventi avversi immuno-correlati che, come atteso, sono stati più frequenti nel braccio del pembrolizumab. Una analisi esploratoria dello studio non ha tuttavia evidenziato differenze significative in termini di OS tra i due bracci per i pazienti con PD-L1 1%-49%, suggerendo che il beneficio osservato con pembrolizumab nell’intera popolazione in studio sia determinato principalmente dal vantaggio ottenuto dall’immunoterapia nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$. In modo analogo, lo studio randomizzato di fase 3 “IMpower110”, ha confrontato atezolizumab *versus* chemioterapia standard nella prima linea di trattamento di pazienti affetti da NSCLC avanzato di qualsiasi istologia, con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$. I risultati dello studio, recentemente presentati all’ European Society for Medical Oncology Congress (ESMO) del 2019, hanno dimostrato un vantaggio statisticamente significativo e clinicamente rilevante in termini di OS (endpoint primario) in favore di atezolizumab nel sottogruppo di pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ [355].

Lo studio KEYNOTE-189, pubblicato da Gandhi et al. nel 2018 è uno studio randomizzato di fase 3, in doppio cieco, su 616 pazienti con NSCLC metastatico ad istologia non-squamosa, senza mutazioni di *EGFR* o riarrangiamento di *ALK* e con qualsiasi livello di espressione di PD-L1, con performance status di 0-1, in prima linea di trattamento [356]. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere pembrolizumab (200 mg/mq ev ogni tre settimane) o placebo, fino ad un massimo di 35 cicli, in associazione a pemetrexed (500 mg/mq e.v. g.1 ogni tre settimane) e cisplatino (75 mg/mq e.v. g.1 ogni tre settimane) o carboplatino (AUC 5 e.v. g.1 ogni tre settimane) per 4 cicli seguiti da pemetrexed di mantenimento. In questo studio, la maggior parte dei pazienti (72%) ha ricevuto il carboplatino come agente derivato del platino. Gli endpoint primari dello studio erano la PFS e la OS. All’analisi aggiornata con un follow-up di 18.7 mesi presentata all’ASCO Annual Meeting del 2019, è stato osservato un beneficio significativo in favore del braccio di combinazione col pembrolizumab per entrambi gli endpoints (PFS mediana 9.0 *versus* 4.9 mesi, HR 0.48, IC 95% 0.40-0.58, $P < 0.00001$ – OS mediana 22.0 verso 10.7 mesi, HR 0.56, IC 95% 0.45-0.70, $P < 0.00001$). Il vantaggio in termini di OS è coerente in tutti i sottogruppi analizzati sulla base dei livelli di espressione di PD-L1, inclusi i pazienti PD-L1 negativi ($n = 190$, HR 0.52, IC 95% 0.36-0.74) e quelli con espressione di PD-L1 1-49% ($n = 186$, HR 0.62, IC 95% 0.42-0.92). L’aggiunta di pembrolizumab alla chemioterapia ha inoltre incrementato il RR (48.0% *versus* 19.4%). Per quanto riguarda la tollerabilità, non vi è stato un significativo incremento nella frequenza di eventi avversi nel braccio del pembrolizumab rispetto alla sola chemioterapia (gradi 3-5 71.9% verso 66.8%), e l’incidenza di eventi avversi immuno-correlati (qualsiasi grado 26.4%, grado 3-5 10.9%) è risultata simile a quella osservata negli studi di pembrolizumab in monoterapia, ad eccezione della nefrite, che si è verificata più frequentemente rispetto all’atteso. 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 bisogna considerare che la durata mediana del trattamento nel braccio del pembrolizumab è stata maggiore di quella del placebo (7.2 *versus* 4.2 mesi) [357].

In una popolazione analoga di pazienti affetti da NSCLC metastatico ad istologia non-squamosa senza mutazioni di *EGFR* o riarrangiamento di *ALK* e non selezionati per livelli di espressione di PD-L1, i risultati dello studio “IMpower132” presentati all’ESMO del 2018 hanno mostrato un beneficio significativo in termini di PFS, con un incremento numerico in OS dall’aggiunta di atezolizumab a una chemioterapia a base di platino e pemetrexed rispetto alla sola chemioterapia [358]. Due studi hanno valutato la strategia di combinazione nei pazienti affetti da NSCLC metastatico ad istologia non-squamosa, includendo anche pazienti con alterazioni di *EGFR* o *ALK*, a condizione che avessero ricevuto almeno una precedente linea di trattamento con inibitore tirosino-chinasico. Nello studio “IMpower150” l’aggiunta di atezolizumab a carboplatino, paclitaxel e bevacizumab ha determinato un incremento significativo degli endpoint co-primari dello studio rispetto alla sola chemioterapia con bevacizumab: PFS, valutata dagli sperimentatori nella popolazione wild-type e nella popolazione wild-type con elevata espressione tumorale di una signature genetica di cellule T effettrici (Teff), e OS nella popolazione wild-type (analisi *ad interim*) [359-360]. Nella

medesima popolazione, lo studio “IMpower130” ha dimostrato un incremento significativo degli endpoint cp-primari (PFS valutata dagli sperimentatori e OS nella popolazione wild-type) dall’aggiunta di atezolizumab a carboplatino e nab-paclitaxel rispetto alla sola chemioterapia [361].

Nel trattamento di prima linea di pazienti affetti da NSCLC avanzato, ad istologia squamosa, con qualsiasi livello di espressione di PD-L1, due studi hanno valutato l’aggiunta dell’immunoterapia al trattamento chemioterapico. Nello studio “KEYNOTE-407” l’aggiunta di pembrolizumab a carboplatino più paclitaxel o nab-paclitaxel ha significativamente migliorato sia PFS che OS (endpoint co-primari). [362]. I risultati dello studio “IMpower131” presentato da Jotte et al all’ASCO Annual Meeting del 2018 e aggiornati da Cappuzzo alla World Conference on Lung Cancer del 2019, hanno mostrato una PFS valutata dagli sperimentatori significativamente superiore per l’associazione di atezolizumab, carboplatino e nab-paclitaxel rispetto a carboplatino e nab-paclitaxel, mentre in termini di OS (altro endpoint primario) la differenza non è risultata significativa pur evidenziandosi un beneficio nel sottogruppo con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ [363, 364].

Lo studio “CheckMate 227” è un trial di fase 3 suddiviso in più parti, in cui pazienti affetti da NSCLC metastatico sono stati trattati sulla base dell’espressione di PD-L1 [365]. I pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ venivano randomizzati 1:1:1 a ricevere in prima linea nivolumab più ipilimumab o nivolumab da solo o una doppietta di chemioterapia standard contenente derivato del platino, mentre i pazienti con espressione di PD-L1 $< 1\%$ sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere in prima linea nivolumab più ipilimumab, o chemioterapia standard ogni tre settimane, o chemioterapia standard più nivolumab. Nei pazienti con elevato carico mutazionale (≥ 10 mutazioni per megabase), la combinazione di immunoterapia ha dimostrato un incremento significativo della PFS (endpoint co-primario), RR e durata della risposta rispetto alla chemioterapia. L’analisi della OS in tale popolazione è stata resa nota, essendo pari a 23.03 mesi con nivolumab-ipilimumab *versus* 16.72 mesi con la chemioterapia (HR 0.77, IC 95% 0.56-1.06). I risultati della OS sulla base dei livelli di espressione di PD-L1, altro endpoint co-primario dello studio, sono stati presentati all’ ESMO 2019, e contestualmente pubblicati sul New England Journal of Medicine. La combinazione di nivolumab e ipilimumab ha dimostrato di migliorare la OS nei pazienti affetti da NSCLC con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ rispetto alla chemioterapia (OS mediana 17.1 *versus* 14.9 mesi, HR 0.79, P = 0.007) [366]. Tuttavia un beneficio in termini di OS in favore della combinazione di nivolumab e ipilimumab è stato osservato nell’intera popolazione inclusa nello studio, indipendentemente dai livelli di TMB e di espressione di PD-L1, a eccezione del sottogruppo con PD-L1 compreso fra 1% e 49%.

Globalmente considerati, i risultati di questi studi suggeriscono come l’immunoterapia (da sola o in associazione) possa diventare uno standard nel trattamento di prima linea di una parte significativa di pazienti con nuova diagnosi di NSCLC avanzato. Tuttavia, al momento della stesura di queste linee guida (ottobre 2019), l’unico agente immunoterapico approvato e rimborsato in Italia in prima linea per il trattamento del NSCLC avanzato è il pembrolizumab in monoterapia, limitatamente ai pazienti senza alterazioni di *EGFR* e *ALK* e con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$.

Pertanto, nei pazienti con buon performance status (0-1), senza alterazioni molecolari drivers, e con livello di espressione di PD-L1 $< 50\%$, l’unico trattamento possibile ad oggi in Italia resta la chemioterapia.

8.2.2 *Trattamento di prima linea: Chemioterapia*

In pazienti non selezionati per caratteristiche molecolari o per livello di espressione di PD-L1, la chemioterapia (nella maggior parte dei casi con schemi a base di cisplatino) si è dimostrata efficace nel prolungare la OS rispetto alla best supportive care (BSC) [367].

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 [368]. Le doppiette con derivato del platino associato ai farmaci di terza generazione (vinorelbina, gemcitabina o taxani) sono in grado di determinare tassi di sopravvivenza a un anno di circa il 30-40% (verso 20-25% con le doppiette più antiche, ad es. cisplatino ed etoposide). Tuttavia, nessuno degli studi randomizzati che hanno confrontato le diverse doppiette con derivato del platino e farmaco di terza generazione ha stabilito con certezza la superiorità di un regime rispetto agli altri, per cui tutti i regimi di terza generazione possono essere considerati sostanzialmente equivalenti in termini di efficacia, con differenti profili di tossicità [369-373].

In merito al derivato del platino più efficace, la meta-analisi pubblicata da Ardizzoni et al. nel 2007 ha dimostrato che l'utilizzo del cisplatino migliore determina un incremento non significativo dell'OS nella popolazione generale e un vantaggio significativo limitatamente al sottogruppo di pazienti con istologia non-squamosa e in associazione a farmaci di terza generazione, pertanto dovrebbe essere considerato il farmaco da preferire, mentre il carboplatino rappresenta una valida alternativa in presenza di controindicazioni all'impiego del cisplatino [374]. Infine, per quanto riguarda la durata ottimale della terapia di prima linea, la meta-analisi pubblicata da Rossi et al. nel 2014 riporta che 6 cicli rispetto a 3-4 cicli di chemioterapia hanno determinato un vantaggio statisticamente significativo, sebbene clinicamente poco rilevante, in termini di PFS, ma senza vantaggi significativi in OS (endpoint primario) [375].

Lo studio JMDB, pubblicato da Scagliotti et al. nel 2008, è un trial di fase 3 randomizzato con disegno di non-inferiorità, in aperto, multicentrico, condotto su 1725 pazienti con NSCLC allo stadio IIIB (non suscettibile di trattamento con finalità curativa) o IV [376]. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere cisplatino/gemcitabina (cisplatino 75 mg/mq e.v. g.1 e gemcitabina 1250 mg/mq e.v. gg. 1,8 ogni tre settimane) o cisplatino/pemetrexed (cisplatino 75 mg/mq e.v. g.1 e pemetrexed 500 mg/mq e.v. g. 1 ogni tre settimane) per un massimo di 6 cicli o fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. L'endpoint primario era la OS. Nella popolazione generale, il trattamento con cisplatino/pemetrexed si è dimostrato non inferiore a cisplatino/gemcitabina in termini di OS (mediana 10.3 *versus* 10.3 mesi, HR 0.94, IC 95% 0.84-1.05, con il limite superiore dell'intervallo di confidenza al di sotto di 1.176 che costituiva il limite stabilito per la non-inferiorità) e PFS (mediana 4.8 *versus* 5.1 mesi, HR 1.04, IC 95% 0.94-1.15), con RR simile nei due bracci (30.6% *versus* 28.2%). Una analisi di sottogruppo per istotipo ha mostrato una maggiore efficacia in termini di OS per cisplatino/pemetrexed rispetto a cisplatino/gemcitabina nell'istologia non-squamosa (OS mediana 11.8 *versus* 10.4 mesi, HR 0.81, IC 95% 0.70-0.94, $P = 0.005$) ed una minore efficacia nell'istologia squamosa (OS mediana 9.4 *versus* 10.8 mesi, HR 1.23 IC 95% 1.00-1.51, $P = 0.05$). Rispetto al braccio con cisplatino/gemcitabina, nel braccio cisplatino/pemetrexed vi è stata minore incidenza di tossicità ematologica di grado 3-4 (neutropenia: 15% *versus* 27%; anemia: 6% *versus* 10%; trombocitopenia 4% *versus* 13%, $P < 0.001$) e di alopecia (qualsiasi grado 12% *versus* 21%, $P = 0.002$), mentre vi è stata una maggiore incidenza di nausea di grado 3-4 (7% *versus* 4%, $P = 0.004$). Questi dati suggeriscono che nei pazienti affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa in stadio localmente avanzato o metastatico, il regime cisplatino/pemetrexed può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto al regime cisplatino/gemcitabina.

Q17: Nei pazienti affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa in stadio localmente avanzato o metastatico, trattati in prima linea con una doppietta costituita da un derivato del platino e pemetrexed ed in risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, la terapia di mantenimento con pemetrexed è raccomandata (rispetto alla sola osservazione)?

Lo studio PARAMOUNT, pubblicato da Paz-Ares et al. nel 2012, è un trial di fase 3 randomizzato in doppio cieco, multicentrico, su pazienti affetti da NSCLC in fase avanzata (stadio IIIB/IV) [377]. Lo studio prevedeva due fasi: una fase non randomizzata (fase di induzione) in cui 939 pazienti non pre-trattati per malattia avanzata sono stati sottoposti a terapia di prima linea con cisplatino/pemetrexed (cisplatino 75 mg/mq e.v. g.1 e pemetrexed 500 mg/mq e.v. g.1 ogni tre settimane) per 4 cicli ed una successiva fase randomizzata (fase di mantenimento), in cui i pazienti eleggibili che non erano in progressione di malattia dopo l'induzione (n = 539) venivano randomizzati (2:1) a ricevere pemetrexed (500 mg/mq e.v. g.1 ogni tre settimane) + BSC o placebo + BSC. L'endpoint primario dello studio era la PFS della fase di mantenimento valutata dagli sperimentatori. La PFS mediana è risultata essere significativamente migliore per il braccio del pemetrexed rispetto al placebo (4.1 *versus* 2.8 mesi, HR 0.62, IC 95% 0.49-0.79, $P < 0.0001$) e tale vantaggio è stato confermato anche da un comitato di revisione radiologica indipendente (3.9 *versus* 2.6 mesi, HR 0.64, IC 95% 0.51-0.81, $P = 0.0002$). L'analisi finale di OS effettuata dopo un follow-up mediano di 24.3 mesi ha mostrato un vantaggio per pemetrexed rispetto a placebo (mediana: 13.9 *versus* 11 mesi, HR 0.78, IC 95% 0.64-0.96, $P = 0.0195$), sia per i pazienti che con la terapia di induzione avevano ottenuto una risposta completa o parziale (HR 0.81, IC 95% 0.59-1.11), che per quelli che avevano ottenuto una stabilità di malattia (HR 0.76; IC 95% 0.57-1.01) [378]. La terapia con pemetrexed è stata gravata da maggiore tossicità rispetto al placebo (soprattutto in termini di anemia, neutropenia e fatigue).

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

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico ad istologia non-squamosa, in risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento chemioterapico di prima linea a base di platino-pemetrexed, e con un buon performance status (0-1), una terapia di mantenimento con pemetrexed può essere presa in considerazione.	Positiva debole

Il ruolo dell'aggiunta dell'anticorpo anti-VEGF bevacizumab alla chemioterapia di prima linea del NSCLC avanzato è stato indagato in studi di fase 3 esclusivamente nella istologia non-squamosa, in quanto in uno studio di fase 2 era stato osservato un eccesso di tossicità in termini di emorragia polmonare nei pazienti con NSCLC ad istologia squamosa [379].

Lo studio E4599, pubblicato da Sandler et al. nel 2006, è un trial di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 878 pazienti con performance status di 0-1 affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico (stadio IIIB o IV) ad istologia non-squamosa [380]. L'endpoint primario era la OS. In questo studio i pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere carboplatino/paclitaxel (carboplatino AUC 6 e.v. g.1 e paclitaxel 200 mg/mq e.v. g.1 ogni tre settimane) fino ad un massimo di 6 cicli, associati o meno a bevacizumab (15 mg/mq e.v. g.1 ogni tre settimane; quest'ultimo poteva essere proseguito in monoterapia fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile). Lo studio ha evidenziato un vantaggio dall'aggiunta del bevacizumab in termini di OS (mediana: 12.3 *versus* 10.3 mesi, HR 0.79, IC 95% 0.67-0.92, $P = 0.003$), di PFS (mediana: 6.2 *versus* 4.5 mesi, HR 0.66, IC 95% 0.57-0.77, $P < 0.0001$) e di RR (35% *versus* 15%, $P < 0.001$). Veniva inoltre descritto un aumento di incidenza di eventi avversi con l'aggiunta del bevacizumab

(ipertensione, proteinuria, emorragia, neutropenia, neutropenia febbrile, piastrinopenia, iponatremia, rash e cefalea); in particolare, nel braccio del bevacizumab vi sono state 15 morti correlati al trattamento (rispetto a 2 morti nel braccio di controllo), di cui 5 sono state attribuite ad emorragia polmonare e 5 a complicanze della neutropenia febbrile.

Lo studio AVAiL, pubblicato da Reck et al. nel 2009, è un trial di fase 3 randomizzato in doppio cieco, multicentrico, condotto su 1043 pazienti con performance status di 0-1, affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico (stadio IIIB o IV) [381]. I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere cisplatino/gemcitabina (cisplatino 80 mg/mq e.v. g.1 e gemcitabina 1250 mg/mq e.v. gg. 1,8 ogni tre settimane) fino ad un massimo di 6 cicli, associati a bevacizumab a basse dosi (7.5 mg/mq) o bevacizumab ad alte dosi (15 mg/mq) o placebo g.1 ogni tre settimane fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. L'endpoint primario dello studio era inizialmente la OS, divenendo poi la PFS ad un successivo emendamento. La PFS è stata significativamente migliore per il bevacizumab rispetto al placebo, sia nel braccio ad alte dosi (PFS mediana: 6.5 *versus* 6.1 mesi, HR 0.82, IC 95% 0.68-0.98, $P = 0.03$) che in quello a basse dosi (PFS mediana: 6.7 *versus* 6.1 mesi, HR 0.75, IC 95% 0.62-0.91, $P = 0.003$). Nei pazienti trattati con bevacizumab è stato osservato inoltre un incremento del RR (alte dosi: 30.4%; basse dosi: 34.1%, placebo: 20.1%). Il vantaggio in PFS non si è tuttavia tradotto in un vantaggio in OS (mediana: 13.4 mesi per bevacizumab ad alte dosi, 13.6 mesi per bevacizumab ad alte dosi, 13.1 per il placebo) [382]. 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 [383, 384].

8.2.3 Linee successive di trattamento

Nella seconda linea di trattamento del NSCLC avanzato, docetaxel si è dimostrato superiore in termini di OS alla BSC o ad altri agenti chemioterapici quali ifosfamide o vinorelbina [385, 386].

Sebbene pemetrexed si sia dimostrato non inferiore a docetaxel in uno studio randomizzato di fase 3, il frequente utilizzo di pemetrexed nella prima linea o nella terapia di mantenimento del NSCLC ad istologia non-squamosa ne limita il ruolo in seconda linea [387].

Un ulteriore agente che si è dimostrato efficace nella terapia di seconda e terza linea del NSCLC avanzato è erlotinib che, in uno studio randomizzato di fase 3, si è dimostrato superiore in termini di OS rispetto al placebo, in pazienti con NSCLC avanzato, non selezionati per mutazione di *EGFR*, e considerati non idonei alla chemioterapia [388].

Tuttavia, due studi randomizzati di confronto tra erlotinib e docetaxel in seconda linea in pazienti wild-type per *EGFR*, lo studio italiano "TAILOR" e lo studio giapponese "DELTA", nonché una recente meta-analisi basata su dati estratti dalla letteratura, hanno dimostrato la superiorità di docetaxel rispetto a erlotinib in termini di PFS (HR = 0.72; CI: 0.50-1.06), ma anche di OS (HR = 0.78; CI: 0.54-1.12) [389-391]. Sulla base di questi dati Docetaxel è stato pertanto considerato a lungo uno standard nella seconda linea di trattamento dei pazienti con NSCLC.

Q18: 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)?

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

(indipendentemente dal tipo istologico, con positività per PD-L1), mentre il ruolo di atezolizumab (anti-PD-L1) è stato valutato nello studio “OAK” (indipendentemente dal tipo istologico e da PD-L1) [392-395].

Lo studio “Checkmate 017”, pubblicato da Brahmer et al. nel 2015, è un trial di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 272 pazienti con performance status di 0-1, affetti da NSCLC ad istologia squamosa, in stadio IIIB o IV, in progressione di malattia dopo una prima linea di chemioterapia basata su derivato del platino [392]. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere nivolumab (3 mg/kg e.v. ogni 2 settimane) o docetaxel (75 mg/mq e.v. ogni 3 settimane). Endpoint primari dello studio erano la RR e la OS ma, prima della analisi *ad interim* pre-pianificata, il protocollo è stato emendato al fine di considerare la OS come unico endpoint primario. I pazienti trattati con nivolumab hanno ottenuto un vantaggio in termini di OS (mediana: 9.2 *versus* 6.0 mesi; HR 0.59, IC 95% 0.44-0.71, $P < 0.001$), PFS (mediana: 3.5 *versus* 2.8 mesi; HR 0.62, IC 95% 0.47-0.81, $P < 0.001$) e RR (20% *versus* 9%, $P = 0.008$) rispetto a docetaxel. Il trattamento con nivolumab è stato gravato da una minore incidenza di effetti collaterali di ogni grado (58% *versus* 86%), di grado 3-4 (7% *versus* 55%) e di grado 5 (0% *versus* 2%), rispetto a docetaxel. Gli eventi avversi selezionati (in quanto potenzialmente ad eziologia immune) di qualsiasi grado correlati al trattamento più frequentemente osservati sono stati: ipotiroidismo (4% con nivolumab *versus* 0% con docetaxel), diarrea (8% *versus* 20%), polmonite (5% *versus* 0%), aumento della creatinina (3% *versus* 2%) e rash (4% *versus* 6%). In questo studio è stata valutata retrospettivamente l'espressione di PD-L1 (mediante immunisto chimica con anticorpo 28-8), che non è risultata essere prognostica né predittiva in termini di efficacia per tutti gli endpoint considerati, a nessuno dei valori pre-specificati di cut-off (1%, 5%, 10%). Potenziali rischi di bias dello studio sono rappresentati da: conduzione in aperto e ruolo dello sponsor nella raccolta ed analisi dei dati. Lo studio è stato inoltre interrotto precocemente in seguito ad una analisi *ad interim* pre-pianificata che ha evidenziato un vantaggio in OS per il nivolumab.

Lo studio “Checkmate 057”, pubblicato da Borghaei et al. nel 2015, è un trial di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 582 pazienti con Performance Status di 0-1, affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa in stadio IIIB, IV o ricaduti dopo radioterapia o chirurgia, in progressione di malattia durante o dopo almeno una precedente linea di doppietta chemioterapica basata su platino; erano consentite inoltre precedenti terapie di mantenimento con pemetrexed, bevacizumab o erlotinib, e precedenti terapie con inibitori tirosino-chinasi in caso di mutazione *EGFR* o riarrangiamenti di *ALK* [393]. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere nivolumab (3 mg/kg e.v. ogni due settimane) o (docetaxel 75 mg/mq e.v. ogni tre settimane). L'endpoint primario dello studio era la OS. Al momento della analisi *ad interim* pre-pianificata (effettuata dopo un follow-up minimo di 13.2 mesi) nivolumab si è dimostrato superiore a docetaxel in termini di OS (mediana 12.2 *versus* 9.4 mesi, HR 0.73, IC 95% 0.59-0.89, $P = 0.002$); tale vantaggio si è mantenuto anche ad un follow-up più maturo (OS mediana ad un follow-up minimo di 17.2 mesi 12.2 *versus* 9.4 mesi, HR 0.72, IC 95% 0.60-0.88, $P < 0.001$), ed è stato coerente in tutti i sottogruppi pre-specificati ad eccezione dei pazienti trattati in terza linea, quelli con metastasi cerebrali, e quelli con mutazione di *EGFR*. Il RR è stato superiore nel braccio di nivolumab rispetto al braccio di docetaxel (19% *versus* 12%, $P = 0.02$), ma non sono state osservate significative differenze in PFS (mediana 2.3 mesi per nivolumab *versus* 4.2 mesi per docetaxel; HR 0.92, IC 95% 0.77-1.1, $P = 0.39$). Per quanto riguarda gli eventi avversi, nel braccio di nivolumab sono stati osservati meno eventi di grado 3-5 rispetto a docetaxel (10% *versus* 54%), con un profilo di tossicità coerente con quello atteso per questo farmaco. Gli eventi avversi selezionati di qualsiasi grado correlati al trattamento più frequentemente osservati sono stati: rash (9% per nivolumab *versus* 3% per docetaxel), prurito (8% *versus* 1%), eritema (1% *versus* 4%), diarrea (8% *versus* 23%), ipotiroidismo (7% *versus* 0%), incremento delle ALT (3% *versus* 1%) e delle AST (3% *versus* 1%), reazioni infusionali (3% *versus* 1%) e polmonite (3% *versus* <1%). Anche in questo studio è stata valutata retrospettivamente l'espressione di PD-L1 (mediante immunisto chimica con anticorpo 28-8) e, diversamente da quanto osservato nello studio “Checkmate 017” per i pazienti con tumore ad istologia squamosa, nel “Checkmate 057” il test di interazione ha suggerito una forte associazione tra espressione di PD-L1 e gli endpoints di efficacia, osservata con tutti i cut-off di espressione pre-specificati ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$, $\geq 10\%$). In particolare, la HR per sopravvivenza è stata di 0.59, 0.43 e 0.40 in favore di nivolumab nei pazienti con espressione di PD-L1 rispettivamente $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$, mentre è stata di 0.87, 0.96 e 0.96 nei pazienti con espressione di PD-L1 rispettivamente $< 1\%$, $< 5\%$ e $< 10\%$. I risultati di una analisi post-hoc suggeriscono inoltre che il maggior beneficio del nivolumab è per i pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ (HR 0.32), ma tali dati devono essere interpretati con cautela, dal momento che si trattava di una analisi non

pre-specificata condotta su uno scarso numero di pazienti ($n = 112$). Un rischio potenziale di bias per questo studio è rappresentato dalla conduzione in aperto e dal coinvolgimento dello sponsor nella raccolta ed analisi dei dati. Recentemente, è stata presentata una *pooled analysis* a cinque anni degli studi Checkmate 017 e 057: nivolumab si è confermato superiore a docetaxel nella popolazione congiunta (OS mediana 11.1 verso 8.1 mesi; HR 0.68, IC 95% 0.59-0.78). Il tasso di OS a cinque anni era del 13.4% con nivolumab verso 2.6% con docetaxel. Il buon profilo di tollerabilità di nivolumab è stato confermato [396].

Lo studio “KEYNOTE-010”, pubblicato da Herbst et al. nel 2016, è un trial di fase 2/3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 1034 pazienti con performance status di 0-1, affetti da NSCLC avanzato con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ (valutata centralmente mediante immunoistochimica con anticorpo 22C3), ed in progressione di malattia dopo almeno una prima linea di trattamento con doppietta di chemioterapia a base di platino (inclusa un’appropriata terapia con inibitore tirosino-chinasico per i pazienti con mutazione di *EGFR* o riarrangiamento di *ALK*) [394]. Il 30% circa dei pazienti incluso nello studio aveva ricevuto due o più linee precedenti di trattamento. I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere pembrolizumab 2 mg/kg ogni tre settimane, pembrolizumab 10 mg/kg ogni tre settimane, o docetaxel 75 mg/mq ogni tre settimane. Gli endpoint co-primari dello studio erano la OS e la PFS, sia nella popolazione generale che nel gruppo con espressione tumorale di PD-L1 $\geq 50\%$. La OS mediana è stata significativamente superiore per pembrolizumab rispetto a docetaxel, sia nella popolazione generale (10.4 mesi per pembrolizumab a 2 mg/kg verso 8.5 mesi per docetaxel; HR 0.71, IC 95% 0.58-0.88, $P = 0.008$; 12.7 mesi per pembrolizumab a 10 mg/kg verso 8.5 mesi per docetaxel; HR 0.61, IC 95% 0.49-0.75, $P < 0.0001$) che nella popolazione di pazienti con PD-L1 $\geq 50\%$ (14.9 mesi per pembrolizumab 2 mg/kg *versus* 8.2 mesi per docetaxel; HR 0.54, IC 95% 0.38-0.77, $P = 0.0002$; 17.3 mesi per pembrolizumab a 10 mg/kg *versus* 8.2 mesi per docetaxel; HR 0.50, IC 95% 0.36-0.70, $P < 0.0001$), mentre non sono state osservate differenze significative tra i due bracci di pazienti trattati con pembrolizumab. Una analisi di sottogruppo esplorativa *post-hoc* ha evidenziato un vantaggio significativo nei pazienti con istologia non-squamosa, mentre il vantaggio non è risultato significativo nell’istologia squamosa, probabilmente per motivi legati alla numerosità del campione. Il recente aggiornamento a 42.6 mesi di follow-up ha confermato il vantaggio in OS mediana. Pazienti con PD-L1 TPS $\geq 50\%$ hanno ottenuto una OS mediana di 16.9 (IC 95% = 12.3–21.4) mesi con pembrolizumab verso 8.2 (IC 95% = 6.4–9.8) mesi con docetaxel (HR = 0.53; 95% CI = 0.42–0.66; $P < .00001$); pazienti con TPS $\geq 1\%$ hanno pure ottenuto un beneficio significativo (HR = 0.69; 95% CI = 0.60–0.80; $P < .00001$) [397].

La PFS mediana è stata significativamente maggiore per pembrolizumab rispetto a docetaxel nella popolazione di pazienti con PD-L1 $\geq 50\%$ (5.0 mesi per pembrolizumab 2 mg/kg *versus* 4.1 mesi per docetaxel; HR 0.59, IC 95% 0.44-0.78, $P = 0.0001$; 5.2 mesi per pembrolizumab a 10 mg/kg *versus* 4.1 mesi per docetaxel; HR 0.59, IC 95% 0.45-0.78, $P < 0.0001$), ma nella popolazione generale non è stata raggiunta la soglia pre-specificata di significatività statistica (3.9 mesi per pembrolizumab 2 mg/kg *versus* 4.0 mesi per docetaxel; HR 0.88, IC 95% 0.74-1.05, $P = 0.0001$; 4.0 mesi per pembrolizumab a 10 mg/kg *versus* 4.0 mesi per docetaxel; HR 0.79, IC 95% 0.66-0.94, $P = 0.004$). In termini di RR, pembrolizumab si è dimostrato superiore a docetaxel sia nella popolazione generale (18% *versus* 18% verso 9% per rispettivamente pembrolizumab a 2 mg/kg, 10 mg/kg e docetaxel) che nella popolazione con PD-L1 $\geq 50\%$ (30% *versus* 29% *versus* 8%). Gli eventi avversi di grado 3-5 sono stati più frequenti nel braccio del docetaxel (35%) che nei due bracci del pembrolizumab (2 mg/kg: 13%; 10 mg/kg: 16%), ed il profilo di tossicità è stato coerente con quello atteso: gli eventi immuno-correlati più frequenti con pembrolizumab sono stati ipotiroidismo, ipertiroidismo e polmonite, per lo più di grado 1-2. I risultati di questo studio supportano la possibilità di utilizzare tessuto di archivio per la determinazione dell’espressione di PD-L1, in quanto per i pazienti trattati con pembrolizumab non vi sono state significative differenze in termini di OS rispetto all’epoca del prelievo tissutale. Potenziali rischi di bias dello studio sono rappresentati da: disegno in aperto (con assenza di mascheramento anche da parte del comitato esterno di monitoraggio dei dati), coinvolgimento dello sponsor nell’analisi e nell’interpretazione dei dati e nella stesura dell’articolo, e mancanza di significatività in PFS sulla popolazione generale, che costituiva uno degli endpoint primari dello studio (sebbene probabilmente la PFS potrebbe non rappresentare un endpoint adeguato di efficacia negli studi con la immunoterapia in seconda linea). Inoltre, possono esserci dei limiti di trasferibilità dei risultati nella popolazione con alterazioni genetiche drivers (visto il basso numero di pazienti positivi per *EGFR* o *ALK* arruolati nello studio) e nei pazienti con espressione intermedia di PD-L1 (1-49%) per i quali non sono stati riportati i dati

di efficacia e che nella pratica clinica rappresentano la maggior parte dei pazienti candidabili in seconda linea al pembrolizumab.

Lo studio OAK, pubblicato da Rittmeyer et al. nel 2017, è uno studio di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 1225 pazienti affetti da NSCLC, in stadio IIIB o IV, precedentemente trattati con una o due linee di chemioterapia (di cui una o più terapie basate su derivato del platino, e terapia con inibitore tirosino-chinasi per i pazienti con mutazione di *EGFR* o riarrangiamento di *ALK*) e con performance status di 0-1 [395].

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere atezolizumab (1200 mg ev) o docetaxel (75 mg/mq), ogni tre settimane. Endpoints co-primari dello studio erano la OS in tutta la popolazione (intention-to-treat, ITT) e nella popolazione PD-L1 positiva ($\geq 1\%$ delle cellule tumorali, TC 1/2/3 o $\geq 1\%$ delle cellule dell'infiltrato immunitario, IC 1/2/3). In questo studio la valutazione di PD-L1 era centralizzata ed è stata effettuata prospetticamente in campioni di tessuto fresco o di archivio mediante l'anticorpo Ventana SP142. La OS mediana è stata significativamente maggiore per atezolizumab rispetto a docetaxel, sia nella popolazione ITT (13.8 *versus* 9.6 mesi; HR 0.73, IC 95% 0.62-0.87, $P = 0.0003$), nella popolazione PD-L1 positiva ($n = 463$; 15.7 *versus* 10.3 mesi; HR 0.74, IC 95% 0.58-0.93; $P = 0.0102$), nei pazienti con assenza di espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali e sulle cellule dell'infiltrato infiammatorio (TC0 e IC0, $n = 379$; 12.6 *versus* 8.9 mesi; HR 0.75, IC 95% 0.59-0.96, $P = 0.0215$). Nei pazienti con alta espressione di PD-L1 ($\geq 50\%$ delle cellule tumorali, TC3, o $\geq 10\%$ delle cellule dell'infiltrato infiammatorio, IC3) il vantaggio è anche maggiormente rilevante ($n = 137$; 20.5 *versus* 8.9 mesi; HR 0.41, IC 95% 0.27-0.64, $P < 0.0001$). Il vantaggio di OS in favore di atezolizumab è stato coerente in tutti i sottogruppi predefiniti tra cui i pazienti con malattia squamosa ($n = 222$, HR 0.73, IC 95% 0.54-0.98) e non squamosa ($n = 628$; HR 0.73, IC 95% 0.60-0.89), i pazienti non fumatori ($n = 156$; HR 0.71, IC 95% 0.47-1.08) ed i pazienti con metastasi cerebrali ($n = 85$; HR 0.54, IC 95% 0.31-0.94), ad eccezione dei pazienti con mutazione di *EGFR* (HR 1.24, IC 95% 0.71-2.18). Non veniva osservata una differenza significativa tra i due bracci in termini di PFS, ad eccezione del sottogruppo di pazienti ad alta espressione di PD-L1 (TC3 o IC3), in cui vi era un vantaggio per atezolizumab (HR per PFS 0.63, IC 95% 0.43-0.91). In termini di RR non vi erano significative differenze tra i due bracci nella ITT (18% per atezolizumab *versus* 16% per docetaxel), ma nel sottogruppo di pazienti ad alta espressione di PD-L1 (TC3 o IC3) la RR era superiore per atezolizumab rispetto a docetaxel (31% *versus* 8%). Anche con un follow-up di 26 mesi il beneficio in sopravvivenza si è mantenuto in tutti i sottogruppi [398].

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

Sulla base di questi dati, in Italia nivolumab (alla dose *flat* di 240 mg e.v. ogni due settimane) è approvato per il trattamento del NSCLC avanzato dopo una precedente chemioterapia, indipendentemente dall'espressione di PD-L1; pembrolizumab (alla dose di 2 mg/kg ev ogni tre settimane) è approvato per il trattamento del NSCLC avanzato con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ dopo almeno una precedente chemioterapia (i pazienti positivi per *EGFR* o *ALK* devono aver ricevuto anche una terapia a bersaglio molecolare prima di ricevere pembrolizumab); atezolizumab (alla dose *flat* di 1200 mg ev ogni tre settimane) è approvato per il trattamento del NSCLC avanzato dopo una precedente chemioterapia, indipendentemente dall'espressione di PD-L1 (i pazienti positivi per *EGFR* o *ALK* devono aver ricevuto anche una terapia a bersaglio molecolare prima di ricevere atezolizumab).

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con NSCLC avanzato in progressione a una prima linea di chemioterapia, una immunoterapia con nivolumab, atezolizumab o pembrolizumab (quest'ultimo solo in caso di PD-L1 \geq 1%) dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	Positiva forte

Q19: 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)?

L'aggiunta del nintedanib, farmaco orale inibitore delle angiocinasasi (VEGFR1-3, FGFR1-3, PDGFR- α e - β), RET, FLT3 e Src, alla chemioterapia di seconda linea con docetaxel, è stata valutata nello studio LUME-Lung 1 [399].

Lo studio LUME-Lung 1, pubblicato da Reck et al nel 2014, è un trial di fase 3 randomizzato (1:1) in doppio cieco, multicentrico, condotto su 655 pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato, recidivante o metastatico, con performance status 0-1, precedentemente trattati con un regime di chemioterapia. Erano esclusi dallo studio i pazienti con metastasi cerebrali attive, neoplasie con necrosi o cavitazione, neoplasie centrali con evidenza di infiltrazione dei grossi vasi, o storia recente di emottisi significativa o di evento trombotico o emorragico clinicamente rilevante. In questo studio i pazienti sono stati randomizzati a ricevere docetaxel (75 mg/mq e.v.) g. 1 ogni tre settimane, più nintedanib (200 mg b.i.d.) o placebo gg. 2-21 ogni 3 settimane, fino a tossicità inaccettabile o progressione di malattia. L'endpoint primario era la PFS. L'endpoint secondario era la OS, valutata mediante una analisi gerarchica pre-specificata secondo il seguente ordine: 1) nei pazienti con adenocarcinoma in progressione entro 9 mesi dall'inizio della prima linea; 2) in tutti i pazienti con adenocarcinoma; 3) in tutti i pazienti. Nella popolazione ITT, dopo un follow-up mediano di 7.1 mesi, la PFS è stata di 3.4 mesi nel braccio di docetaxel più nintedanib *versus* 2.7 mesi nel braccio di docetaxel più placebo (HR 0.79; IC 95% 0.68-0.92, $P = 0.0019$); il vantaggio in PFS è stato osservato indipendentemente dalla istologia (HR nella istologia adenocarcinoma: 0.77; HR nella istologia squamosa: 0.77) e si è mantenuto ad un follow-up mediano di 37.1 mesi (HR 0.85; IC95% 0.75-0.96, $P = 0.0076$), quando è stata effettuata l'analisi finale della OS. La OS è risultata in maniera statisticamente significativa più lunga nel braccio con nintedanib rispetto al braccio con placebo per i pazienti con adenocarcinoma progrediti entro i 9 mesi dall'inizio della terapia di prima linea (10.9 *versus* 7.9 mesi; HR 0.75, IC 95% 0.60-0.92, $P = 0.0073$) e per tutti i pazienti con adenocarcinoma (12.6 *versus* 10.3 mesi; HR 0.83, IC95% 0.70-0.99), ma non nella popolazione totale comprendente tutte le istologie (10.1 *versus* 9.1 mesi, HR 0.94, IC95% 0.83-1.05). In termini di RR non sono state osservate significative differenze tra i due bracci (per i pazienti trattati rispettivamente con nintedanib e con placebo: 4.4% e 3.3% in tutte le istologie; 4.7% e 3.6% nell'adenocarcinoma). Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli eventi avversi più comuni tra i pazienti trattati con nintedanib rispetto a quelli trattati con placebo sono stati: diarrea (tutti i gradi: 42.3% *versus* 21.8%; grado \geq 3: 6.6% *versus* 2.2%), incremento delle transaminasi (ALT, tutti i gradi: 26.8% *versus* 8.4%; grado \geq 3: 7.8% *versus* 0.9%; AST, tutti i gradi: 22.5% *versus* 6.6%; grado \geq 3: 3.4% *versus* 0.5%), nausea (tutti i gradi: 24.2% *versus* 18%; grado \geq 3: 0.8% *versus* 0.9%) e riduzione dell'appetito (tutti i gradi: 22.2% *versus* 15.6%; grado \geq 3 1.4% *versus* 1.2%). Non vi sono state differenze significative tra i due bracci in termini di qualità della vita [400].

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

Un potenziale rischio di bias per questo studio è rappresentato dal fatto che l'analisi gerarchica della OS è stata introdotta prospetticamente quando lo studio era già iniziato e dopo che l'analisi primaria per la PFS era già stata effettuata, ma prima della chiusura del database per la OS; inoltre, personale dello sponsor è stato

coinvolto nella stesura del protocollo, nonché nell'analisi e nella interpretazione dei dati. Una limitazione in termini di trasferibilità può essere rappresentata dal fatto che l'età della popolazione inclusa nello studio (età mediana 60 anni, range 53-67) è inferiore a quella solitamente osservata nella pratica clinica in questa patologia.

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 [401].

Si tratta di uno studio di confronto volto a valutare la non-inferiorità in termini di efficacia fra la schedula trisettimanale di docetaxel 75 mg/mq e.v. g. 1 in combinazione con nintedanib (200 mg b.i.d.) e docetaxel 33 mg/mq e.v. g. 1 schedula settimanale in combinazione con nintedanib (200 mg b.i.d.), a scelta dell'investigatore, fino a un massimo di sei cicli totali. In caso di sospensione del docetaxel, nintedanib poteva essere proseguito fino a massima tollerabilità o progressione. I criteri di inclusione dei pazienti erano gli stessi dello studio LUMELung 1. Dopo un follow-up mediano di 35.5 mesi, la PFS mediana fra i due bracci era di 4.79 mesi per la schedula trisettimanale *versus* 4.82 mesi per quella settimanale (HR 0.97, IC95% 0.68-1.38, $P=0.8439$) e la OS è di 8.49 mesi *versus* 9.62 mesi per, rispettivamente, le schedule trisettimanale e settimanale (HR 0.88, IC 95% 0.48-1.61, $P=0.3131$). Nessuna differenza in termini di efficacia è stata identificata nelle due coorti dello studio: pazienti in progressione entro tre mesi dalla fine della chemioterapia di prima linea e pazienti in progressione dopo tre mesi dalla fine della chemioterapia di prima linea. La tossicità è stata superiore per la schedula trisettimanale mentre nessuna differenza in qualità di vita è stata identificata tra le due schedule. Lo studio supporta quindi l'opzione di utilizzare la schedula settimanale di docetaxel in quanto meglio tollerabile, pur preservando l'efficacia della schedula trisettimanale che rimane l'unica approvata e rimborsata al momento della stesura delle linee guida.

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

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, con istologia adenocarcinoma, in progressione di malattia dopo una prima linea di chemioterapia, l'associazione di nintedanib e docetaxel può essere considerata come terapia di seconda linea.	Positiva debole

8.2.4 Pazienti anziani e Performance status 2

In studi randomizzati dedicati ai pazienti anziani, la mono-chemioterapia con un agente di terza generazione (vinorelbina) ha dimostrato un significativo prolungamento della sopravvivenza globale rispetto alla terapia di supporto, mentre la combinazione di agenti di terza generazione (gemcitabina/vinorelbina) non ha dimostrato vantaggi rispetto a gemcitabina o vinorelbina in mono-chemioterapia [402, 403].

Per quanto riguarda l'utilizzo di doppiette contenenti derivati del platino, lo studio IFCT-0501, trial fase 3 randomizzato, ha arruolato 451 pazienti anziani (età 70-89 anni) con NSCLC avanzato e performance status di 0-2 [404]. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere carboplatino (AUC 6 e.v. g.1 ogni quattro settimane) + paclitaxel (90 mg/mq e.v. gg. 1,8,15 ogni quattro settimane) o una monochemioterapia con vinorelbina o gemcitabina. In questo studio è stato osservato un significativo incremento della OS in favore della doppietta (mediana: 10.3 *versus* 6.2 mesi, HR 0.64, IC 95% 0.52-0.78, $P<0.0001$), al costo di una maggiore tossicità, soprattutto in termini di neutropenia febbrile (qualsiasi grado:

9.4% *versus* 4.0%) e morti tossiche (4.4% *versus* 1.3%). Uno studio randomizzato di fase 2 condotto in Giappone ha valutato una schedula simile di carboplatino/paclitaxel utilizzando però una dose inferiore di taxano (carboplatino AUC 6 e.v. g.1 ogni quattro settimane e paclitaxel 60 mg/mq e.v. gg. 1,8,15 ogni quattro settimane) in confronto a docetaxel in mono-chemioterapia, riportando un profilo di tossicità accettabile per la doppietta [405]. Una meta-analisi della Cochrane del 2015 ha valutato 51 trials su popolazione anziana e ha confrontato il trattamento mono-chemioterapico con platino verso non-platino (7 trials) e il trattamento poli-chemioterapico con platino verso non-platino (44 trials) [406]. In questa meta-analisi non è stata osservata una significativa differenza in termini di OS per la mono-chemioterapia con platino verso non-platino (HR 0.92, IC 95% 0.72-1.17), mentre si è osservato un possibile impatto positivo sulla OS per il trattamento poli-chemioterapico con platino verso non-platino (HR 0.76, IC 95% 0.69-0.85), con un incremento della tossicità (principalmente anemia, piastrinopenia, fatigue e neuropatia periferica). Una analisi esploratoria nell'ambito di questa meta-analisi ha suggerito un vantaggio in OS per le combinazioni contenenti carboplatino (HR 0.67, IC95% 0.59-0.78) ma non per quelle contenenti cisplatino (HR 0.91, IC 95% 0.77-1.08), rispetto alla mono-chemioterapia.

Un'analisi congiunta degli studi di fase 3 randomizzati "MILES-3" e "MILES-4", pubblicata da Gridelli et al. nel 2018, ha valutato l'aggiunta del cisplatino ad una monochemioterapia di prima linea in pazienti affetti da NSCLC avanzato, con età ≥ 70 anni e con performance status di 0-1 [407]. Nello studio "MILES-3" sono stati arruolati 299 pazienti con qualsiasi istologia e sono stati randomizzati 1:1 a ricevere cisplatino/gemcitabina (cisplatino 60 mg/mq e.v. gg.1,8 e gemcitabina 1200 mg/mq e.v. gg. 1,8 ogni tre settimane) o gemcitabina da sola (1200 mg/mq e.v. gg. 1,8 ogni tre settimane); nello studio "MILES-4" sono stati inclusi 232 pazienti ad istologia non-squamosa e sono stati randomizzati 1:1:1:1 a ricevere cisplatino/gemcitabina o gemcitabina o cisplatino/pemetrexed (cisplatino 60 mg/mq e.v. g.1 e pemetrexed 500 mg/mq e.v. g. 1 ogni tre settimane) o pemetrexed. L'analisi dei due studi ha confrontato le doppiette con cisplatino (n = 263) alla mono-chemioterapia (n = 268) riportando un vantaggio per la combinazione con cisplatino in termini di RR (15.5% *versus* 8.5%, $P = 0.02$) e PFS (mediana 4.6 *versus* 3.0 mesi, HR 0.76, IC 95% 0.63-0.92, $P = 0.005$) ma non di OS (9.6 *versus* 7.5 mesi, HR 0.86, IC 95% 0.70-1.04, $P = 0.14$) né di qualità della vita, a fronte di un incremento significativo dell'incidenza di tossicità ematologica (piastrinopenia, leucopenia, neutropenia) e non ematologica (neurologica, mucosite, nausea/vomito, fatigue, anoressia).

Dal momento che i primi studi con chemioterapia avevano riportato una scarsa sopravvivenza con un elevato tasso di morti tossiche per i pazienti con un performance status di 2, questi pazienti sono stati solitamente esclusi dagli studi successivi. Lo studio ECOG1599 è stato il primo studio dedicato ai pazienti con performance status 2 [408]. Si tratta di uno studio di fase 2 condotto su 103 pazienti affetti da NSCLC avanzato con performance status 2, che sono stati randomizzati 1:1 a ricevere un trattamento con carboplatino/paclitaxel (carboplatino AUC 6 g.1 e paclitaxel 200 mg/mq g.1 ogni tre settimane) o cisplatino/gemcitabina (cisplatino 60 mg/mq g.1 e gemcitabina 1000 mg/mq gg. 1,8 ogni tre settimane), ottenendo risultati sovrapponibili in termini di efficacia nei due bracci (RR 25% *versus* 23%, TTP 4.2 verso 4.8 mesi, OS 6.2 *versus* 6.9 mesi) e con profilo di tossicità simile a quello osservato storicamente per la popolazione con performance status 0-1, sebbene con OS inferiore se confrontata con quella osservata negli studi con chemioterapia condotti su popolazioni con performance status 0-1.

Una metanalisi di 6 studi randomizzati che confrontava efficacia e tollerabilità di doppiette a base di platino *versus* mono-chemioterapia nel trattamento di prima linea di pazienti con performance status 2, ha dimostrato che i regimi a base di platino sono superiori in termine di ORR e sopravvivenza a fronte di un incremento della tossicità, prevalentemente ematologica [409].

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

In merito all'utilizzo dell'immunoterapia nei pazienti anziani, le evidenze disponibili sono estrapolate da analisi di sottogruppo di studi randomizzati ottenuti prevalentemente con immunoterapia da sola. Considerate queste limitazioni e in attesa dei risultati di studi prospettici dedicati, efficacia e tollerabilità nei

pazienti anziani sembrerebbero essere sovrapponibili a quelle riportate per l'intera popolazione inclusa negli studi clinici [410, 411].

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

I pazienti con performance status 2 e superiore erano esclusi dagli studi clinici di fase 3 con immunoterapia e i dati limitati al momento disponibili non sono sufficienti per raccomandarne l'utilizzo in questo sottogruppo di pazienti [412].

9. Small cell lung cancer (SCLC)

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

9.1 Trattamento della malattia in stadio limitato

Un approccio multimodale includente la chirurgia, può essere considerato solo in pazienti molto selezionati con malattia in stadio limitato (T1-T2, N0), i quali rappresentano circa il 5% dei pazienti con nuova diagnosi di SCLC [413, 414]. 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.

Q20: Nei pazienti affetti da SCLC in stadio limitato e in buone condizioni generali, il trattamento chemio-radioterapico è raccomandato?

L'impatto del trattamento radioterapico sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da tumori polmonari a piccole cellule (SCLC) con malattia in stadio limitato è stata analizzata nella metanalisi di Pignon et al. [415], condotta su dati individuali di 2103 pazienti inclusi in 13 studi randomizzati, di cui 5 prevedevano il trattamento radio-chemioterapico con modalità concomitante.

Nel gruppo dei pazienti trattati con chemioterapia e radioterapia (1111/2103 totali) è stata riportata una riduzione del rischio di morte del 14% rispetto a coloro che venivano trattati con sola chemioterapia (P=0.001) e un incremento del tasso di sopravvivenza a tre anni pari al 5.4%, in particolare nei pazienti con età inferiore ai 55 anni, in cui veniva osservato un maggiore beneficio (P = .01).

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

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

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

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

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.

Accanto a questa, la metanalisi di Warde et al. [416], rappresenta un riferimento in questo setting, mostrando risultati simili. Questa revisione in cui sono stati inclusi 11 trial (1911 pazienti), di cui solo uno era stato escluso dalla metanalisi di Pignon, è stata condotta su dati aggregati ottenuti dagli studi pubblicati per valutare l'effetto della radioterapia toracica sulla sopravvivenza, sul controllo locale di malattia e sulla tossicità.

L'odds ratio (OR) globale relativo al beneficio della radioterapia sulla sopravvivenza a due anni è 1.53 (95% CI, 1.30-1.76; $P < .001$). L'aggiunta del trattamento radiante alla chemioterapia migliora la sopravvivenza a 2 anni del 5.4% (95% CI, 1.1% to 9.7%).

La 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 (95% CI, 16.5%-34.1%), correlato all'efficacia della radioterapia toracica nel ridurre i tassi di recidiva intratoracica. Tuttavia, in questo gruppo di pazienti è stata evidenziata anche una differenza del rischio di morte correlato alla tossicità pari a 1.2% (95% CI, 0.6%-3.0%) rispetto alla sola chemioterapia. Entrambe le 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% *versus* 16%; $P = 0.04$) [417]. In entrambi i gruppi la dose totale di radioterapia toracica era 45 Gy: 1.8 Gy/die in 25 frazioni (5 settimane) nei pazienti con frazionamento standard, 1.5 Gray in 30 frazioni BID (tre settimane) nella modalità iperfrazionata accelerata.

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

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

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

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

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

Lo studio multicentrico di fase III CONVERT ha recentemente confrontato schemi di iperfrazionamento accelerato con dose totale di 45 Gy (1.5 Gy in 30 frazioni BID) con uno schema di frazionamento convenzionale, ma con dosi totali più elevate (66 Gy), 2 Gy die in 33 frazioni, in entrambi i casi in associazione alla chemioterapia con cisplatino ed etoposide, somministrata per 4-6 cicli [418]. Il trattamento antitumorale veniva iniziato prima della radioterapia e dal secondo ciclo la somministrazione era concomitante al trattamento radiante.

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

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

con radioterapia iperfrazionata (49% *versus* 38%, $P = 0.05$). L'esofagite di grado 3 e 4 è stata simile nei due gruppi.

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

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

Relativamente all'integrazione delle due modalità terapeutiche, diversi studi hanno valutato il timing della radioterapia rispetto alla chemioterapia (somministrazione precoce o tardiva). La metanalisi di De Ruyscher [419] è di riferimento in questo setting. Questa revisione in cui sono stati inclusi 7 trial, di cui solo due non presentavano selection bias (allocation concealment non ben definito), è stata condotta su dati aggregati ottenuti dagli studi pubblicati, per valutare l'eventuale impatto del timing d'inizio della radioterapia toracica sulla sopravvivenza dei pazienti.

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

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

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

Un recente studio ha inoltre posto l'attenzione sul ruolo delle comorbidità nell'influenzare l'outcome e la tollerabilità al trattamento chemio-radioterapico concomitante in 157 pazienti affetti da SCLC con malattia in stadio limitato [420]. 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
Alta	Nei pazienti con SCLC in stadio limitato e in buone condizioni cliniche generali un trattamento chemio-radioterapico concomitante dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	Positiva forte

Q21: Nei pazienti affetti da SCLC in stadio limitato e in risposta dopo chemio-radioterapia, un'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) è raccomandata?

L'incidenza di metastasi encefaliche nel microcitoma polmonare è estremamente elevata. Si calcola che il 10% dei pazienti presenti metastasi encefaliche alla diagnosi e che il 50-70% possa svilupparle

successivamente. In considerazione di tale rischio la radioterapia profilattica cerebrale (PCI) è utilizzata come parte integrante delle strategie terapeutiche. L'impiego della PCI determina una significativa riduzione del rischio di sviluppare metastasi cerebrale ed è attualmente argomento di rinnovato interesse. Una recente 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, 95% CI: 0.38-0.55; $p < 0.001$) che un significativo prolungamento della sopravvivenza globale (HR 0.81, 95% CI: 0.67-0.99; $p < 0.001$) per i pazienti sottoposti a PCI. L'analisi della sopravvivenza si caratterizza tuttavia per una elevata eterogeneità tra gli studi ($I^2 = 74.1\%$, $p = 0.001$), che aumenta il livello di incertezza sulla reale entità dell'effetto della PCI sulla sopravvivenza nell'intera popolazione esaminata. I risultati dell'analisi di sottogruppo relativa ai pazienti con malattia in stadio limitato confermano un incremento significativo della sopravvivenza in favore del braccio PCI (HR 0.82, 95% CI: 0.71-0.94;) con un test di eterogeneità non statisticamente significativo ($I^2 = 0\%$, $p = 0.65$). Inoltre l'analisi di sottogruppo basata sulla presenza o meno dell'imaging cerebrale al termine del trattamento radio-chemioterapico, evidenzia come non vi sia alcun beneficio in termini di OS per quei pazienti che avessero eseguito TC o RMN encefalo dopo chemio-radio (HR 0.94, 95% CI: 0.74-1.18; $p = 0.59$), mentre un incremento significativo della OS in favore della PCI veniva confermato in quei pazienti che non avevano effettuato alcun esame radiologico cerebrale (HR = 0.70; 95% CI: 0.57-0.85) [421]. 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 [422]. Successivamente sono stati riportati i dati di valutazione delle tossicità neurologiche e di qualità di vita a medio e lungo termine dello stesso studio [423]. I risultati a tre anni non evidenziano differenze significative tra i due gruppi di pazienti trattati con dosi diverse di PCI in nessuno dei 17 items indagati per la qualità di vita e nelle funzioni cognitive e neurologiche. Con il trascorrere del tempo, in entrambi i gruppi si sono osservati lieve deterioramento delle capacità comunicative, debolezza agli arti inferiori, deficit di memoria e intellettivi (di cui certamente è necessario informare il paziente) a fronte di un beneficio in termini di OS e riduzione delle BM.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da SCLC con malattia limitata e in risposta dopo chemio-radioterapia, una irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) con dose standard di 25 Gy/10 frazioni dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	Positiva forte

9.2 Trattamento della malattia in stadio esteso

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

Due studi randomizzati di fase 3 (IMPower-133 e CASPIAN) [424-425] hanno recentemente dimostrato come l'aggiunta dell'immunoterapia al trattamento chemioterapico di I linea incrementi in modo significativo la sopravvivenza dei pazienti affetti da SCLC in stadio esteso, suggerendo come la combinazione immunoterapia + chemioterapia possa diventare il nuovo standard di trattamento di I linea in questi pazienti. Tuttavia, al momento della pubblicazione di queste linee guida (ottobre 2019), l'immunoterapia non ha ancora ricevuto approvazione/rimborsabilità in Italia nel trattamento del microcitoma polmonare, nel quale la chemioterapia a base di platino rimane ad oggi il trattamento di riferimento.

Q22: Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa, un trattamento sistemico di prima linea con platino/etoposide è raccomandabile?

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

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

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

La prima metanalisi di riferimento in questo setting è quella di Pujol [426], condotta su dati aggregati ottenuti dagli studi pubblicati per valutare le differenze in termini di sopravvivenza, risposta e tossicità tra la chemioterapia con o senza cisplatino.

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

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

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

Una 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 [427]. 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 [428], che ha analizzato i dati relativi alla sopravvivenza, alla risposta, alla tossicità e alla qualità di vita riportati in 32 studi per un totale di 6075 pazienti. Sono state condotte specifiche sub-analisi in base allo stadio di malattia. In 18 studi venivano riportati dati relativi alla malattia estesa. Sedici studi sono stati valutati di buona qualità con un basso rischio di bias.

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

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

Varie combinazioni sono state valutate in studi randomizzati di fase III, evidenziando efficacia limitata rispetto agli schemi con etoposide e platino nei pazienti con SCLC e malattia estesa. I risultati più promettenti sono stati ottenuti con la combinazione irinotecan + farmaci derivati dal platino. Diverse

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 [429], che ha incluso sette studi randomizzati (207 pazienti), si evidenzia una migliore sopravvivenza globale nei pazienti trattati con irinotecan-platino, rispetto a quelli trattati con etoposide-platino. Il RR e la PFS risultano simili per i due regimi.

Tra gli studi è tuttavia presente una eterogeneità significativa, probabilmente ascrivibile alle differenze farmacogenomiche, correlate alla frequenza di polimorfismi nelle diverse popolazioni ed etnie, che influenzano la funzione di geni coinvolti nel trasporto e nel metabolismo dell'irinotecan e ai vari regimi utilizzati, che presentano peculiare farmacocinetica. L'attività della combinazione irinotecan-platino è stata infatti prevalentemente riportata in studi asiatici. In particolare, le prime evidenze derivano da un piccolo studio giapponese [430], che riportava un significativo incremento della sopravvivenza mediana (12.8 versus 9.4 mesi) e della sopravvivenza a due anni a favore della combinazione cisplatino-irinotecan, non confermato successivamente in due ampi studi condotti negli Stati Uniti [431,432]. 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 [433], includendo 12 trial randomizzati con sette diversi regimi (irinotecan-cisplatino, carboplatino-etoposide, carboplatino-gemcitabina, etoposide-cisplatino-epirubicina-ciclofosfamide, etoposide-cisplatino-paclitaxel, topotecan-cisplatino, cisplatino-etoposide-ifosfamide). Dalla 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, 95% CI 0.78–0.97, P = 0.01).

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.

In uno studio di fase III è stata valutata anche l'attività della combinazione carboplatino-pemetrexed in questo setting rispetto alla schedule 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 [434].

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa un trattamento sistemico di prima linea con platino/etoposide dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta	Positiva forte

Q23: Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa e in risposta dopo chemioterapia, l'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) è raccomandate?

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 [435] in cui la radioterapia profilattica cerebrale nei pazienti con risposta maggiore alla chemioterapia ha dimostrato non solo una significativa riduzione delle metastasi cerebrali sintomatiche con un HR pari a 0,27, ma anche un significativo beneficio in sopravvivenza (sopravvivenza ad un anno del 27,1% nel gruppo PCI versus 13,3% nel gruppo di controllo).

La recente pubblicazione di uno studio giapponese che non ha mostrato alcun vantaggio nei pazienti trattati con PCI rispetto al controllo in termini di sopravvivenza ha rimesso in discussione la modalità di trattamento di questi pazienti [436]. Sono diverse ed importanti le differenze tra i due studi e probabilmente la più significativa risiede nell'esecuzione dell'imaging TC o RM cerebrale. Infatti mentre nello studio EORTC non era richiesto un'imaging cerebrale al basale se non nei pazienti sintomatici, nello studio giapponese la RM encefalo era eseguita di routine al basale, dopo il termine della chemioterapia e durante il follow-up. Inoltre la sopravvivenza globale mediana per tutti i pazienti è più lunga nello studio giapponese che nello studio EORTC. Una delle osservazioni maggiori allo studio giapponese riguarda l'arruolamento, in media, di un paziente per ogni centro partecipante, il che mette in discussione se i risultati osservati possano o meno essere generalizzati a tutti i pazienti. La limitata disponibilità di risonanza magnetica cerebrale e i possibili dubbi sulla traduzione dei risultati giapponesi con tassi di sopravvivenza molto più elevati di quelli tipicamente raggiungibili in Europa, possono spiegare il perché al momento la sorveglianza con RM deve essere considerata con prudenza [437].

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 [438] sono stati analizzati 14 studi comprendenti 1221 pazienti nel gruppo PCI e 5074 in quello di controllo. I risultati mostrano un vantaggio in termini di sopravvivenza globale (HR 0.57, 95% CI: 0.47-0.69; $p < 0.001$) e di tempo alla comparsa di metastasi cerebrali (HR 0.47, 95% CI: 0.33-0.69; $p < 0.01$).

Questi dati confermano i risultati precedenti della meta-analisi Cochrane 2016 [439], che riportavano un vantaggio di sopravvivenza a 3 anni del 5.4% ed un aumento significativo della DFS (HR 0.75, 95% CI: 0.65-0.86; $p < 0.001$), senza impatto sulla sopravvivenza di dosi più elevate.

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

Possiamo quindi concludere che nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa in risposta dopo chemioterapia, l'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) può essere presa in considerazione, considerando tuttavia che la qualità complessiva delle evidenze a nostra disposizione risulta molto bassa a causa dei rischi di bias, inconsistency e indirectness. Alla luce di ciò, la PCI dovrebbe essere attentamente valutata caso per caso, ed eventualmente non dovrebbe essere raccomandata nei pazienti con performance status compromesso o con deficit neurocognitivi.

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	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.	Positiva debole

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 [440, 441]. Lo studio 'CREST' ha randomizzato pazienti in risposta dopo un trattamento sistemico tra osservazione e radioterapia toracica a dosi moderate ed ha dimostrato un aumento sia della sopravvivenza a due anni che della sopravvivenza libera da progressione a sei mesi, anche se l'obiettivo primario era la sopravvivenza a un anno che non è migliorata in modo significativo [442].

Q24: Nei pazienti affetti da SCLC in progressione a una prima linea di chemioterapia, un trattamento con topotecan è raccomandabile?

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

Lo studio pubblicato da von Pawel et al. [443], condotto su 211 pazienti con SCLC in progressione dopo un'iniziale risposta alla chemioterapia di I linea, ha confrontato il trattamento con topotecano (I.V., somministrato alla dose di 1.5 mg/m²/die per 5 giorni, ogni 3 settimane) con la combinazione ciclofosfamide, adriamicina e vincristina (CAV). Venivano arruolati i pazienti progrediti alla prima linea da almeno 60 giorni. Sebbene il dato non sia risultato statisticamente significativo, lo studio ha determinato una percentuale di risposte obiettive pari al 24.3% (95% CI, 16.2 to 32.4) *versus* 18.3% (95% CI, 10.8 to 25.7) nel confronto topotecano *versus* CAV (p=0.285). Anche le differenze osservate in termini di tempo mediano alla progressione (13.3 *versus* 12.3 settimane, rispettivamente; p=0.552) e sopravvivenza globale (25 *versus* 24.7 settimane, rispettivamente; p=0.795), sono risultati non statisticamente significative. Per quanto concerne la tossicità correlata al trattamento, la neutropenia di grado 4 è stata significativamente più frequente con lo schema CAV, mentre l'anemia e la piastrinopenia di grado 3-4 sono state più frequenti nel braccio con topotecano (neutropenia 37.8% *versus* 51.4% (p<0.001); piastrinopenia 9.8% *versus* 1.4% (p<0.001); anemia 17.7% *versus* 7.2% (p<0.001). Lo studio valutava anche l'impatto delle terapie sui sintomi correlati alla malattia polmonare, ed il topotecano è risultato superiore al regime CAV nel controllo di sintomi come la dispnea, l'anoressia, l'astenia e la disfonia.

Un altro studio randomizzato di fase III, condotto da O'Brien et al. [444], ha confrontato il topotecano (somministrazione orale 2.3 mg/m²/die per 5 giorni, ogni 3 settimane), con la sola terapia di supporto (BSC) in 141 pazienti affetti da SCLC in progressione dopo terapia di I linea, ritenuti non candidabili ad un trattamento endovenoso. Il trattamento con topotecano orale, ha dimostrato un significativo incremento della sopravvivenza globale (25.9 (95% CI, 18.3-31.6) *vs* 13.9 settimane (95% CI, 11.1-18.6), p=0.0104), rispetto a BSC, con un migliore controllo della sintomatologia, sia nella popolazione globale, che nel sottogruppo di pazienti a prognosi peggiore. Per quanto riguarda le tossicità di grado 4, nel braccio di trattamento con topotecano sono state riportate: 33% di neutropenia, 7% di piastrinopenia, 25% di anemia ed il 6% di morti tossiche. Per quanto riguarda le altre tossicità, il confronto BSC *vs* topotecano ha rilevato: infezioni di grado 2: 14% *versus* 12%; sepsi 4% *versus* 1%; vomito 3% *versus* 0, diarrea 6% *versus* 0, dispnea 3% *versus* 9%, dolore 3% *versus* 6%. Tra le limitazioni dello studio si segnala che non è stato valutato il motivo per il quale i pazienti non erano candidabili ad altra terapia. In uno studio successivo di fase III, Eckardt et al. [445], hanno confrontato le 2 diverse modalità di somministrazione del topotecano, I.V. *versus* orale, in 309 pazienti con SCLC, che avevano ottenuto una risposta completa o parziale ad una prima linea di chemioterapia, ed avevano successivamente sviluppato una progressione di malattia da almeno 90 giorni. La sopravvivenza globale è stata di 32 settimane nei pazienti che assumevano il topotecano per via orale e di 35 settimane nei pazienti nei quali veniva effettuata una somministrazione del farmaco per via I.V, con un tasso di risposte obiettive del 18.3% *versus* 21.9% rispettivamente (-3.6% (95% CI, -12.6% - 5.5%). Inoltre, la somministrazione orale è stata associata a una maggiore incidenza di tossicità ematologica di grado 4 (neutropenia 47% *versus* 64%, piastrinopenia 29% *vs* 18%, anemia 23% *versus* 31%, rispettivamente; sepsi 3% per entrambe le modalità). Lo studio non risponde definitivamente al quesito sulla superiorità di una modalità di somministrazione rispetto all'altra, poiché l'intervallo inferiore di confidenza non raggiunge la significatività statistica e non risponde pertanto all'obiettivo prestabilito di non-inferiorità.

In uno studio di fase III randomizzato von Pawel et al. [446], hanno confrontato il trattamento con amrubicina *versus* topotecano in 605 pazienti affetti da SCLC sensibili o refrattari al trattamento di prima linea a base di platino con randomizzazione 2:1. Il trattamento con amrubicina non ha dimostrato alcuna differenza in sopravvivenza rispetto al topotecano (OS: 7.5 *versus* 7.8 mesi; HR: 0.880; 95% CI: 0.733 -

1.057; $p=0.170$; PFS= 4.1 *versus* 3.5 mesi; HR: 0.802; 95% CI, 0.667 - 0.965; $p=0.018$), mentre il tasso di risposte obiettive era a favore del braccio di trattamento con amrubicina (31% *versus* 16.9%; odds ratio, 2.223; $p<0.001$). Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, il confronto fra amrubicina e topotecano ha evidenziato le seguenti differenze in termini di tossicità di grado severo: neutropenia (41% *versus* 54%; $p=0.004$), piastrinopenia (21% *versus* 54%; $p=0.001$), anemia (16% *versus* 31%; $p=0.001$), infezioni (16% *versus* 10%; $p=0.043$), neutropenia febbrile (10% *versus* 3%; $p=0.003$), tasso di trasfusioni 32% *versus* 53% ($p=0.001$). Una migliore definizione del ruolo dell'amrubicina richiederebbe ulteriori studi prospettici.

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

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

I sintomi fisici correlati al cancro, insieme ai disagi psicologici sociali e spirituali che subentrano nella evoluzione della malattia, condizionano in modo preponderante la qualità della vita del malato e del suo nucleo familiare. Negli ultimi anni, un numero consistente di studi condotti in pazienti oncologici in fase metastatica, ha dimostrato l'utilità di associare, in modo sistematico, alle terapie antitumorali anche le cure palliative, ottenendo non solo un beneficio su tutti i parametri di qualità della vita, ma in qualche caso, anche un prolungamento della sopravvivenza [447].

Tra i suddetti studi, uno di quelli che hanno suscitato maggior dibattito nella comunità oncologica è stato condotto in pazienti affetti da NSCLC avanzato, seguiti presso il Massachusetts General Hospital di Boston tra il 2006 e il 2009 [448]. Obiettivo dello studio era valutare l'aggiunta, all'assistenza oncologica standard, di un programma di cure palliative precoci, per pazienti con nuova diagnosi di NSCLC avanzato. I pazienti assegnati al braccio di controllo ricevevano la normale assistenza oncologica, mentre i pazienti assegnati al braccio sperimentale venivano sottoposti, in aggiunta, a una "presa in carico" da parte di un team di cure palliative, fino alla morte. Naturalmente, a richiesta del paziente, o dei familiari, o dell'oncologo curante, anche i pazienti assegnati al braccio di controllo potevano essere sottoposti a visita presso il team di cure palliative. Obiettivo primario dello studio era la valutazione della qualità di vita, misurata nello specifico mediante il questionario FACT-L. L'analisi dimostrava un punteggio di qualità di vita significativamente migliore per i pazienti assegnati al braccio sperimentale rispetto ai pazienti assegnati al braccio senza visite sistematiche di cure palliative: il punteggio medio della scala FACT-L, che ha un range da 0 a 136, era infatti pari a 98.0 e 91.5 ($P = 0.03$), nei due bracci, rispettivamente. I pazienti assegnati alle visite sistematiche di cure palliative presentavano anche punteggi migliori relativamente allo stato depressivo. Pur essendo obiettivo primario dello studio la modifica della qualità di vita, gli autori raccoglievano anche informazioni relative allo stato vitale dei pazienti, riportando una miglior sopravvivenza globale (11.6 mesi rispetto a 8.9 mesi, $P = 0.02$) nel gruppo di pazienti assegnati alle visite sistematiche di cure palliative. Questa miglior sopravvivenza non era dovuta, sottolineano gli autori, a cure intensive di fine vita, in quanto la percentuale di pazienti che ricevevano cure "aggressive" di fine vita era in realtà inferiore nel braccio sperimentale (33% rispetto a 54%). I risultati dello studio americano sono molto interessanti per quanto riguarda l'impatto dell'aggiunta delle cure palliative "sistematiche e precoci" all'assistenza standard, soprattutto in termini di qualità di vita. I risultati osservati confermano l'ipotesi degli autori, ovvero che la "presa in carico" da parte di un team di cure palliative, per tutta la storia naturale della malattia avanzata (dalla diagnosi alla morte), e non solo al fallimento delle terapie antitumorali attive, può avere un impatto positivo sulla qualità di vita e sull'umore dei pazienti. Questo lavoro si inserisce quindi nella letteratura che negli ultimi anni mira a sottolineare l'importanza di un approccio integrato, simultaneo, tra trattamenti antitumorali e cure palliative, rispetto al vecchio modello di cure palliative identificate con l'assistenza al paziente terminale, non più eleggibile per i trattamenti attivi e prossimo alla fine della vita.

Le cure simultanee hanno dimostrato anche di garantire il corretto setting di cura a fine vita, di migliorare la soddisfazione del paziente e di ridurre i costi diminuendo l'uso improprio della chemioterapia negli ultimi mesi di vita [449]. Per tale motivo le cure simultanee sono considerate oggi il paradigma della migliore assistenza per il malato oncologico in fase avanzata e/o metastatica [450].

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

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

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

Bibliografia

1. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncol.* 2005;23:3175-3185.
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;91:1280-1286.
3. Jha and Peto, Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. *New Engl J Med* 2014 Jan 2; 370(1):60-8.
4. Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer.* 2000;27:3-18.
5. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol.* 2007;36:1048-1059.
6. National Health Institute's Press Office: Cs No. 12/2019 – <https://ufficiostampa.iss.it/?p=1840>, accessed on September, 30th, 2019.
7. National Health Institute's Press Office: Cs No. 12/2018 – <https://ufficiostampa.iss.it/?p=890>, accessed on February, 21th, 2019.
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):378-384
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;14:813-822.
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, http://who.int/tobacco/surveillance/policy/country_profile/ita.pdf?ua=1, Accessed on January, 25th 2019
12. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD010216.27622384
13. Peter Hajek, Anna Phillips-Waller, B.Sc., Dunja Przulj, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med.* 2019 Feb 14;380(7):629-637.
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 Jul 1;177(7):1050-1052.
15. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365:395-409.
16. 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 Jun 5. pii: mdz169. doi: 10.1093/annonc/mdz169
17. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, et al., the ITALUNG Working Group. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax.* 2017 Sep;72(9):825-831.
18. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al., DANTE Study Group. 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 May 15;191(10):1166-75.
19. Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH, Brodersen J. Psychosocial consequences in the Danish randomised controlled lung cancer screening trial (DLCST). *Lung Cancer.* 2015 Jan;87(1):65-72.
20. Veronesi G, Maisonneuve P, Rampinelli C, et al., Computed tomography screening for lung cancer: results of ten years of annual screening and validation of cosmos prediction model. *Lung Cancer.* 2013 Dec;82(3):426-30.
21. Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, et al., Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax.* 2017 Jan;72(1):48-56.
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.* 2019 Jun 4. doi: 10.1002/ijc.32486.
23. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, et al., UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax.* 2016 Feb;71(2):161-70.
24. De Koning H., Van Der Aalst C., Ten Haaf K., et al. Effects of Volume CT Lung Cancer Screening: Mortality Results of the NELSON Randomised-Controlled Population Based Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, 2018; Volume 13, Issue 10, S185.
25. Oudkerk M, Devaraj A, Vlietherthart R, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncology* 2017 Dec;18(12):e754-e766.
26. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning *N Engl J Med.* 2009 Dec 3;361(23):2221-9.

27. 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 Sep;118:142-148.
28. Usman Ali M, Miller J, Peirson L et al. Screening for lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2016; 89:301-314
29. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8:381-5.
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;30:863-870.
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;142:291-298.
35. Walia R, Jain D, Madan K, et al. p40 & thyroid transcription factor-1 immunohistochemistry: A useful panel to characterize non-small cell lung carcinoma-not otherwise specified (NSCLC-NOS) category. *Indian J Med Res*. 2017;146:42-48.
36. Pelosi G, Fabbri A, Tamborini E, et al. Challenging Lung Carcinoma with Coexistent Δ Np63/p40 and Thyroid Transcription Factor-1 Labeling Within the Same Individual Tumor Cells. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1500-2.
37. Inamura K. Update on Immunohistochemistry for the Diagnosis of Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2018;10.
38. Pelosi G, Sonzogni A, Harari S, et al. Classification of pulmonary neuroendocrine tumors: new insights. *Transl Lung Cancer Res*. 2017;6:513-529.
39. Gurda GT, Zhang L, Wang Y, et al. Utility of five commonly used immunohistochemical markers TTF-1, Napsin A, CK7, CK5/6 and P63 in primary and metastatic adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung: a retrospective study of 246 fine needle aspiration cases. *Clin Transl Med*. 2015;4:16.
40. Saqi A. The state of cell blocks and ancillary testing: past, present and future. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:1318-22.
41. 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.
42. Dong Z, Li H, Zhou J, et al. The value of cell block based on fine needle aspiration for lung cancer diagnosis. *J Thorac Dis*. 2017;9:2375-2382.
43. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of lung tumors. Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the the 2004 classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1243-1260.
44. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:668-684.
45. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2013;31:992-1001.
46. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6:244-285.
47. 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.
48. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol*. 2017;12:208-222.
49. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project. *J Thorac Oncol*. 2018;13:1302-1311.
50. 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;13:323-358.
51. 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

52. Cao L, Li ZW, Wang M, et al. Clinicopathological characteristics, treatment and survival of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: a SEER population-based study. *PeerJ* 2019; 7: e6539
53. Rose-James A, Tt S. Molecular Markers with Predictive and Prognostic Relevance in Lung Cancer. *Lung Cancer Int.*;2012:729532.
54. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol.* 2013;8:823-59.
55. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:947-57.
56. 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.
57. 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.
58. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:113-125.
59. 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 Aug 1;36(22):2244-2250.
60. 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.
61. 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.
62. 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;377:829-838.
63. 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.
64. 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;375:1823-1833.
65. 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.
66. 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 Dec;19(12):1654-1667.
67. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 22;379(21):2027-2039.
68. 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.
69. Drilon A, Rekhtman N, Arcila M, et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1653-1660.
70. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018;378:731-739.
71. Entrectinib Effective across NTRK Fusion-Positive Cancers. *Cancer Discov.* 2019;9:OF4.
72. TRK Inhibitor Shows Early Promise. *Cancer Discov.* 2016;6:OF4.
73. Paik PK, Drilon A, Fan PD, et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov.* 2015;5:842-9.
74. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al A. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov.* 2015;5:850-9.
75. AMG 510 First to Inhibit "Undruggable" KRAS. *Cancer Discov.* 2019. [Epub ahead of print]
76. Fakih M, O'Neil B, Price TJ, et al. Phase 1 study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and efficacy of AMG 510, a novel small molecule KRASG12C inhibitor, in advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2019;37(suppl; abstr 3003).
77. El Osta B, Behera M, Kim S, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Metastatic KRAS-Mutant Lung Adenocarcinomas: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. *J Thorac Oncol.* 2019;14:876-889.
78. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36:911-919.

79. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:984-993.
80. Li BT, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients With HER2-Mutant Lung Cancers: Results From a Phase II Basket Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:2532-2537.
81. Lai WV, Lebas L, Barnes TA, et al. Afatinib in patients with metastatic or recurrent HER2-mutant lung cancers: a retrospective international multicentre study. *Eur J Cancer.* 2019;109:28-35.
82. Friedlaender A, Banna G, Malapelle U, et al. Next Generation Sequencing and Genetic Alterations in Squamous Cell Lung Carcinoma: Where Are We Today? *Front Oncol.* 2019;9:166.
83. 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.
84. Hashemi-Sadraei N, Hanna N. Targeting FGFR in Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Target Oncol.* 2017;12:741-755.
85. 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.
86. 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;10:1319-1327.
87. Paik PK, Shen R, Won H, et al. Next-Generation Sequencing of Stage IV Squamous Cell Lung Cancers Reveals an Association of PI3K Aberrations and Evidence of Clonal Heterogeneity in Patients with Brain Metastases. *Cancer Discov.* 2015;5:610-21.
88. Ramos AH, Dutt A, Mermel C, et al. Amplification of chromosomal segment 4q12 in non-small cell lung cancer. *Cancer Biol Ther.* 2009;8:2042-50.
89. 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.
90. Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16:807-821.
91. Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, et al. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10:472-84.
92. Pisapia P, Malapelle U, Troncone G. Liquid Biopsy and Lung Cancer. *Acta Cytol.* 2018. [Epub ahead of print].
93. Pisapia P, Pepe F, Smeraglio R, et al. Cell free DNA analysis by SiRe(®) next generation sequencing panel in non small cell lung cancer patients: focus on basal setting. *J Thorac Dis.* 2017;9(Suppl 13):S1383-S1390.
94. Malapelle U, Mayo de-Las-Casas C, Rocco D, et al. Development of a gene panel for next-generation sequencing of clinically relevant mutations in cell-free DNA from cancer patients. *Br J Cancer.* 2017;116:802-810.
95. Malapelle U, Pisapia P, Rocco D, et al. Next generation sequencing techniques in liquid biopsy: focus on non-small cell lung cancer patients. *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5:505-510.
96. Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer.* 2011;11:426-37.
97. Sacher AG, Komatsubara KM, Oxnard GR. Application of Plasma Genotyping Technologies in Non-Small Cell Lung Cancer: A Practical Review. *J Thorac Oncol.* 2017;12:1344-1356.
98. Normanno N, Denis MG, Thress KS, et al. Guide to detecting epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in ctDNA of patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Oncotarget.* 2017;8:12501-12516.
99. Malapelle U, Bellevisine C, De Luca C, et al. EGFR mutations detected on cytology samples by a centralized laboratory reliably predict response to gefitinib in non-small cell lung carcinoma patients. *Cancer Cytopathol.* 2013;121:552-60.
100. Sherwood J, Dearden S, Ratcliffe M, et al. Mutation status concordance between primary lesions and metastatic sites of advanced non-small-cell lung cancer and the impact of mutation testing methodologies: a literature review. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34:92.
101. 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;17:209-215.
102. J. Luo, L. Shen, D. Zheng, Diagnostic value of circulating free DNA for the detection of EGFR mutation status in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 4, 6269 (2014).
103. Qiu M, Wang J, Xu Y, et al., Circulating tumor DNA is effective for the detection of EGFR mutation in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 24, 206-212 (2015).
104. 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.

105. 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.
106. Pisapia P, Lozano MD, Vigliar E, et al. ALK and ROS1 testing on lung cancer cytologic samples: Perspectives. *Cancer Cytopathol.* 2017;125:817-830.
107. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:1693-703.
108. Savic S, Bubendorf L. Role of fluorescence in situ hybridization in lung cancer cytology. *Acta Cytol.* 2012;56:611-21.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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;8:352-358.
114. 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.
115. Gainor JF, Shaw AT. J-ALEX: alectinib versus crizotinib in ALK-positive lung cancer. *Lancet.* 2017;390:3-4.
116. 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;131:62-68.
117. Ji X, Che N, Lin R, et al. Efficient ten-gene analysis of NSCLC tissue samples by next-generation sequencing. *Pathol Res Pract.* 2019;215:1066-1070.
118. Zhao R, Zhang J, Han Y, et al. Clinicopathological Features of ALK Expression in 9889 Cases of Non-small-Cell Lung Cancer and Genomic Rearrangements Identified by Capture-Based Next-Generation Sequencing: A Chinese Retrospective Analysis. *Mol Diagn Ther.* 2019. [Epub ahead of print]
119. 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;7:82943-82952.
120. 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.
121. 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;13:413-425.
122. 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.
123. 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.
124. Savic S, Rothschild S, Bubendorf L. Lonely Driver ROS1. *J Thorac Oncol.* 2017;12:776-777.
125. 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.
126. Bubendorf L, Büttner R, Al-Dayel F, et al. Testing for ROS1 in non-small cell lung cancer: a review with recommendations. *Virchows Arch.* 2016;469:489-503.
127. 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.
128. 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;70:402-411.
129. 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. [Epub ahead of print].
130. Fumagalli C, Catania C, Ranghiero A, et al. Molecular Profile of Advanced Non-Small Cell Lung Cancers in Octogenarians: The Door to Precision Medicine in Elderly Patients. *J Clin Med.* 2019;8.

131. 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. [Epub ahead of print]
132. 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;13:1373-1382.
133. 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;12:872-877.
134. 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;13:1474-1482.
135. 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;72:412-417.
136. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16:807-21.
137. 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:iv1-iv21.
138. Silvestri GA, Gonzales AV, Jantz MA, et al. Methods for staging NSCLC. *Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013;143:e211S-e250S.
139. 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.
140. 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;43:2084-2097.
141. Mena E, Yanamadala A, Cheng G, et al. The current and evolving role of PET in personalized management of lung cancer. *PET Clin*. 2016;11:243-259.
142. 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;20:2189-2192.
143. 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;45:2058-2062.
144. 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-E47.
145. 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: 349-357.
146. 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.
147. Casal RF, Sepesi B, Sagar A-E S, 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. *ERJ* 2019; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.02220-2018>).
148. 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 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography. *Eur J Cadiothorac Surg* 2018;54:134-40.
149. 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; doi: 10.21037/shc.2017.10.06
150. 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.
151. Almeida FA, Salam S, Mehta AC, et al. Sampling utility of the convex probe endobronchial ultrasound visible intrapulmonary lesion. *J Bronchol Interv Pulmonol* 2018; 25: 290-99.
152. Kuijvenhoven JC, Livi V, Morandi L, et al. The expanding role of endobronchial ultrasound in patients with centrally located intrapulmonary lesions. *Lung Cancer* 2019; in press.
153. 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.
154. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest* 2012; 142: 385-93.

155. Choi SH, Chae EJ, Kim JE et al. Percutaneous CT-guided aspiration and core biopsy of pulmonary nodules smaller than 1 cm: analysis of outcomes of 305 procedures from a tertiary referral center. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201(5): 964–970
156. 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.
157. 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;60:1040-1050.
158. Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, et al. Technical aspects of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:816-835.
159. 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;88:500-517.
160. 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 Sep;84(3):940-5.
161. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:990-1003.
162. 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;10:1675-1684.
163. 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.
164. 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.
165. 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;87:995-1004.
166. Brunelli A, Falcoz PE, D'Amico T, et al. European guidelines on structure and qualification of general thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45:779-786.
167. 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;7:1170-1178.
168. 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;150:507-512.
169. 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;7:2003-2009.
170. De Leyn P, Doooms 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;45:787-798.
171. 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.
172. 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;17:836-844.
173. Wei B, Eldaif SM, Cerfolio RJ. Robotic Lung Resection for Non-Small Cell Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25:515-531.
174. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. 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;27:2553-2562.
175. 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.
176. Howington JA, Blum MG, Chang AC, et al. Treatment Of Stage I And II Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2013;143:e278S-e313S.
177. Ball D, May GD, Vinol S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage I non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019 Apr;20(4):494-503)

178. 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 Dec 10;28(35):5153-9.
179. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Practical Radiation Oncology* (2017) 7, 295-301
180. 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 Jun;16(6):630-7
181. 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 May 1;101(1):186-194
182. 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;12:1109-1121.
183. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:3552-3559.
184. 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.
185. 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;26:5043-5051.
186. 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 Jan 1;28(1):29-34. doi: 10.1200/JCO.2009.24.0333
187. 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 Jul 1;28(suppl_4):iv1-iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222
188. 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 Sep 1;35(25):2960-2974. doi: 10.1200/JCO.2017.72.4401
189. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016 Jan;11(1):39-51.
190. Salazar MC, Rosen JE, Wang Z, et al. Association of delayed adjuvant chemotherapy with survival after lung cancer surgery. *JAMA Oncol.* 2017;3:610-619.
191. 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;25:5506-5518.
192. Früh M, Rolland E, Pignon JP, et al. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3573-3681.
193. 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;25:1553-1561.
194. 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;5:1033-1041.
195. 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 Jul 1;28(19):3138-45.
196. 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;352:2589-2597.
197. 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;7:719-727.
198. 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 Apr;24(4):986-92. doi: 10.1093/annonc/mds578.
199. 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 Jan;11(1):85-93. Doi:10.1016/j.jtho.2015.09.014.
200. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T et al. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine /cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected stage II-IIIa non-squamous non-small-cell lung cancer

- (Ns-NSCLC): The JIPANG study. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8501 *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl (May 20 2019) 8501-8501.
201. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 1;33(34):4007-14. doi: 10.1200/JCO.2015.61.8918.
202. Goss GD, O'Callaghan C, Lorimer I, et al. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3320-6. doi: 10.1200/JCO.2013.51.1816
203. Yue D, Xu S, Wang Q, et al. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIA EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2018 Nov;6(11):863-873. doi:10.1016/S2213-2600(18)30277-7.
204. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-III A (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):139-148. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30729-5.
205. 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 Jun;21(6):2091-6. doi: 10.1245/s10434-014-3586-9.
206. 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 Oct 16;10(10):e0140794. doi: 10.1371/journal.pone.0140794.
207. 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;352:257-263.
208. Burdett S, Ryzewska L, Tierney J, et al. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 11;10:CD002142. Review.
209. Janssen-Heijnen ML, van Erning FN, De Ruyscher DK, et al. Variation in causes of death in patients with non-small cell lung cancer according to stage and time since diagnosis. *Ann Oncol*. 2015;26:902-907.
210. 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;7:723-730.
211. 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 Jan;145(1):75-81;
212. 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;138:145-150.
213. 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 Apr;7(4):723-30.
214. 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;65:319-323.
215. Westeel V, Barlesi F, Foucher P, et al. Results of the phase III IFCT-0302 trial assessing minimal versus CT-scan-based follow-up for completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2017;28:1773(abstract).
216. 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 Jul 1;28(suppl_4):iv1-iv21.
217. 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;4:74-79.
218. Versteegen 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.
219. 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):e437S-e454S.
220. 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;99:442-450.
221. Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC, et al., Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPA TUE). *J Clin Oncol*. 2015;33:4194-4201.
222. 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;383:1561-1571.
223. 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;373:379-386.

224. Pless M, Stupp R, Ris H, et al: Final results of the SAKK 16/00 Trial: A randomized phase III trial comparing neoadjuvant chemoradiation to chemotherapy alone in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 25:1v417, 2014 (suppl 4).
225. Cerfolio RJ, Bryant AS, Spencer SA, Bartolucci AA. Pulmonary resection after high-dose and low-dose chest irradiation. *Ann Thorac Surg.* 2005 Oct;80(4):1224-30
226. 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 Oct 1;84(2):456-63.
227. 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 Jun;49(9):2107-15.
228. 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 Jun 1;92(2):307-16
229. Allen AM, Shochat T, Flex D, et al. High-Dose Radiotherapy as Neoadjuvant Treatment in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Oncology.* 2018;95(1):13-19
230. 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 Jun 1;101(2):445-452.
231. Hellmann MD, Chaft JE, William WN Jr, et al, University of Texas MD Anderson Lung Cancer Collaborative Group. 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 Jan;15(1):e42-50
232. 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;352:257-263.].
233. Nestle U, De Ruyscher D, Ricardi U, ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2018 Apr;127(1):1-5.].
234. Billiet C, Decaluvé H, Peeters S, et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: A meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2014;110:3-8.
235. 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(abstract).
236. 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 Jun 24;10(17):3941-3949.
237. 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;48:347-354.
238. 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;59:385-390.
239. Rush VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lungcarcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol.* 2007;25:313-318.
240. Rowell NP, O'Rourke NP. Concurrent chemo-radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD002140.
241. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemo-radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6):CD002140.
242. 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;28:2181-2190.
243. 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 Oct 1;22(19):3852-9.
244. 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 Aug 10;28(23):3739-45
245. 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 Jul 10;28(20):3299-306.

246. 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 Apr 1;28(4):777-783
247. 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 Mar 20;34(9):953-62.
248. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-1929.
249. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. 2018, doi 10.1056/NEJMoa1809697.
250. Gray JE, Villegas AE, Daniel DB, et al., Three year overall survival update from the PACIFIC trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, 8526-8526
251. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. Biomarkers France contributors. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet.* 2016 Apr 2;387(10026):1415-1426.
252. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004;304:1497-1500.
253. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:1693-1703.
254. Shaw AT, Solomon BJ. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:683-684.
255. Wang R, Hu H, Pan Y, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Dec 10;30(35):4352-9.
256. Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, et al. Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion. *JCO Precis Oncol.* 2018;2018. doi: 10.1200/PO.
257. Planchard D, Besse B, Groen HJ, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:984-993.
258. Cappuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:2619-2621.
259. Ou SH, Kwak EL, Siwak-Tapp C, et al. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. *J Thorac Oncol.* 2011;6:942-946.
260. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. MET exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age and stage-dependent MET genomic amplification and c-Met overexpression. *J Clin Oncol.* 2016;34:721-73.
261. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;36:947-957.
262. Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol.* 2012;30:1122-1128.
263. 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;11:121-128.
264. 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;362:2380-2388.
265. 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;12:735-742.
266. 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;13:239-246.
267. 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;31:3327-3334.
268. 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;15:213-222.
269. 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;16:141-151.

270. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Reviews Cancer.* 2007;7:169–181

271. 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;107:1179-1186

272. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer.* 2017 Feb 28;116(5):568-574.

273. Urata Y, Katakami N, Morita S, et al. Randomized phase III study comparing gefitinib with erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol.* 2016;34:3248-3257

274. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577-589.

275. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol.* 2017;28:270- 277

276. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al., Dacomitinib versus gefitinib as first- line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Nov;18(11):1454-1466.

277. 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 Aug 1;36(22):2244-2250

278. 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 Jan 11;378(2):113-125

279. 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 Apr 1;25(7):2058-2063

280. Ramalingam SS, Gray JE, Ohe Y, et al. Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis. *LBA5_PR. Ann of Oncol (2019) 30 (suppl_5): v851-v934*

281. 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;16:830-838.

282. Wu JY, Yu CJ, Chang YC, et al., Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on “uncommon” epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17:3812–3821.

283. Yu HA, Arcila ME, Hellmann MD, et al., Poor response to erlotinib in patients with tumors containing baseline EGFR T790M mutations found by routine clinical molecular testing. *Ann Oncol.* 2014 Feb;25(2):423-8.

284. Kuiper JL1, Hashemi SM1, Thunnissen E, et al., Non-classic EGFR mutations in a cohort of Dutch EGFR-mutated NSCLC patients and outcomes following EGFR-TKI treatment. *Br J Cancer.* 2016 Dec 6;115(12):1504-1512

285. Klughammer B, Brugger W, Cappuzzo F, et al., Examining Treatment Outcomes with Erlotinib in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Whose Tumors Harbor Uncommon EGFR Mutations. *J Thorac Oncol.* 2016 Apr;11(4):545-55

286. Chang LC, Lim CK, Chang LY, et al., *Eur J Cancer.* 2019 Aug 16;119:77-86 Non-small cell lung cancer harbouring non-resistant uncommon EGFR mutations: Mutation patterns, effectiveness of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors and prognostic factors

287. Fang W, Huang Y, Hong S, et al., EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2019 Jun 17;19(1):595.

288. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:1689-1699.

289. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol.* 2017;35:1288-1296.

290. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17:1643-1652.

291. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376:629-640.

292. 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 Sep 10;36(26):2702-2709

293. Passiglia F, Rizzo S, Di Maio M, et al., The diagnostic accuracy of circulating tumor DNA for the detection of EGFR-T790M mutation in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018 Nov 19;8(1):17270.
294. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, et al., Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Oct 1;34(28):3375-82
295. Malapelle U, Mayo de-Las-Casas C, Rocco D, et al., Development of a gene panel for next-generation sequencing of clinically relevant mutations in cell-free DNA from cancer patients. *Br J Cancer*. 2017 Mar 14;116(6):802-810. doi: 10.1038/bjc.2017.8. Epub 2017 Feb 7.
296. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3: 75ra26. 2011/03/25. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002003.
297. 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 Nov;7(11):1722-7.
298. Asami K, Okuma T, Hirashima T, et al., Continued treatment with gefitinib beyond progressive disease benefits patients with activating EGFR mutations. *Lung Cancer*. 2013 Mar;79(3):276-82. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.11.022. Epub 2012 Dec 20.
299. Auliac JB, Fournier C, Audigier Valette C, et al., Impact of Continuing First-Line EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Beyond RECIST Disease Progression in Patients with Advanced EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Retrospective GFPC 04-13 Study. *Target Oncol*. 2016 Apr;11(2):167-74. doi: 10.1007/s11523-015-0387-4.
300. 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
301. 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 Oct;124:293-297
302. Conforti F, Catania C, Toffalorio F, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors beyond focal progression obtain a prolonged disease control in patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2013 Sep;81(3):440-4. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.05.019. Epub 2013 Jun 27.
303. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7:1807-14.
304. Yu HA, Sima CS, Huang J, et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol* 2013; 8:346-51
305. Qiu B, Liang Y, Li Q, et al., Local Therapy for Oligoprogressive Disease in Patients With Advanced Stage Non-small-cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutation. *Clin Lung Cancer*. 2017 Nov;18(6):e369-e373. doi: 10.1016/j.clcc.2017.04.002. Epub 2017 Apr 12.
306. Xu Q, Liu H, Meng S, et al., First-line continual EGFR-TKI plus local ablative therapy demonstrated survival benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with oligoprogressive disease. *J Cancer*. 2019 Jan 1;10(2):522-529. doi: 10.7150/jca.26494. eCollection 2019.
307. Jiang T, Chu Q, Wang H, et al., EGFR-TKIs plus local therapy demonstrated survival benefit than EGFR-TKIs alone in EGFR-mutant NSCLC patients with oligometastatic or oligoprogressive liver metastases. *Int J Cancer*. 2019 May 15;144(10):2605-2612.
308. Ni Y, Liu B, Ye X, et al., Local Thermal Ablation with Continuous EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors for EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancers that Developed Extra-Central Nervous System (CNS) Oligoprogressive Disease. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019 May;42(5):693-699. doi: 10.1007/s00270-018-02153-x. Epub 2019 Jan 30.
309. 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 Dec 15;24(24):6195-6203.
310. 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 Jun;14(3):335-342
311. Cortellini A, Leonetti A, Catino A, et al., Osimertinib beyond disease progression in T790M EGFR-positive NSCLC patients: a multicenter study of clinicians' attitudes. *Clin Transl Oncol*. 2019 Aug 7
312. Immune checkpoint inhibitors in EGFR-mutation positive TKI-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer network meta-analysis. Cavanna L, Citterio C, Orlandi E. *Oncotarget*. 2019 Jan 4;10(2):209-215
313. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al., Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14;378(24):2288-2301.
314. Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al., Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019 May;7(5):387-401

315. 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 Sep 10;27(26):4247-53.
316. 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.
317. 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 Aug 1;36(22):2251-2258
318. 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 Oct;13(10):1539-1548
319. 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;389:917-929
320. 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 Jul;14(7):1255-1265
321. 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.
322. 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;377:829-838.
323. 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 May;7(5):437-446
324. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, et al., Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol.* 2019 Jul;14(7):1233-1243
325. Gadgeel S, Peters S, Mok T, et al., Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol.* 2018 Nov 1;29(11):2214-2222
326. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al., Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 22;379(21):2027-2039
327. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al., Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 22;379(21):2027-2039
328. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:874-886.
329. Novello S, Mazières J, Oh IJ, et al., Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018 Jun 1;29(6):1409-1416
330. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, et al., Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Dec;17(12):1683-1696.
331. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al., Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2017 Aug 1;35(22):2490-2498.
332. Camidge DR, Kim DW, Tiseo M, et al., Exploratory Analysis of Brigatinib Activity in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases in Two Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2018 Sep 10;36(26):2693-2701
333. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al., Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016 Oct;6(10):1118-1133
334. 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 Dec;18(12):1590-1599.
335. 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 Dec;19(12):1654-1667.
336. 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 Feb;25(2):415-22

337. 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 Nov;17(6):528-534
338. 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 Nov;90(2):255-60.
339. Liu J, Cui S, Pan F, et al., Feasibility of continuing crizotinib therapy after RECIST-PD in advanced non-small cell lung cancer patients with ALK/ROS-1 mutations. *J Cancer*. 2018 Apr 27;9(10):1863-1869.
340. Zhao Y, Zhang B, Wang S, et al., Management of Central Nervous System Metastases in Patients With Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer During Crizotinib Treatment. *Clin Lung Cancer*. 2019 Jun 18. pii: S1525-7304(19)30155-X.
341. Bergheton K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *JCO* 2012; 30(8):863-70
342. 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.
343. Shaw AT, Riely GJ, Bang JL, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Annals of Oncology* 0: 1–6, 2019.
344. 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
345. 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
346. 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
347. 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 Aug 15. pii: clincanres.0994.2019.
348. 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 Dec;18(12):1590-1599.
349. Ou S, Shaw A, Riely G, et al. OA02.03 Clinical Activity of lorlatinib in patients with ROS1+ advanced non-small cell lung cancer: Phase 2 study cohort EXP-6. *J Thorac Oncol*. 2018;13(suppl_10):S322–S323.
350. Cho BC, Drilon A, Doebele R, et al. Safety and preliminary clinical activity of repotrectinib in patients with advanced ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (TRIDENT-1 study). *J Clin Oncol*. 2019;37(suppl; abstr 9011).
351. 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;375:1823-1833
352. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. OA14.01 KEYNOTE-024 3-Year Survival Update: Pembrolizumab Vs Platinum-Based Chemotherapy For Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. Presented At World Conference On Lung Cancer 2019.
353. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al., Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019 Mar 1;37(7):537-546. doi: 10.1200/JCO.18.00149. Epub 2019 Jan 8.
354. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al., Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial., *Lancet*. 2019 May 4;393(10183):1819-1830. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7. Epub 2019 Apr 4.
355. Spigel D, De Marinis F, Giaccone G, et al., IMpower110: Interim overall survival (OS) analysis of a phase III study of atezolizumab (atezo) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line treatment in PD-L1-selected-NSCLC. *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_5): v851-v934. 10.1093/annonc/mdz394
356. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al., KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078-2092
357. Gadgeel SM., Garassino MC., Esteban E, et al., KEYNOTE-189: Updated OS and progression after the next line of therapy (PFS2) with pembrolizumab (pembro) plus chemo with pemetrexed and platinum verso placebo plus chemo for metastatic nonsquamous NSCLC. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, 9013-9013
358. Barlesi F, Nishio M, Cobo M et al. LBA54IMpower132: Efficacy of atezolizumab (atezo) + carboplatin (carbo)/cisplatin (cis) + pemetrexed (pem) as 1L treatment in key subgroups with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 29(suppl_8), mdy424.066-mdy424.066 (2018)

359. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al., Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC., *N Engl J Med.* 2018 Jun 14;378(24):2288-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948. Epub 2018 Jun 4.
360. Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al., Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019 May;7(5):387-401. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30084-0. Epub 2019 Mar 25.
361. West H, McCleod M, Hussein M, et al., Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial., *Lancet Oncol.* 2019 Jul;20(7):924-937. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30167-6. Epub 2019 May 20.
362. Paz-Ares L1, Luft A1, Vicente D1, et al., Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer., *N Engl J Med.* 2018 Nov 22;379(21):2040-2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865. Epub 2018 Sep 25.
363. Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al., IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel versus carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:18_suppl, LBA9000-LBA9000].
364. Cappuzzo F, Jotte R, Vynnychenko I, et al., OA14.02 IMPower131: Final Os Results Of Carboplatin + Nab-Paclitaxel ± Atezolizumab In Advanced Squamous Nscl. Presented At 2019 World Conference On Lung Cancer.
365. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al., Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2093-2104
366. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Sep 28. doi: 10.1056/NEJMoa1910231.
367. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J.* 1995;311:899-909
368. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;292:470-484
369. 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;346:92-98.
370. 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;20:4285-4291.
371. 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;19:3210-3218.
372. Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: The TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21:1-9.
373. 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;21:3909-3917.
374. 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;99:847-857
375. 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;15:1254-1262
376. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3543-3551
377. 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;13:247-255
378. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:2895-2902
379. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:2184-2191
380. 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;355:2542-2550

381. 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;27:1227-1234
382. 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;21:1804-1809.
383. 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.
384. 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.
385. Shepherd FA, Dancy 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;18:2095-2103
386. 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;18:2354-2362.
387. 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;22:1589-1597.
388. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:123-132.
389. Garassino MC, Martelli O, Brogini M, et al Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:981-988.
390. Zhao N, Zhang XC, Yan HH, et al., Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: A metaanalysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer.* 2014;85:66-73.
391. 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
392. 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.
393. 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;373:1627-1639.
394. 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;387:1540-1550.
395. 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;389:255-265.
396. 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. *WCLC 2019*
397. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Long-term follow-up in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab (pembro) for advanced NSCLC, including in patients (pts) who completed 2 years of pembro and pts who received a second course of pembro *Annals of Oncology, Volume 29, Issue suppl_10, December 2018,*
398. 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.
399. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:143-155.
400. Novello S, Kaiser R, Mellemaard A, et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51:317-326.
401. 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 Aug;134:210-217
402. 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.
403. 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;95:362-372.
404. 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;378:1079-1088.
405. Maemondo M, Inoue A, Sugawara S, et al. Randomized phase II trial comparing carboplatin plus weekly paclitaxel and docetaxel alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: north japan lung cancer group trial 0801. *Oncologist.* 2014;19:352-353.
406. Santos FN, de Castria TB, Cruz MR, Riera R. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD010463.
407. 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 Jul 20;JCO2017768390.
408. 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;25:418-423.
409. 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 Sep;95(3):306-17. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.03.010. Epub 2015 Apr 11.
410. 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 Aug;45(4):220-225. doi: 10.1053/j.seminoncol.2018.08.007. Epub 2018 Oct 31.
411. 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 Sep;135:188-195.
412. Passaro A, Spitaleri G, Gyawali B, De Marinis F. Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Performance Status 2: Clinical Decision Making With Scant Evidence.. *J Clin Oncol.* 2019 Apr 17;JCO1802118. doi: 10.1200/JCO.18.02118[Epub ahead of print].
413. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5(2):215-219.
414. 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):1350-1357
415. Pignon JP, Arriagada R. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1992 Dec 3;327(23):1618-24.
416. 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 Jun;10(6):890-5.
417. Turrisi AT, 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 Jan 28;340(4):265-71. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):1116-1125.
418. 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.
419. De Ruyscher 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 Apr;17(4):543-52.
420. 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 Nov;55(11):1349-1354.
421. Yin X, Yan D, Qiu M, Huang L, Yan SX. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019 Jan 21;19(1):95.
422. 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 May;10(5):467-74.
423. 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 May;22(5):1154-63.
424. L. Horn, A.S. Mansfield, A. Szcześna, et al., First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung Cancer, *N. Engl. J. Med.* 379 (2018) 2220–2229.

425. L. Paz-Ares, Y. Chen, N. Reinmuth, et al., Overall Survival with Durvalumab plus Etoposide-Platinum in first-line extensive-stage SCLC: Results from the CASPIAN study. PL02.11. Presented at World Conference on Lung Cancer 2019.
426. 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 Jul;83(1):8-15.
427. 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;30:1692-1698.
428. Amarasena IU, Chatterjee S, Walters JA et al., Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 2;(8):CD006849.
429. 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 Feb;7(2):470-2.
430. 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 Jan 10;346(2):85-91.
431. 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 May 1;24(13):2038-43.
432. 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 May 20;27(15):2530-5.
433. 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 Dec;42(12):1297-309.
434. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, et al., Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 1;27(28):4787-92.
435. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2007;357:664-72.
436. 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 May;18(5):663-671.
437. 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 Apr;133:163-166.
438. Ge W, Xu H, Yan Y, Cao D. 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 Aug 23;13(1):155.
439. The Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD002805.
440. 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;17:2092-2099.
441. 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;102:234-238.
442. 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.
443. 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 Feb;17(2):658-67.
444. 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 Dec 1;24(34):5441-7.
445. 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 May 20;25(15):2086-92.
446. 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 Dec 10;32(35):4012-9.
447. 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;32:3330-3336.
448. 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;363:733-742.
449. Ramchandran K, Von Roenn JH. Palliative Care Always. *Oncology*. 2013;27:1-15.

450. 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;30:880-887.



Appendice 1: Evidence profile
– Evidence to decision framework (EtD)



QUESTION

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

Overall Survival

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

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

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

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

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

Local control - not reported

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

Objective response

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

Duration of response (follow up: median 13.8 months)

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

Quality of life - not reported^d

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Treatment related death

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

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

Explanations

- a. We cannot exclude the risk of selection bias due to the lack of information. Progression free survival/Objective response and duration of response were assessed by means of blinded independent central review; patients-reported outcome had an high risk of performance bias
- b. Outcome data reported in the overall response
- c. Number of patients with a tumor response. The tumor response was assessed by an independent centralized review
- d. More than the 80% of patients in both arms completed the questionnaire. Data extracted from a ESMO 2017 communication (.ppt)
- e. A deterioration or an improvement is defined, according to the QLQ-LC13 questionnaire, a score variation $\geq \pm 10$ from baseline
- f. The 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit or appreciable harm. For all these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence by two levels for this outcome
- g. "pneumonitis" term included "acute interstitial pneumonitis, interstitial lung disease, pneumonitis and pulmonary fibrosis".

Q7: Should Durvalumab vs. placebo/Observation be used for patients with stage III unresectable, PD-L1 \geq 1% expression, non small cell lung cancer, responders or with a stable disease after concomitant chemoradiotherapy?

POPULATION:	patients with PD-L1 $<$ 1 expression, stage III non resectable, responders or with a stable disease, non small cell lung cancer after concomitant chemoradiotherapy
INTERVENTION:	Durvalumab
COMPARISON:	placebo/Observation
MAIN OUTCOMES:	Overall Survival; Progression free survival; Distant metastasis; Local control; Objective response; Duration of response; Quality of life; Grade 3-4 pneumonia ; Grade 3-4 pneumonitis or radiation pneumonitis ; Grade 3-4 anemia ; Grade 3-4 adverse events; Treatment related death;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																		
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">N_e of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with placebo/Observation</th> <th>Risk with (Q1)Durvalumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall Survival</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.53 (0.36 to 0.77)</td> <td rowspan="2">303 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>49 per 100</td> <td>30 per 100 (22 to 41)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Progression free survival assessed with: RECIST 1.1 follow up: median 14.5 months</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.46 (0.33 to 0.64)</td> <td rowspan="2">303 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>65 per 100</td> <td>38 per 100 (29 to 49)</td> </tr> <tr> <td>Distant</td> <td colspan="2">Study population</td> <td>HR 0.52</td> <td>713</td> <td>⊕⊕⊕⊕○</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N _e 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	Study population		HR 0.52	713	⊕⊕⊕⊕○		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N _e 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	Study population		HR 0.52	713	⊕⊕⊕⊕○																															

	metastasis assessed with: time to death or distant metastasis (all assessed by means of blinded independent central review)	59 per 100	37 per 100 (29 to 46)	(0.39 to 0.69)	(1 RCT)	MODERATE ^{a,b}	
	Local control - not reported	-	-	-	-	-	
	Objective response	Study population		RR 1.68 (1.22 to 2.32)	656 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
		18 per 100	30 per 100 (22 to 41)				
	Duration of response follow up: median 13.8 months	Study population		HR 0.43 (0.22 to 0.84)	160 (1 RCT) ^c	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
		35 per 100 ^e	17 per 100 (9 to 31) ^e				
	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	Study population		RR 1.31 (0.52 to 3.31)	709 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,f}	
		3 per 100	3 per 100				

	pneumonitis assessed with: NCI-CTCAE 4.03 follow up: median 14.5 months ^g		(1 to 8)				
	Grade 3-4 anemia assessed with: NCI-CTCAE 4.03 follow up: median 14.5 months	Study population		RR 0.86 (0.37 to 2.03)	709 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW _{a,b,f}	
		3 per 100	3 per 100 (1 to 7)				
	Grade 3-4 adverse events assessed with: NCI-CTCAE 4.03 follow up: median 14.5 months	Study population		RR 1.17 (0.90 to 1.51)	709 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW _{a,b,f}	
		26 per 100	31 per 100 (23 to 39)				
Treatment related death	Study population		RR 1.15 (0.30 to 4.41)	709 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW _{b,f}		
	1 per 100	1 per 100 (0 to 6)					
<p>a. We cannot exclude the risk of selection bias due to the lack of information. Progression free survival/Objective response and duration of response were assessed by means of blinded independent central review; patients-reported outcome had an high risk of performance bias</p> <p>b. Outcome data reported in the overall population</p> <p>c. Number of patients with a tumor response. The tumor response was assessed by an independent centralized review</p> <p>d. More than the 80% of patients in both arms completed the questionnaire. Data extracted from a ESMO 2017 communication (.ppt)</p> <p>e. A deterioration or an improvement is defined, according to the QLQ-LC13 questionnaire, a</p>							

- score variation $\geq \pm 10$ from baseline
- f. The 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit or appreciable harm. For all these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence by two levels for this outcome
- g. "pneumonitis" term included "acute interstitial pneumonitis, interstitial lung disease, pneumonitis and pulmonary fibrosis".

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT

- Large
- Moderate
- Small
- Trivial
- Varies
- Don't know

RESEARCH EVIDENCE

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N _o 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	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)				

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

	to death or 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 ^e	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)					
<p>a. We cannot exclude the risk of selection bias due to the lack of information. Progression free survival/Objective response and duration of response were assessed by means of blinded independent central review; patients-reported outcome had an high risk of performance bias</p> <p>b. Outcome data reported in the overall population</p> <p>c. Number of patients with a tumor response. The tumor response was assessed by an independent centralized review</p> <p>d. More than the 80% of patients in both arms completed the questionnaire. Data extracted from a ESMO 2017 communication (.ppt)</p> <p>e. A deterioration or an improvement is defined, according to the QLQ-LC13 questionnaire, a score variation $\geq \pm 10$ from baseline</p>							

	<p>f. The 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit or appreciable harm. For all these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence by two levels for this outcome</p> <p>g. "pneumonitis" term included "acute interstitial pneumonitis, interstitial lung disease, pneumonitis and pulmonary fibrosis".</p>	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	The overall quality of the evidence was judged LOW due to indirectness and imprecision	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> 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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	no evidence found	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	no evidence found	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	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
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	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know

JUDGEMENT							
			compar ison				
EQUITY	Reduc ed	Probab ly reduce d	Probab ly no impact	Probabl y increas ed	Increas ed	V ar ie s	Don 't kno w
ACCEPTA BILITY	No	Probab ly no	Probabl y yes	Yes		V ar ie s	Don 't kno w
FEASIBILI TY	No	Probab ly no	Probabl y yes	Yes		V ar ie s	Don 't kno w

TYPE OF RECOMMENDATION

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

CONCLUSIONS

Recommendation

For patients with unresectable stage III NSCLC, with partial response or stable disease (RECIST v1.1) after chemoradiation, and tumor PD-L1 expression $\geq 1\%$, consolidation treatment with durvalumab for 12 months should be considered as treatment of choice

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

Author(s): IDS, MC

Date: June 2018

Question: Q8: EGFR-TKI such as erlotinib, gefitinib or afatinib compared to chemotherapy in patients with advanced NSCLC and classic EGFR mutation (Ex19del, L858R)

Setting: inpatients

Bibliography: Haspinger E.R. et al. Clinical Review in Oncology/Hematology 94 (2015) 213-227;

Wu Y-L. et al. Annals of Oncology 26: 1883-1889, 2015

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	EGFR-TKI such as erlotinib, gefitinib or afatinib	chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
PFS												
10	randomised trials	not serious ^{a,b}	serious ^c	serious ^d	not serious	none	473/1127 (42.0%)	735/864 (85.1%)	HR 0.39 (0.35 to 0.44)	33 fewer per 100 (from 28 fewer to 36 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
OS												
9	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^d	not serious	none	426/885 (48.1%)	431/742 (58.1%)	HR 1.02 (0.89 to 1.17)	1 more per 100 (from 4 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
ORR												
10	randomised trials	not serious ^{a,b}	not serious	serious ^d	not serious	none	721/1087 (66.3%)	225/827 (27.2%)	RR 2.49 (2.21 to 2.81)	41 more per 100 (from 33 more to 49 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Quality of life - LUX-Lung 6												
1	randomised trials	serious ^e	not serious	serious ^d	not serious	none	242	122	-	MD 8.76 scores lower (6.36 lower to 11.19 lower)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

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

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

Explanations

a. Full details (such as the mechanism of allocation concealment) were not always provided in the reports. Loss to follow-up was minimal (i.e. < 6%). No information in order to exclude the risk of attrition bias in the EURTAC and TORCH studies. WJTOG3405 was stopped early after presentation of the results of two other trials.

b. All studies were open-label but included an independent review of disease, except for IPASS and OPTIMAL studies.

c. I²=75%

d. With the exception of TORCH and EURTAC trials, all other studies included only asian patients

e. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trial

f. I²=93%

g. I²=90%

h. I²=77%

QUESTION

Q8: Should EGFR-TKI such as erlotinib, gefitinib or afatinib vs. chemotherapy be used for patients with advanced NSCLC and classic EGFR mutations (Ex19del, L858R)?	
POPULATION:	patients with advanced NSCLC and classic EGFR mutations (Ex19del, L858R)
INTERVENTION:	EGFR-TKI such as erlotinib, gefitinib or afatinib
COMPARISON:	chemotherapy
MAIN OUTCOMES:	PFS; OS; ORR; Quality of life - LUX-Lung 6; Skin toxicity; Diarrhea; Hypertransaminasemia;
SETTING:	outpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	EGFR gene is mutated in the 15% of patients with advanced NSCLC. Classic EGFR mutations (Ex19del, L858R) encompasses approximately the 90% of all EGFR mutations. In this setting at least 8 randomized trials have demonstrated the superiority of EGFR-TKIs vs. chemotherapy, both in terms of activity and toxicity.
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>The 3 EGFR-TKI erlotinib, gefitinib and afatinib have shown in 8 randomized trials a superior activity than that of chemotherapy, both in terms of RR (54.5-84.6% vs 10.5-47.3% respectively) and PFS (8.4-13.1 months vs. 5.2-6.9 months, HR 0.16-0.58). In each individual study, no benefit in terms of OS improvement have been seen probably due to the effect of the crossover of the population in the chemotherapy group to EGFR-TKI group. Taken together these data confirm the superiority of EGFR-TKI in first line treatment for classic EGFR mutated patient.</p>	<p>To establish the optimal treatment for patients with EGFR mutated, advanced NSCLC is a relevant issue in the clinical practice.</p>

Desirable Effects							
How substantial are the desirable anticipated effects?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	<p>The 3 EGFR-TKIs erlotinib, gefitinib and afatinib have shown in 8 randomized trials a superior activity than that of chemotherapy both in terms of RR (54.5-84.6% vs 10.5-47.3% respectively) and PFS (8.4-13.1 months vs. 5.2-6.9 months, HR 0.16-0.58). No benefit in terms of OS improvement have been seen in individual studies, probably due to the effect of the crossover of the population in the chemotherapy group to EGFR-TKI group.</p>
		Risk with chemotherapy	Risk with EGFR-TKI such as erlotinib, gefitinib or afatinib				
	PFS	Study population		HR 0.39 (0.35 to 0.44)	1991 (10 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c,d}	
		85 per 100	52 per 100 (49 to 57)				
	OS	Study population		HR 1.02 (0.89 to 1.17)	1627 (9 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}	
		58 per 100	59 per 100 (54 to 64)				
	ORR	Study population		RR 2.49 (2.21 to 2.81)	1914 (10 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,d}	
		27 per 100	68 per 100 (60 to 76)				
	Quality of life - LUX-Lung 6	The mean quality of life - LUX-Lung 6 was 0 scores	MD 8.76 scores lower (6.36 lower to 11.19 lower)	-	364 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{d,e}	
	Skin toxicity	Study population		RR 3.67 (3.32 to 4.05)	3874 (10 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,d,f}	
	20 per 100	75 per 100 (68 to 82)					
Diarrhea	Study population		RR 3.03 (2.67 to 3.44)	3874 (10 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,d,g}		
	14 per 100	41 per 100 (36 to 47)					
Hypertransaminasemia	Study population		RR 1.74 (1.51 to 2.02)	3534 (9 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,d,h}		
	12 per 100	21 per 100 (18 to 24)					
Full details (such as the mechanism of allocation concealment) were not always provided in the reports. Loss to follow-up was minimal (i.e. < 6%).							

	<p>No information in order to exclude the risk of attrition bias in the EURTAC and TORCH studies. WJTOG3405 was stopped early after presentation of the results of two other trials. All studies were open-label but included an independent review of disease, except for IPASS and OPTIMAL studies. I2=75% With the exception of TORCH and EURTAC trials, all other studies included only asian patients High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trial I2=93% I2=90% I2=77%</p>	
--	--	--

Undesirable Effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																														
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="width: 15%;">Outcomes</th> <th colspan="2" style="width: 40%;">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="width: 10%;">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="width: 10%;">№ of participants (studies)</th> <th rowspan="2" style="width: 10%;">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2" style="width: 15%;">Comments</th> </tr> <tr> <th style="width: 15%;">Risk with chemotherapy</th> <th style="width: 25%;">Risk with EGFR-TKI such as erlotinib, gefitinib or afatinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PFS</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.39 (0.35 to 0.44)</td> <td rowspan="2">1991 (10 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ LOW^{a,b,c,d}</td> <td rowspan="6"></td> </tr> <tr> <td>85 per 100</td> <td>52 per 100 (49 to 57)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">OS</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 1.02 (0.89 to 1.17)</td> <td rowspan="2">1627 (9 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{a,d}</td> </tr> <tr> <td>58 per 100</td> <td>59 per 100 (54 to 64)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ORR</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 2.49 (2.21 to 2.81)</td> <td rowspan="2">1914 (10 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{a,b,d}</td> </tr> <tr> <td>27 per 100</td> <td>68 per 100 (60 to 76)</td> </tr> <tr> <td>Quality of life - LUX-Lung 6</td> <td>The mean quality of life - LUX-Lung 6 was 0 scores</td> <td>MD 8.76 scores lower (6.36 lower to 11.19 lower)</td> <td>-</td> <td>364 (1 RCT)</td> <td>⊕⊕○○ LOW^{d,e}</td> </tr> <tr> <td>Skin toxicity</td> <td colspan="2">Study population</td> <td>RR 3.67</td> <td>3874</td> <td>⊕○○○</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with chemotherapy	Risk with EGFR-TKI such as erlotinib, gefitinib or afatinib	PFS	Study population		HR 0.39 (0.35 to 0.44)	1991 (10 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c,d}		85 per 100	52 per 100 (49 to 57)	OS	Study population		HR 1.02 (0.89 to 1.17)	1627 (9 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}	58 per 100	59 per 100 (54 to 64)	ORR	Study population		RR 2.49 (2.21 to 2.81)	1914 (10 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,d}	27 per 100	68 per 100 (60 to 76)	Quality of life - LUX-Lung 6	The mean quality of life - LUX-Lung 6 was 0 scores	MD 8.76 scores lower (6.36 lower to 11.19 lower)	-	364 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{d,e}	Skin toxicity	Study population		RR 3.67	3874	⊕○○○	<p>In the 8 randomized trials the most relevant toxicities have been represented by diarrhea, skin rash and hepatotoxicity. In a recent pooled safety analysis (Takeda M, Lung Cancer. 2015 Apr;88(1):74-9) incidence of grade 3 diarrhea is 1.1-9.6%, grade 3 skin rash 3.5-15%, grade 3 hepatotoxicity 1.7-18%. Treatment-related death (TRD) was reported with an overall incidence of 0.8%.</p>
	Outcomes		Anticipated absolute effects* (95% CI)						Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)		Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																			
		Risk with chemotherapy	Risk with EGFR-TKI such as erlotinib, gefitinib or afatinib																																													
	PFS	Study population		HR 0.39 (0.35 to 0.44)	1991 (10 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c,d}																																										
		85 per 100	52 per 100 (49 to 57)																																													
	OS	Study population		HR 1.02 (0.89 to 1.17)	1627 (9 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}																																										
58 per 100		59 per 100 (54 to 64)																																														
ORR	Study population		RR 2.49 (2.21 to 2.81)	1914 (10 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,d}																																											
	27 per 100	68 per 100 (60 to 76)																																														
Quality of life - LUX-Lung 6	The mean quality of life - LUX-Lung 6 was 0 scores	MD 8.76 scores lower (6.36 lower to 11.19 lower)	-	364 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{d,e}																																											
Skin toxicity	Study population		RR 3.67	3874	⊕○○○																																											

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

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Studies limitations:</p> <p>Full details (such as the mechanism of allocation concealment) were not always provided in the reports. All studies were open-label but included an independent review of disease, except for IPASS and OPTIMAL studies. Loss to follow-up was minimal (i.e. < 6%). No information in order to exclude the risk of attrition bias in the EURTAC and TORCH studies. WJTOG3405 was stopped early after presentation of the results of two other trials.</p> <p>With the exception of TORCH and EURTAC trials, all other studies included only asian patients.</p> <p>Almost all outcome reported inconsistent results (high levels of I²)</p>	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 	no evidence found	The outcomes evaluated by the panel possibly reflects the main issues of patients with no important uncertainty or variability. Particularly, the panelists believe that delaying disease progression with a treatment that has a manageable safety profile with a stronger activity than chemotherapy, represents a relevant issue.
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 	See table above	The balance between desirable and undesirable effects favors the intervention. In fact, EGFR-TKI demonstrated to improve RR and PFS that appeared to be superior to those of chemotherapy in 8 randomized trials, with a favorable toxicity profile
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	no evidence found	Erlotinib, gefitinib and afatinib are funded by national health system, they are available in all the oncology units across the nation, and there are no relevant equity issues.

Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	no evidence found	The 3 EGFR-TKI are strongly supported by data produced by 8 randomized trial, in terms of RR and PFS, with a very manageable safety profile.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	no evidence found	Erlotinib, gefitinib and afatinib are currently widely available in clinical practice without necessity to implement.

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
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

TYPE OF RECOMMENDATION

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

CONCLUSIONS

Recommendation

The panel recommends in favor of erlotinib, gefitinib and afatinib rather than chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced NSCLC harboring classic EGFR mutations.

Justification

Erlotinib, gefitinib and afatinib are strongly recommended in classic EGFR mutated, advanced NSCLC patients due to the evidence across 8 randomized trials of their activity superior to chemotherapy in terms of RR, PFS and safety.

Subgroup considerations

No differences among subgroups have been seen across the 8 randomized trials.

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

Research priority is to investigate effective treatments after disease progression on the 3 EGFR-TKIs.

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

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

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

Reungwetwattana 2018, J Clin Oncol 36:3290-3297

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Osimertinib	standard EGFR-TKI	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Progression free survival (follow up: median 15.0 months)^a												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	not serious	none	136/279 (48.7%)	206/277 (74.4%)	HR 0.46 (0.37 to 0.57)	28 fewer per 100 (from 35 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Overall survival												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	not serious	none	128/279 (45.9%)	155/277 (56.0%)	HR 0.799 (0.641 to 0.997)	8 fewer per 100 (from 15 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Objective response rate												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^c	none	223/279 (79.9%)	211/277 (76.2%)	OR 1.27 (0.85 to 1.90)	4 more per 100 (from 3 fewer to 10 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CNS PFS (Central Nervous System metastases)

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

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

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

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

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

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

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

Quality of life - 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

- 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
- prevalence of Asiatic population (62%)
- low number of events (OIS <300)
- inferencial caluclation of RR

Q9: Should Osimertinib vs. standard EGFR-TKI be used for patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer and classic EGFR mutations?

POPULATION:	untreated advanced non-small-cell lung cancer with classic EGFR mutations
INTERVENTION:	Osimertinib
COMPARISON:	standard EGFR-TKI
MAIN OUTCOMES:	Progression free survival; Overall survival; Objective response rate; CNS PFS (Central Nervous System metastases); CNS objective response rate; Quality of live - Cough; Quality of live - Dyspnoea; Quality of live - Chest Pain; Quality of life - Appetite Loss; Quality of life - Fatigue; Treatment discontinuation; Grade 3 rash or acne; Grade 3 alanine aminotrasferase; Grade 3 aspartate aminotrasferase elevation; Grade 3-5 adverse events;
SETTING:	outpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	Compared to chemotherapy, osimertinib has showed activity and efficacy EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer patients who progressed to first- and second-generation EGFR TKI with the acquisition of EGFR T790M mutation (Jang et al, J Clin Oncol 2017; 35:1288-1296. Goss et al, Lancet Oncol 2016;17:1643-1652. Mok et al, N Engl J Med 2017;376:629-640). Due to its properties of EGFR T790M inhibition, coupled with intra-cerebral activity and favorable toxicity profile, the third-generation TKI osimertinib has been evaluated in the first-line treatment of EGFR-mutated NSCLC compared to standard (i.e. first-generation) TKI.
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Osimertinib has showed superiority compared to chemotherapy for the treatment of EGFR-mutated advanced NSCLC, progressive to first- and second-generation EGFR-TKI, that harbored EGFR T790M mutation as the mechanism of acquired resistance to previous inhibitors.</p> <p>The FLAURA study was a randomized phase 3 study comparing osimertinib versus gefitinib or erlotinib in the first-line treatment of EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer (Soria et al, New Engl J Med 2018; 378:113-125. Planchard et al. Clin Cancer Res 2019; 25:2058-2063. Ramalingam SS et al, ESMO 2019 Congress).</p>	<p>To establish the optimal treatment for patients with EGFR-mutated, advanced NSCLC is a relevant issue in the clinical practice.</p>

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with standard EGFR-TKI	Risk with Osimertinib				
	Progression free survival follow up: median 15.0 months	Study population 74 per 100	47 per 100 (40 to 54)	HR 0.46 (0.37 to 0.57)	556 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE^a	
	Overall survival	Study population 56 per 100	48 per 100 (41 to 56)	HR 0.799 (0.641 to 0.997)	556 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE^a	
	Objective response rate	Study population 76 per 100	80 per 100 (73 to 86)	OR 1.27 (0.85 to 1.90)	556 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW^{a,b}	
	CNS PFS (Central Nervous System metastases) (CNS PFS)	Study population 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 43 per 100	65 per 100 (47 to 91)	RR 1.51 (1.09 to 2.11)	128 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW^{a,b}	
Quality of live - Cough (QOL	The mean quality of	MD 0.7	-	500 (1 RCT)	⊕⊕⊕○		

	- Cough) assessed with: QLQ-C30 Scale from: 0 to 100	live - Cough was 0 score	higher (1.9 lower to 3.2 higher)			MODERATE ^a	
	Quality of live - Dyspnoea (QOL - Dyspenoea) assessed with: QLQ-C30 Scale from: 0 to 100	The mean quality of live - Dyspnoea was 0	MD 0.1 higher (2.2 lower to 2.4 higher)	-	500 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
	Quality of live - Chest Pain (QOL - Chest Pain) assessed with: QLQ-C30 Scale from: 0 to 100	The mean quality of live - Chest Pain was 0	MD 0.2 lower (2.5 lower to 2.1 higher)	-	500 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
	Quality of life - Appetite Loss (QOL - appetite) assessed with: QLQ-C30 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Appetite Loss was 0	MD 0.5 lower (3.7 lower to 2.7 higher)	-	499 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
	Quality of life - Fatigue (QOL - fatigue) assessed with: QLQ-C30 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Fatigue was 0	MD 0.8 lower (3.6 higher to 2.1 higher)	-	499 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
	Treatment discontinuation (treatment	Study population 77 per	40 per 100	RR 0.64 (0.73 to 0.56)	556 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,c}	

	discontinuous)	100	(43 to 56)				
	Grade 3 rash or acne assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.16 (0.05 to 0.52)	556 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c}	
		7 per 100	1 per 100 (0 to 4)				
	Grade 3 alanine aminotrasferase assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.04 (0.01 to 0.29)	556 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c}	
		9 per 100	0 per 100 (0 to 3)				
	Grade 3 aspartate aminotrasferase elevation assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.17 (0.04 to 0.73)	556 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c}	
		4 per 100	1 per 100 (0 to 3)				
	Grade 3-5 adverse events	Study population		RR 0.78 (0.62 to 0.97)	556 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
		41 per 100	32 per 100 (26 to 40)				
	<p>a. prevalence of Asiatic population (62%) b. low number of events (OIS <300) c. inferencial caluclation of RR</p>						
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS	

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº 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)				
Quality of live - Cough (QOL - Cough) assessed with: QLQ-C30 Scale from: 0	The mean quality of live - Cough was 0	MD 0.7 score higher (1.9 lower to 3.2 higher)	-	500 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	

- Large
- Moderate
- Small
- Trivial
- Varies
- Don't know

	to 100						
	Quality of live - Dyspnoea (QOL - Dyspenoea) assessed with: QLQ-C30 Scale from: 0 to 100	The mean quality of live - Dyspnoea was 0	MD 0.1 higher (2.2 lower to 2.4 higher)	-	500 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
	Quality of live - Chest Pain (QOL - Chest Pain) assessed with: QLQ-C30 Scale from: 0 to 100	The mean quality of live - Chest Pain was 0	MD 0.2 lower (2.5 lower to 2.1 higher)	-	500 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
	Quality of life - Appetite Loss (QOL - appetite) assessed with: QLQ-C30 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Appetite Loss was 0	MD 0.5 lower (3.7 lower to 2.7 higher)	-	499 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
	Quality of life - Fatigue (QOL - fatigue) assessed with: QLQ-C30 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Fatigue was 0	MD 0.8 lower (3.6 higher to 2.1 higher)	-	499 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
	Treatment discontinuation (treatment discontinuous)	Study population 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	Study population		RR 0.16	556	⊕⊕○○	

acne assessed with: NCI-CTCAE	7 per 100	1 per 100 (0 to 4)	(0.05 to 0.52)	(1 RCT)	LOW ^{a,b,c}	
	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)				
	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)					
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						
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE				ADDITIONAL CONSIDERATIONS	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>The overall quality of the evidence was judged LOW due to indirectness and imprecision limitations</p>	
--	---	--

Values

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 	<p>No evidence found</p>	<p>The outcomes evaluated by the panel possibly reflects the main issues of patients with no important uncertainty or variability.</p>

Balance of effects

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>See the table above.</p>	<p>The balance between desirable and undesirable effects favors the intervention. In fact, Osimertinib demonstrated to improve PFS, OS and to delay CNS progression when compared with standard EGFR-TKI, with a favorable toxicity profile.</p>
---	-----------------------------	--

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>no evidence found</p>	<p>Panelist estimate that here are no relevant equity issues.</p>

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No 	<p>no evidence found</p>	<p>Osimertinib is considered an acceptable option, given the</p>

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		<p>favorable balance between safety and efficacy.</p>
<p>Feasibility Is the intervention feasible to implement?</p>		
<p>JUDGEMENT</p>	<p>RESEARCH EVIDENCE</p>	<p>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>no evidence found</p>	<p>Osimertinib was considered feasible by the Panel.</p>

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
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	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know

JUDGEMENT							
			ntion or the compar ison				
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

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>
---	--	--	--

CONCLUSIONS

Recommendation

The panel recommends in favor of osimertinib rather than standard EGFR-TKI as first-line treatment for patients with advanced NSCLC harboring classic EGFR-mutations.

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

The detection and targeting of mechanisms of resistance to osimertinib when given in the first-line setting are the main research priorities in this field.

Author(s): IDS

Date: June 2016

Question: Q11: osimertinib compared to chemotherapy in patients with advanced NSCLC, EGFR mutated (Ex19del, L858R) and confirmed T790M mutation after first-line EGFR-TKI treatment

Setting: inpatients

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

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	osimertinib	chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Progression free survival (follow up: median 8.3 months; assessed with: RECIST ver. 1.1)												
1	randomised trials	not serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	not serious	none	37/279 (13.3%) ^d	131/140 (93.6%) ^d	HR 0.28 (0.20 to 0.38) ^e	40 fewer per 100 (from 29 fewer to 51 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Overall survival (follow up: median 8.3 months)												
1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	serious ^f	none	35/279 (12.5%)	26/140 (18.6%)	RR 0.68 (0.42 to 1.08)	6 fewer per 100 (from 11 fewer to 1 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Activity on brain metastasis												
1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	not serious	none	50/51 (98.0%) ^d	46/93 (49.5%) ^d	HR 0.32 (0.21 to 0.49)	30 fewer per 100 (from 21 fewer to 36 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Objective response rate												
1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	not serious	none	197/279 (70.6%)	44/140 (31.4%)	RR 2.25 (1.74 to 2.90)	39 more per 100 (from 23 more to 60 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	osimertinib	chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Quality of life - Cough symptom (assessed with: QLQ-LC13; Scale from: 0 to 100)												
1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	not serious	none	228	113	-	MD 5.53 scores lower (8.89 lower to 2.17 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Quality of life - Appetite loss symptom (assessed with: QLQ-LC13; Scale from: 0 to 100)												
1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	not serious	none	239	97	-	MD 8.24 scores lower (12.88 lower to 3.6 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Quality of life - Chest pain symptom (assessed with: QLQ-LC13; Scale from: 0 to 100)												
1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	not serious	none	228	113	-	MD 5.36 scores lower (8.2 lower to 2.53 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Quality of life - Dyspnea symptom (assessed with: QLQ-LC13; Scale from: 0 to 100)												
1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	not serious	none	228	113	-	MD 7.09 scores lower (9.86 lower to 4.33 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Quality of life - Fatigue symptom (assessed with: QLQ-LC13; Scale from: 0 to 100)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	osimertinib	chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	not serious	none	239	97	-	MD 10.39 scores lower (14.55 lower to 6.23 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Diarrhea Grade >=3 (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	serious ^g	none	3/279 (1.1%)	2/136 (1.5%)	RR 0.73 (0.12 to 4.32)	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 5 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Nausea grade >=3 (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	serious ^c	serious ^g	none	2/279 (0.7%)	5/136 (3.7%)	RR 0.19 (0.04 to 0.99)	3 fewer per 100 (from 0 fewer to 4 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Thrombocytopenia grade >=3 (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^c	serious ^d	none	1/279 (0.4%)	10/136 (7.4%)	RR 0.05 (0.01 to 0.38)	7 fewer per 100 (from 5 fewer to 7 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Neutropenia grade >=3 (assessed with: NCI-CTCAE)												

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

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

Explanations

- No information to exclude the selection bias and allocation concealment. The demographic and clinical characteristics at baseline were balanced in the two groups. No information about the number of patients lost to follow-up. This was an open-label study but a sensitivity analysis of progression-free survival by blinded independent central review was conducted. High risk of performance and detection bias for the other outcomes. According to an amendment, patients assigned to receive platinum-pemetrexed could cross-over to osimertinib group after objective disease progression. 82 patients crossed over to osimertinib and 63 of these were ongoing osimertinib at data cut-off
- 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
- The number of events was calculated with the Parmar method
- Progression-free survival by blinded independent central review in the intent-to-treat population
- 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

QUESTION

Q11: Should osimertinib vs. chemotherapy be used for patients with advanced NSCLC, EGFR mutated (Ex19del, L858R) and confirmed T790M mutation after first-line EGFR-TKI treatment ?

POPULATION:	patients with advanced NSCLC, EGFR mutated (Ex19del, L858R) and confirmed T790M mutation after first-line EGFR-TKI treatment
INTERVENTION:	osimertinib
COMPARISON:	chemotherapy
MAIN OUTCOMES:	Progression free survival; Overall survival; Activity on brain metastasis; Objective response rate; Quality of life - Cough symptom; Quality of life - Appetite loss symptom; Quality of life - Chest pain symptom; Quality of life - Dyspnea symptom; Quality of life - Fatigue symptom; Diarrhea Grade ≥ 3 ; Nausea grade ≥ 3 ; Thrombocytopenia grade ≥ 3 ; Neutropenia grade ≥ 3 ; Anemia grade ≥ 3 ;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	EGFR mutation is present in 15% of whole NSCLC. The specific treatment is represented by EGFR-TKI afatinib, erlotinib and gefitinib. After a long period of response to this therapy, that generally is around 13 months, patients generally progress due to the development of molecular resistances. T790M exon 20 EGFR mutation is the mechanism of resistance most frequent encompassing the 60% of progressing patients. Osimertinib is a III generation EGFR-TKI that is able to inhibit both classic EGFR mutation and T790M mutation as shown in AURA 1 and AURA 2 trials. Based on this data, osimertinib was compared with chemotherapy in EGFR mutated, advanced NSCLC harboring a T790M mutation progressing after first line treatment with EGFR-TKI.
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>In the phase III Aura 3 trial (Mok et al. N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):629-640) patients harboring T790M EGFR mutation after the failure of first-line EGFR-TKI were randomized to receive osimertinib or chemotherapy with platinum and pemetrexed. The median duration of progression-free survival was significantly longer with osimertinib than with platinum therapy plus pemetrexed (10.1 months vs. 4.4 months; hazard ratio; 0.30; 95% confidence interval [CI], 0.23 to 0.41; $P < 0.001$). The objective response rate was significantly better with osimertinib (71%; 95% CI, 65 to 76) than with platinum therapy plus pemetrexed (31%; 95% CI, 24 to 40) (odds ratio for objective response, 5.39; 95% CI, 3.47 to 8.48; $P < 0.001$). Among 144 patients with metastases to the central nervous system (CNS), the median duration of progression-free survival was longer among patients receiving osimertinib than among those receiving platinum therapy plus pemetrexed (8.5 months vs. 4.2 months; hazard ratio, 0.32; 95% CI, 0.21 to 0.49).</p> <p>Given these results osimertinib has been considered as the new standard of care in this setting.</p>	<p>To establish the optimal treatment for patients with EGFR mutant, T790M positive, advanced NSCLC is a relevant issue in the clinical practice.</p>

Desirable Effects							
How substantial are the desirable anticipated effects?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	<p>In the phase III Aura 3 trial (Mok et al. N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):629-640) patients harboring T790M after the failure of first-line EGFR-TKI were randomized to receive osimertinib or chemotherapy with platinum and pemetrexed. The median duration of progression-free survival was significantly longer with osimertinib than with platinum therapy plus pemetrexed (10.1 months vs. 4.4 months; hazard ratio; 0.30; 95% confidence interval [CI], 0.23 to 0.41; P<0.001). The objective response rate was significantly better with osimertinib (71%; 95% CI, 65 to 76) than with platinum therapy plus pemetrexed (31%; 95% CI, 24 to 40) (odds ratio for objective response, 5.39; 95% CI, 3.47 to 8.48; P<0.001). Among 144 patients with metastases to the central nervous system (CNS), the median duration of progression-free survival was longer among</p>
		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	The mean quality of life -	MD 5.36 scores	-	341	⊕⊕○○		

pain symptom assessed with: QLQ-LC13 Scale from: 0 to 100	Chest pain symptom was 0 scores	lower (8.2 lower to 2.53 lower)		(1 RCT)	LOW ^{c,d,e}		patients receiving osimertinib than among those receiving platinum therapy plus pemetrexed (8.5 months vs. 4.2 months; hazard ratio, 0.32; 95% CI, 0.21 to 0.49).
Quality of life - Dyspnea symptom assessed with: QLQ-LC13 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Dyspnea symptom was 0 scores	MD 7.09 scores lower (9.86 lower to 4.33 lower)	-	341 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}		
Quality of life - Fatigue symptom assessed with: QLQ-LC13 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Fatigue symptom was 0 scores	MD 10.39 scores lower (14.55 lower to 6.23 lower)	-	336 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}		
Diarrhea Grade >=3 assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.73 (0.12 to 4.32)	415 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,g}		
	1 per 100	1 per 100 (0 to 6)					
Nausea grade >=3 assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.19 (0.04 to 0.99)	415 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,e,g}		
	4 per 100	1 per 100 (0 to 4)					
Thrombocytopenia grade >=3 assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.05 (0.01 to 0.38)	415 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,e,b}		
	7 per 100	0 per 100 (0 to 3)					
Neutropenia grade >=3 assessed with: NCI-CTCAE	Study population		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)					
<p>Progression-free survival by blinded independent central review in the intent-to-treat population The number of events was calculated with the Parmar method No information regarding the selection bias and allocation concealment. The demographic and clinical characteristics at baseline were balanced</p>							

	<p>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</p> <p>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</p> <p>Authors stated that "data for the overall survival analysis were not complete at the time of this report". We decide to downgrade for the low number of events</p> <p>Low number of events</p>	
--	--	--

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																														
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">Outcomes</th> <th style="width: 20%;">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th style="width: 10%;">Relative effect (95% CI)</th> <th style="width: 10%;">№ of participants (studies)</th> <th style="width: 10%;">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th style="width: 30%;">Comments</th> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 50%;">Risk with chemotherapy</th> <th style="width: 50%;">Risk with osimertinib</th> </tr> </table> </td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Progression free survival (PFS) assessed with: RECIST ver. 1.1 follow up: median 8.3 months</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">419 (1 RCT)^b</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{c,d,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">94 per 100^b</td> <td style="text-align: center;">54 per 100 (42 to 65)^b</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Overall survival (OS) follow up: median 8.3 months</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">419 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW^{c,d,e,f}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">19 per 100</td> <td style="text-align: center;">13 per 100 (8 to 20)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Activity on brain metastasis</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">144 (1 RCT)^b</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ LOW^{c,d,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">49 per 100^b</td> <td style="text-align: center;">20 per 100 (13 to 28)^b</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Objective response rate</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">419 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ LOW^{c,d,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">31 per 100</td> <td style="text-align: center;">71 per 100 (55 to 91)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 50%;">Risk with chemotherapy</th> <th style="width: 50%;">Risk with osimertinib</th> </tr> </table>	Risk with chemotherapy	Risk with osimertinib					Progression free survival (PFS) assessed with: RECIST ver. 1.1 follow up: median 8.3 months	Study population		419 (1 RCT) ^b	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}		94 per 100 ^b	54 per 100 (42 to 65) ^b	Overall survival (OS) follow up: median 8.3 months	Study population		419 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f}		19 per 100	13 per 100 (8 to 20)	Activity on brain metastasis	Study population		144 (1 RCT) ^b	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}		49 per 100 ^b	20 per 100 (13 to 28) ^b	Objective response rate	Study population		419 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}		31 per 100	71 per 100 (55 to 91)	<p>Osimertinib was in general well tolerated. The proportion of patients with adverse events of grade 3 or higher was lower with osimertinib (23%) than with platinum therapy plus pemetrexed (47%).</p> <p>In the osimertinib group, the most commonly reported adverse events were diarrhea (41%), rash (34%), dry skin (23%), paronychia (22%), interstitial lung disease-like adverse events (4%) and prolongation in the QT interval (4%).</p>
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																											
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 50%;">Risk with chemotherapy</th> <th style="width: 50%;">Risk with osimertinib</th> </tr> </table>	Risk with chemotherapy	Risk with osimertinib																																													
Risk with chemotherapy	Risk with osimertinib																																															
Progression free survival (PFS) assessed with: RECIST ver. 1.1 follow up: median 8.3 months	Study population		419 (1 RCT) ^b	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}																																												
	94 per 100 ^b	54 per 100 (42 to 65) ^b																																														
Overall survival (OS) follow up: median 8.3 months	Study population		419 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f}																																												
	19 per 100	13 per 100 (8 to 20)																																														
Activity on brain metastasis	Study population		144 (1 RCT) ^b	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}																																												
	49 per 100 ^b	20 per 100 (13 to 28) ^b																																														
Objective response rate	Study population		419 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}																																												
	31 per 100	71 per 100 (55 to 91)																																														

Quality of life - Cough symptom assessed with: QLQ-LC13 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Cough symptom was 0 scores	MD 5.53 scores lower (8.89 lower to 2.17 lower)	-	341 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	
Quality of life - Appetite loss symptom assessed with: QLQ-LC13 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Appetite loss symptom was 0 scores	MD 8.24 scores lower (12.88 lower to 3.6 lower)	-	336 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	
Quality of life - Chest pain symptom assessed with: QLQ-LC13 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Chest pain symptom was 0 scores	MD 5.36 scores lower (8.2 lower to 2.53 lower)	-	341 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	
Quality of life - Dyspnea symptom assessed with: QLQ-LC13 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Dyspnea symptom was 0 scores	MD 7.09 scores lower (9.86 lower to 4.33 lower)	-	341 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	
Quality of life - Fatigue symptom assessed with: QLQ-LC13 Scale from: 0 to 100	The mean quality of life - Fatigue symptom was 0 scores	MD 10.39 scores lower (14.55 lower to 6.23 lower)	-	336 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	
Diarrhea Grade ≥3 assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.73 (0.12 to 4.32)	415 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,g}	
	1 per 100	1 per 100 (0 to 6)				
Nausea grade ≥3 assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.19 (0.04 to 0.99)	415 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,e,g}	
	4 per 100	1 per 100 (0 to 4)				
Thrombocytopenia 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	Study population		RR 0.12	415	⊕⊕○○	

assessed with: NCI-CTCAE	12 per 100	1 per 100 (0 to 4)	(0.04 to 0.36)	(1 RCT)	LOW ^{c,e,g}	
Anemia grade ≥ 3 assessed with: NCI-CTCAE	Study population		RR 0.06 (0.01 to 0.26)	415 (1 RCT)	$\oplus\oplus\circ\circ$ 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

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>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. For this reason we decide to downgrade for indirectness 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, for the same reason we considered "imprecise" also the safety results</p>	

Values

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 	<p>no evidence found</p>	<p>The outcomes evaluated by the panel possibly reflects the main issues of patients with no important uncertainty or variability. Particularly, the panelists believe that the strong activity in term of RR, PFS and control of CNS lesions, represents a relevant issue.</p>
--	--------------------------	---

Balance of effects

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 	<p>See table of evidence above</p>	<p>The balance between desirable and undesirable effects favors the intervention. In fact, osimertinib demonstrated to improve PFS and to delay CNS progression when compared with chemotherapy, with a favorable toxicity profile.</p>

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
-----------	-------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	no evidence found	Osimertinib is funded by national health system, it is available in all the oncology units across the nation, and there are no relevant equity issues.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	no evidence found	Osimertinib is strongly suggested, given the favorable balance between safety and efficacy.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	no evidence found	Osimertinib was considered feasible by the Panel.

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
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

TYPE OF RECOMMENDATION

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

CONCLUSIONS

Recommendation

The panel recommends in favor of osimertinib rather than chemotherapy for patients with EGFR mutant, T790M positive, advanced NSCLC in progression after the first line of EGFR-TKI.

Justification

In patients with EGFR mutant, T790M positive, advanced NSCLC in progression after the first line of EGFR TKI the evidences concerning the activity an safety favors osimertinib. In fact, osimertinib improves PFS and delays CNS progression, as compared with chemotherapy, with a favorable safety profile.

Subgroup considerations

Osimertinib had consistent efficacy in all subgroups, included patients with CNS metastases at baseline.

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

Research priority is to investigate effective treatments after disease progression on osimertinib

QUESTION

Author(s): MC

Date: 03/10/2019

Question: Crizotinib or Certinib compared to chemotherapy in patients with ALK - rearranged NSCLC

Setting: inpatients

Bibliography: Soria J.C. et al, Lancet 2017 Solomon B.J. The New England Journal of Medicine 2014 ; Solomon JCO 2018

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	(Q7)Crizotinib or Certinib	chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
PFS												
2	randomised trials	not serious a,b,c	not serious	not serious d	not serious	none	171/361 (47.4%)	262/358 (73.2%)	HR 0.50 (0.41 to 0.60)	25 fewer per 100 (from 31 fewer to 19 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
OS												
2	randomised trials	serious a,b,e	not serious	not serious d	not serious	none	72/361 (19.9%)	125/358 (34.9%)	HR 0.77 (0.58 to 1.02)	7 fewer per 100 (from 13 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
ORR												
2	randomised trials	not serious a,b,c	not serious	not serious d	not serious	none	217/335 (64.8%)	132/354 (37.3%)	RR 1.72 (1.47 to 2.00)	27 more per 100 (from 18 more to 37 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Quality of life												
2	randomised trials	serious a,b,f	not serious	not serious d	not serious	none	-/361	-/358	HR 0.55 (0.44 to 0.68)	-- per 100 (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Liver toxicity: elevated aminotrasferases												
2	randomised trials	not serious a,b	not serious	not serious d	serious g	none	82/360 (22.8%)	9/344 (2.6%)	RR 8.64 (4.41 to 16.94)	20 more per 100 (from 9 more to 42 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Gastrointestinal toxicity: diarrhea												
2	randomised trials	serious a,b,f	not serious	not serious d	serious g	none	14/360 (3.9%)	3/344 (0.9%)	RR 4.41 (1.28 to 15.20)	3 more per 100 (from 0 fewer to 12 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

Treatment discontinuous for adverse events Certinib

1	randomised trials	serious ^f	not serious	not serious ^d	serious ^g	none	15/94 (16.0%)	16/145 (11.0%)	RR 1.44 (2.78 to 0.75)	5 more per 100 (from 3 fewer to 20 more)	 LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	-------------	--------------------------	----------------------	------	---------------	----------------	---------------------------	---	--	-----------

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

Explanations

- a. Solomon et al: no information in order to exclude the risk of selection bias and allocation concealment.
b. Soria et al study: no information about the number of patients lost to follow up.
c. For both open label studies progression disease and objective response rate were assessed by an independent radiologic review
d. Almost 50 % of the study population was Asian
e. Some patients in chemotherapy arm crossed over to ALK inhibitor after progression. 80 patients of 145 in ASCEND-4 study, and 109 of 171 in Solomon et al. study
f. high risk of performance and detection bias
g. low number of events

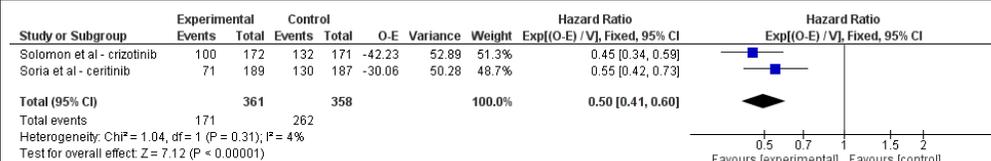
Q12: Should Crizotinib or Certinib vs. chemotherapy be used for patients with ALK - rearranged NSCLC?

POPULATION:	patients with ALK - rearranged NSCLC
INTERVENTION:	(Q7)Crizotinib or Certinib
COMPARISON:	chemotherapy
MAIN OUTCOMES:	PFS; OS; ORR; Quality of life; Liver toxicity: elevated aminotrasferases; Gastrointestinal toxicity: diarrhea; Treatment discontinuous for adverse events Certinib;
SETTING:	Outpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	<p>Approximately 5% of advanced NSCLC harbor ALK rearrangements. Crizotinib was the first ALK inhibitor to be approved for the treatment of ALK-positive, advanced NSCLC. In phase 1 and 2 studies, crizotinib achieved RR of approximately 60%, with median PFS of 7-10 months (Kwak EL et al, N Engl J Med 2010; 363: 1693-703. Camidge DR et al. Lancet Oncol 2012; 13: 1011-9). Moreover, in the PROFILE-1007, a randomized phase 3 trial on patients with ALK-positive, advanced NSCLC who had received previous platinum-based chemotherapy, crizotinib showed superiority over second-line chemotherapy in terms of RR and PFS (Shaw et al, N Engl J Med 2013;368:2385-94). Based on this data, crizotinib was compared with chemotherapy as first-line treatment for patients with ALK-positive, advanced NSCLC.</p> <p>Certinib was the first ALK inhibitor to be approved for the treatment of ALK-positive, advanced NSCLC patients who progressed to crizotinib (Shaw et al, New Engl J Med 2014;370:1189-97. Crinò et al, J Clin Oncol 2016;34:2866-73. Shaw et al, Lancet Oncol 2017;18:874-886). Certinib was compared with chemotherapy as first-line treatment for patients with ALK-positive, advanced NSCLC.</p>
CONFLICT OF INTERESTS:	

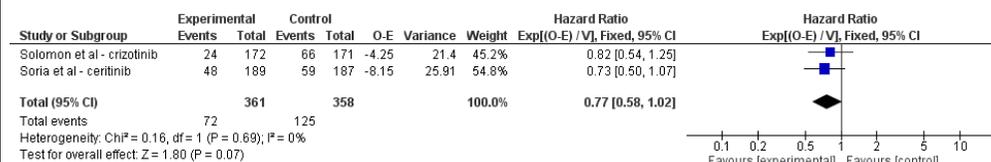
ASSESSMENT

Problem																																																	
Is the problem a priority?																																																	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																											
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Crizotinib demonstrated superiority over standard second-line chemotherapy in patients with ALK-positive, advanced NSCLC that had progressed after first-line platinum-based chemotherapy. The PROFILE-1014 study was a randomized phase 3 study comparing crizotinib versus cisplatin plus pemetrexed in the first-line treatment (Solomon et al, N Engl J Med 2014;371:2167-77. Solomon et al, J Clin Oncol 2018; 36:2251-2258).</p> <p>Ceritinib demonstrated superiority over standard chemotherapy in patients with ALK-positive, advanced NSCLC in ALK-positive, advanced NSCLC that had progressed after chemotherapy and crizotinib. The ASCEND- 4 study was a randomized phase study comparing ceritinib versus cisplatin plus pemetrexed in the first-line treatment (Soria et al, Lancet 2017;389:917-929).</p>																																																
Desirable Effects																																																	
How substantial are the desirable anticipated effects?																																																	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																											
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">Nº of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with chemotherapy</th> <th>Risk with (Q7)Crizotinib or Certinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PFS</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.50 (0.41 to 0.60)</td> <td rowspan="2">719 (2 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH^{a,b,c,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>73 per 100</td> <td>48 per 100 (42 to 55)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">OS</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.77 (0.58 to 1.02)</td> <td rowspan="2">719 (2 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{a,b,d,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>35 per 100</td> <td>28 per 100 (22 to 35)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ORR</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 1.72 (1.47 to 2.00)</td> <td rowspan="2">689 (2 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH^{a,b,c,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>37 per 100</td> <td>64 per 100 (55 to 75)</td> </tr> <tr> <td>Quality of life</td> <td colspan="2">Study population</td> <td>HR 0.55</td> <td>719</td> <td>⊕⊕⊕○</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with chemotherapy	Risk with (Q7)Crizotinib or Certinib	PFS	Study population		HR 0.50 (0.41 to 0.60)	719 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b,c,d}		73 per 100	48 per 100 (42 to 55)	OS	Study population		HR 0.77 (0.58 to 1.02)	719 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,d,e}		35 per 100	28 per 100 (22 to 35)	ORR	Study population		RR 1.72 (1.47 to 2.00)	689 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b,c,d}		37 per 100	64 per 100 (55 to 75)	Quality of life	Study population		HR 0.55	719	⊕⊕⊕○		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)		Comments																																										
	Risk with chemotherapy	Risk with (Q7)Crizotinib or Certinib																																															
PFS	Study population		HR 0.50 (0.41 to 0.60)	719 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b,c,d}																																												
	73 per 100	48 per 100 (42 to 55)																																															
OS	Study population		HR 0.77 (0.58 to 1.02)	719 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,d,e}																																												
	35 per 100	28 per 100 (22 to 35)																																															
ORR	Study population		RR 1.72 (1.47 to 2.00)	689 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b,c,d}																																												
	37 per 100	64 per 100 (55 to 75)																																															
Quality of life	Study population		HR 0.55	719	⊕⊕⊕○																																												

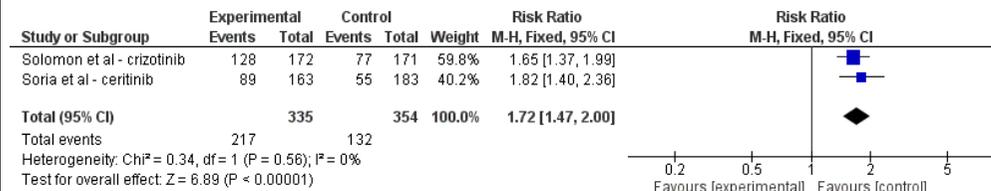
	0 per 100	NaN per 100 (NaN to NaN)	(0.44 to 0.68)	(2 RCTs)	MODERATE ^{a,b,d,f}	
Liver toxicity: elevated aminotrasferases	Study population		RR 8.64 (4.41 to 16.94)	704 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,d,g}	
	3 per 100	23 per 100 (12 to 44)				
Gastrointestinal toxicity: diarrhea	Study population		RR 4.41 (1.28 to 15.20)	704 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,d,f,g}	
	1 per 100	4 per 100 (1 to 13)				
Treatment discontinuous for adverse events Ceritinib (Treatment discontinuous for adverse events chemotherapy)	Study population		RR 1.44 (2.78 to 0.75)	239 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{d,f,g}	
	11 per 100	16 per 100 (8 to 31)				
<p>a. Solomon et al: no information in order to exclude the risk of selection bias and allocation concealment.</p> <p>b. Soria et al study: no information about the number of patients lost to follow up.</p> <p>c. For both open label studies progression disease and objective response rate were assessed by an independent radiologic review</p> <p>d. Almost 50 % of the study population was Asian</p> <p>e. Some patients in chemotherapy arm crossed over to ALK inhibitor after progression. 80 patients of 145 in ASCEND-4 study, and 109 of 171 in Solomon et al. study</p> <p>f. high risk of performance and detection bias</p> <p>g. low number of events</p>						
PROGRESSION-FREE SURVIVAL						



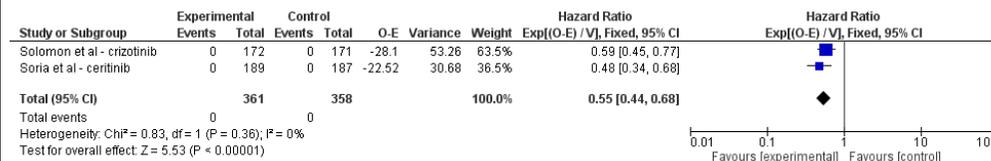
OVERALL SURVIVAL



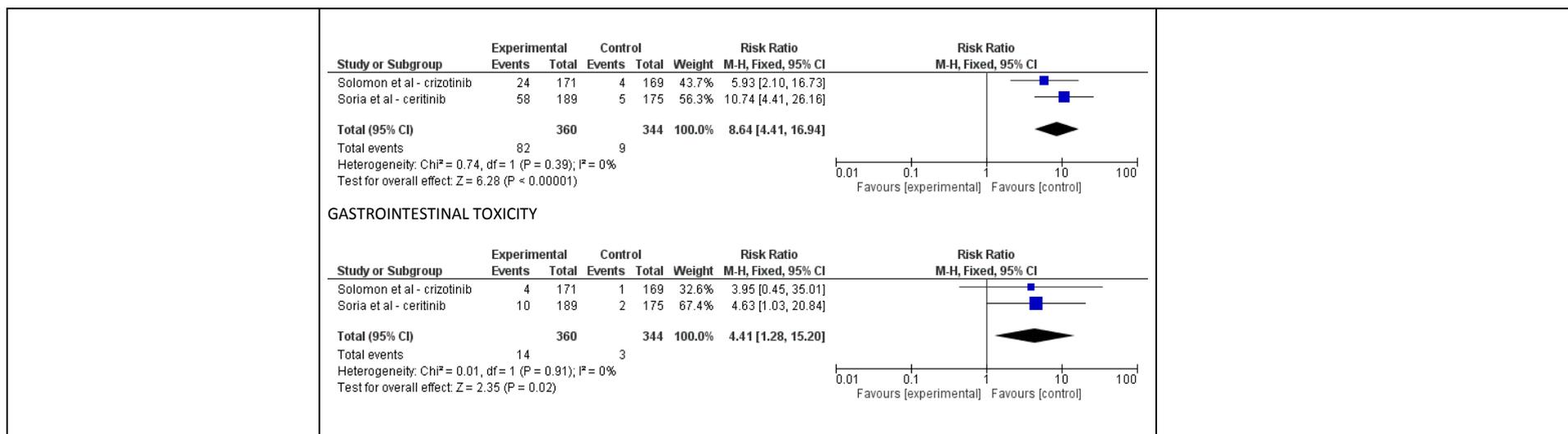
OBJECTIVE RESPONSE RATE



QOL



LIVER TOXICITY

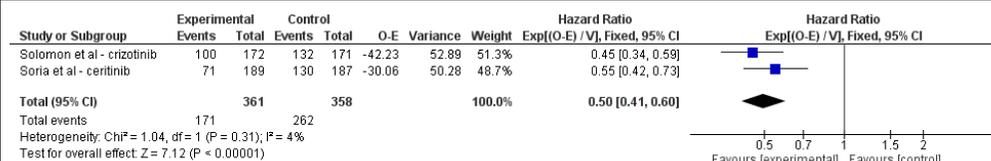


Undesirable Effects

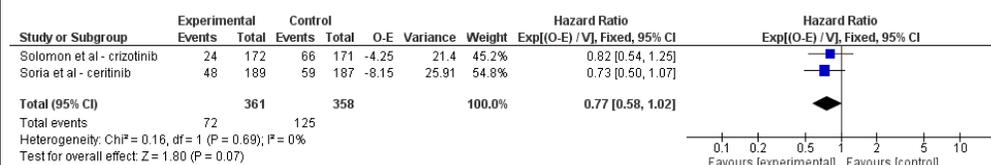
How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																				
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th>Relative effect (95% CI)</th> <th>N^o of participants (studies)</th> <th>Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th>Comments</th> </tr> <tr> <td></td> <td> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Risk with chemotherapy</th> <th>Risk with (Q7)Crizotinib or Certinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study population</td> <td></td> </tr> <tr> <td>73 per 100</td> <td>48 per 100 (42 to 55)</td> </tr> </tbody> </table> </td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>PFS</td> <td></td> <td>HR 0.50 (0.41 to 0.60)</td> <td>719 (2 RCTs)</td> <td>⊕⊕⊕⊕ HIGH^{a,b,c,d}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td></td> <td>HR 0.77 (0.58 to 1.02)</td> <td>719 (2 RCTs)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATE^{a,b,d,e}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ORR</td> <td></td> <td>RR 1.72</td> <td>689</td> <td>⊕⊕⊕⊕</td> <td></td> </tr> </thead></table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Risk with chemotherapy</th> <th>Risk with (Q7)Crizotinib or Certinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study population</td> <td></td> </tr> <tr> <td>73 per 100</td> <td>48 per 100 (42 to 55)</td> </tr> </tbody> </table>	Risk with chemotherapy	Risk with (Q7)Crizotinib or Certinib	Study population		73 per 100	48 per 100 (42 to 55)					PFS		HR 0.50 (0.41 to 0.60)	719 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b,c,d}		OS		HR 0.77 (0.58 to 1.02)	719 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,d,e}		ORR		RR 1.72	689	⊕⊕⊕⊕		<p>Undesiderable effects of ceritinib are mitigated by its administration at the novel dose of 450 mg daily in association with food intake (Cho et al, J Thor Oncol 2019;14:1255-1265).</p>
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Risk with chemotherapy</th> <th>Risk with (Q7)Crizotinib or Certinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study population</td> <td></td> </tr> <tr> <td>73 per 100</td> <td>48 per 100 (42 to 55)</td> </tr> </tbody> </table>	Risk with chemotherapy	Risk with (Q7)Crizotinib or Certinib	Study population		73 per 100	48 per 100 (42 to 55)																															
Risk with chemotherapy	Risk with (Q7)Crizotinib or Certinib																																					
Study population																																						
73 per 100	48 per 100 (42 to 55)																																					
PFS		HR 0.50 (0.41 to 0.60)	719 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b,c,d}																																		
OS		HR 0.77 (0.58 to 1.02)	719 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,d,e}																																		
ORR		RR 1.72	689	⊕⊕⊕⊕																																		

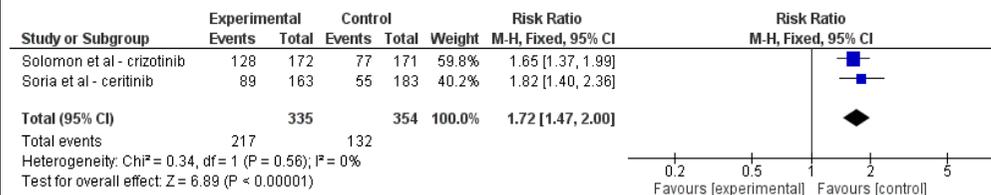
	37 per 100	64 per 100 (55 to 75)	(1.47 to 2.00)	(2 RCTs)	HIGH ^{a,b,c,d}	
Quality of life	Study population		HR 0.55 (0.44 to 0.68)	719 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,d,f}	
	0 per 100	NaN per 100 (NaN to NaN)				
Liver toxicity: elevated aminotrasferases	Study population		RR 8.64 (4.41 to 16.94)	704 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,d,g}	
	3 per 100	23 per 100 (12 to 44)				
Gastrointestinal toxicity: diarrhea	Study population		RR 4.41 (1.28 to 15.20)	704 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,d,f,g}	
	1 per 100	4 per 100 (1 to 13)				
Treatment discontinuous for adverse events Ceritinib (Treatment discontinuous for adverse events chemotherapy)	Study population		RR 1.44 (2.78 to 0.75)	239 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{d,f,g}	
	11 per 100	16 per 100 (8 to 31)				
<p>a. Solomon et al: no information in order to exclude the risk of selection bias and allocation concealment.</p> <p>b. Soria et al study: no information about the number of patients lost to follow up.</p> <p>c. For both open label studies progression disease and objective response rate were assessed by an independent radiologic review</p> <p>d. Almost 50 % of the study population was Asian</p> <p>e. Some patients in chemotherapy arm crossed over to ALK inhibitor after progression. 80 patients of 145 in ASCEND-4 study, and 109 of 171 in Solomon et al. study</p> <p>f. high risk of performance and detection bias</p> <p>g. low number of events</p>						
PROGRESSION-FREE SURVIVAL						



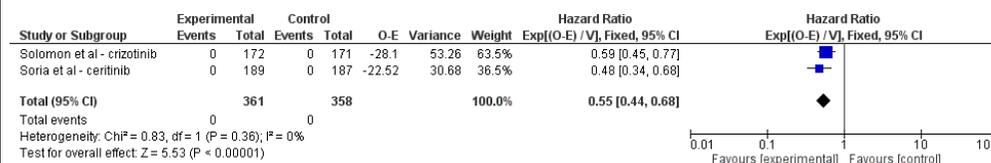
OVERALL SURVIVAL



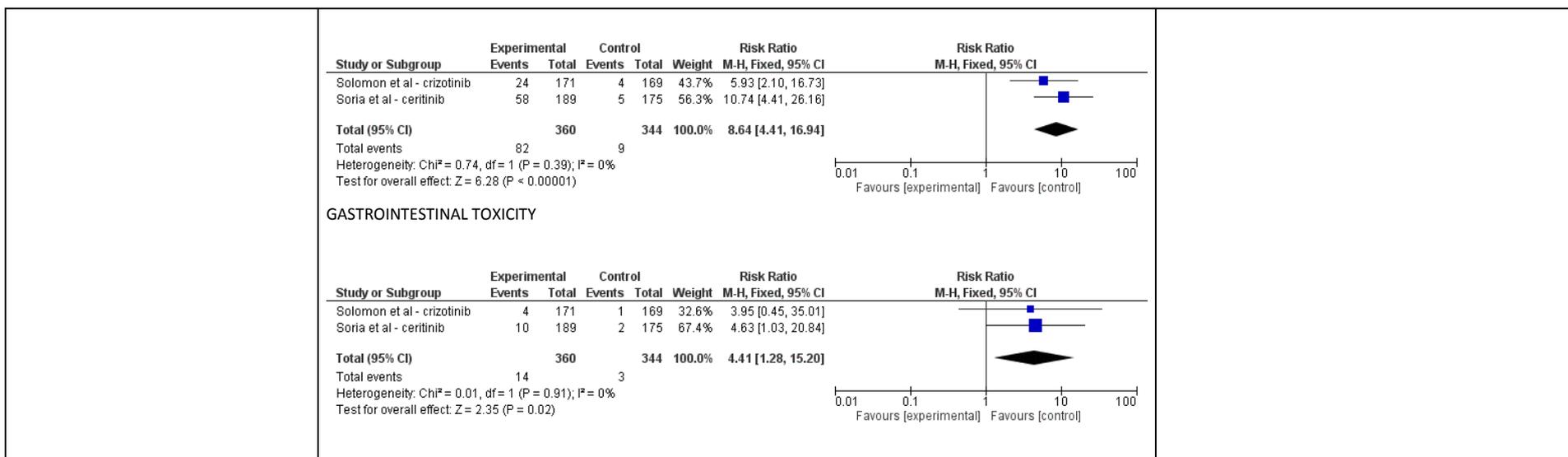
OBJECTIVE RESPONSE RATE



QOL



LIVER TOXICITY



Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT

- Very low
- Low
- Moderate
- High
- No included studies

RESEARCH EVIDENCE

Overall, the certainty of evidence was judged as MODERATE due to risk of bias and imprecision of results.

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	no evidence found	The panel believes that there is no important uncertainty or variability about the main outcomes.
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	See table above.	The balance between desirable and undesirable effects favors the intervention.
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	no evidence found	No equity issues were identified for this topic.

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	no evidence found	Crizotinib and ceritinib considered an acceptable option compared with chemotherapy, given the favorable balance between safety and efficacy. Also, they are administered orally and this may represent an advantage compared with intravenous chemotherapy.
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	no evidence found	Crizotinib and ceritinib were considered feasible by the Panel.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

PROBLEM	JUDGEMENT						
	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
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 ●
---	--	--	---

CONCLUSIONS**Recommendation**

In patients with ALK-rearranged, advanced NSCLC, first-line treatment with Crizotinib or Ceritinib should be considered as treatment of choice.

Justification**Subgroup considerations****Implementation considerations****Monitoring and evaluation****Research priorities**

Research priority is to investigate strategies to overcome resistance to crizotinib. In this regard, new-generation ALK-inhibitors demonstrated to improve the outcome, both in crizotinib-resistant and in crizotinib-naïve patients.

QUESTION

Author(s): MC

Date: September 2019

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

Setting: inpatients

Bibliography: Hida T. et al. Lancet 2017; 390:29-39;

Peters S. et al N Engl J Med 2017; 377:829-838

Camidge D.R. et al. Journal of thoracic Oncology vol. 14 N.7: 1233-1243

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	(Q8)a first line treatment with alectinib	crizotinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

PFS

2	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious ^b	not serious	none	97/255 (38.0%)	174/255 (68.2%)	HR 0.40 (0.31 to 0.52)	31 fewer per 100 (from 38 fewer to 23 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	--------------------------	-------------	------	----------------	-----------------	----------------------------------	--	------------------	----------

OS

2	randomised trials	serious ^a	serious ^c	not serious ^b	very serious ^{d,e}	none	50/255 (19.6%)	50/255 (19.6%)	RR 0.99 (0.71 to 1.39)	0 fewer per 100 (from 6 fewer to 8 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	--	------------------	-----------

ORR

2	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious ^b	not serious	none	205/235 (87.2%)	183/241 (75.9%)	RR 1.15 (1.07 to 1.21)	11 more per 100 (from 5 more to 16 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	--------------------------	-------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Time to CNS progression - Peters s. et al.

1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious ^b	serious ^d	none	18/152 (11.8%)	68/151 (45.0%)	HR 0.16 (0.10 to 0.27)	36 fewer per 100 (from 39 fewer to 30 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	--------------------------	----------------------	------	-------------------	-------------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Time to progression of brain metastasis or death - Hida T. et al

1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious ^b	serious ^d	none	1/103 (1.0%)	3/104 (2.9%)	HR 0.16 (0.02 to 1.28)	2 fewer per 100 (from 3 fewer to 1 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	--------------------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Alanine aminotrasferase increase- grade 3-4

2	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious ^b	not serious	none	8/255 (3.1%)	37/255 (14.5%)	RR 0.22 (0.10 to 0.45)	11 fewer per 100 (from 13 fewer to 8 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	--------------------------	-------------	------	-----------------	-------------------	----------------------------------	---	------------------	----------

Aspartate aminotrasferase increase - grade 3-4

2	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious ^b	not serious	none	9/255 (3.5%)	21/255 (8.2%)	RR 0.43 (0.20 to 0.91)	5 fewer per 100 (from 7 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	--------------------------	-------------	------	-----------------	------------------	----------------------------------	---	------------------	----------

Nausea - grade 3-4

2	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious ^b	serious ^f	none	3/256 (1.2%)	5/254 (2.0%)	RR 0.63 (0.17 to 2.40)	1 fewer per 100 (from 2 fewer to 3 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	--------------------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Toxic deaths

2	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious ^b	serious ^f	none	6/256 (2.3%)	7/254 (2.8%)	RR 0.85 (0.29 to 2.47)	0 fewer per 100 (from 2 fewer to 4 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	--------------------------	----------------------	------	--------------	--------------	----------------------------------	--	------------------	----------

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

Explanations

a. These were two open-label studies. Only the PFS outcome was assessed by an independent central review. The objective responses were assessed by an independent central review only in Hida et al trial. No information about the loss to follow-up in Hida et al. study. In Peters et al study, patients lost to follow-up were 11% in alectinib arm and 18% in crizotinib arm. For this reason we decide to downgrade the quality of evidence for attrition bias.

b. Different doses of alectinib (600 mg daily in J-ALEX trial, 1200 mg daily in Peters et al trial). Moreover, in J-ALEX trial the 36% of patients in each arm had received a previous chemotherapy line

c. I²=66%

d. Low number of events,

e. OS data were not mature. The 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit or appreciable harm. For all these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence by two levels for this outcome

f. The 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit or appreciable harm.

Q13: Should a first line treatment with alectinib vs. crizotinib be used for patients with advanced NSCLC with ALK rearrangements?

POPULATION:	patients with advanced NSCLC with ALK rearrangement
INTERVENTION:	(Q8)a first line treatment with alectinib
COMPARISON:	crizotinib
MAIN OUTCOMES:	PFS; OS; ORR; Time to CNS progression - Peters s. et al.; Time to progression of brain metastasis or death - Hida T. et al; Alanine aminotrasferase increase- grade 3-4; Aspartate aminotrasferase increase - grade 3-4; Nausea - grade 3-4; Toxic deaths;
SETTING:	outpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	Approximately 5% of advanced NSCLC harbor ALK rearrangements. In the randomized phase 3 study PROFILE-1014 (Solomon et al N Engl J Med 2014;371:2167-77. Solomon et al, J Clin Oncol 2018;36:2251-2258). Crizotinib, a first-generation ALK-inhibitor, demonstrated substantial benefit in terms of response rate (74% vs 45%) and PFS (median 10.9 vs

7.0 months; HR 0.45; 0.35-0.60) over standard chemotherapy (cisplatin plus pemetrexed) as first-line treatment for patients with ALK-positive, advanced NSCLC. After a median follow-up duration of approximately months, most patients in the chemotherapy group (144 out of 171, 84%) crossed over to crizotinib. Median OS was not reached with crizotinib and 47.5 months with chemotherapy; hazard ratio for OS was 0.760 (95% CI, 0.548 to 1.053; two-sided P = 0.0978). After crossover adjustment, there was an improvement in OS that favored crizotinib (hazard ratio, 0.346; 95% bootstrap CI, 0.081 to 0.718).

Based on these results, crizotinib was definitively established as the standard of care for ALK-positive, advanced NSCLC. However, patients treated with crizotinib eventually experience disease progression, mainly due to acquired resistance (secondary mutations predominantly in the ALK gene) or CNS relapse (CNS is reported as the primary site of initial treatment failure in up to half patients with ALK-positive NSCLC treated with crizotinib).

New generation ALK-inhibitors such as alectinib potentially overcome these two limitations, thus improving the outcome.

CONFLICT OF INTERESTS:

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>Although crizotinib demonstrated superiority over chemotherapy as first-line treatment for patients with ALK-positive, advanced NSCLC, disease progression invariably occurs, with a median PFS of 10.9 months, as reported in the PROFILE-1014 trial (Solomon et al N Engl J Med 2014;371:2167-77). Alectinib, a new generation ALK-inhibitor, demonstrated clinical activity in crizotinib-resistant patients, including those with CNS metastases. In two phase 2 trials on crizotinib-resistant patients, overall response rate achieved by alectinib was 48-50% (Shaw et al, Lancet Oncol 2016; 17: 234-42. Ou et al, J Clin Oncol 34:661-668). Based on this evidence, alectinib was compared with crizotinib as first-line treatment in two randomized phase 3 trials.</p>	<p>To establish the optimal treatment for patients with ALK-positive, advanced NSCLC is a relevant issue in the clinical practice.</p>

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with crizotinib	Risk with (Q8)a first line treatment with alectinib				
PFS	Study population		HR 0.40 (0.31 to 0.52)	510 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
	68 per 100	37 per 100 (30 to 45)				
OS	Study population		RR 0.99 (0.71 to 1.39)	510 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c,d,e}	
	20 per 100	19 per 100 (14 to 27)				
ORR	Study population		RR 1.15 (1.07 to 1.21)	476 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
	76 per 100	87 per 100 (81 to 92)				
Time to CNS progression - Peters s. et al.	Study population		HR 0.16 (0.10 to 0.27)	303 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,d}	
	45 per 100	9 per 100 (6 to 15)				
Time to progression of brain metastasis or death - Hida T. et al	Study population		HR 0.16 (0.02 to 1.28)	207 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,d}	
	3 per 100	0 per 100 (0 to 4)				
Alanine aminotrasferase increase-grade 3-4	Study population		RR 0.22 (0.10 to 0.45)	510 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
	15 per 100	3 per 100 (1 to 7)				
Aspartate aminotrasferase increase - grade 3-4	Study population		RR 0.43 (0.20 to 0.91)	510 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
	8 per 100	4 per 100 (2 to 7)				
Nausea - grade 3-4	Study population		RR 0.63	510	⊕○○○	

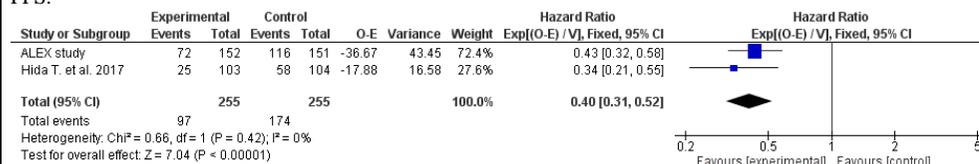
- Trivial
- Small
- Moderate
- Large
- Varies
- Don't know

	2 per 100	1 per 100 (0 to 5)	(0.17 to 2.40)	(2 RCTs)	VERY LOW ^{a,b,f}
Toxic deaths	Study population		RR 0.85 (0.29 to 2.47)	510 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,f}
	3 per 100	2 per 100 (1 to 7)			

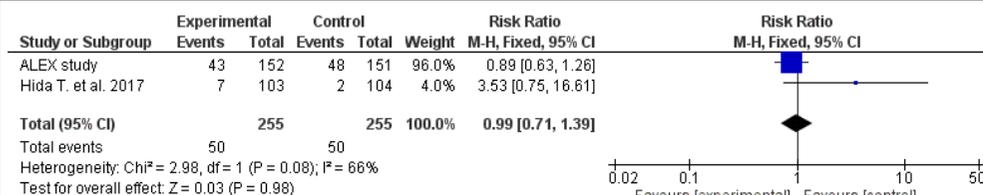
- a. These were two open-label studies. Only the PFS outcome was assessed by an independent central review. The objective responses were assessed by an independent central review only in Hida et al trial. No information about the loss to follow-up in Hida et al. study. In Peters et al study, patients lost to follow-up were 11% in alectinib arm and 18% in crizotinib arm. For this reason we decide to downgrade the quality of evidence for attrition bias.
- b. Different doses of alectinib (600 mg daily in J-ALEX trial, 1200 mg daily in Peters et al trial). Moreover, in J-ALEX trial the 36% of patients in each arm had received a previous chemotherapy line
- c. I2=66%
- d. Low number of events,
- e. OS data were not mature. The 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit it or appreciable harm. For all these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence by two levels for this outcome
- f. The 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit it or appreciable harm.

Forest plot

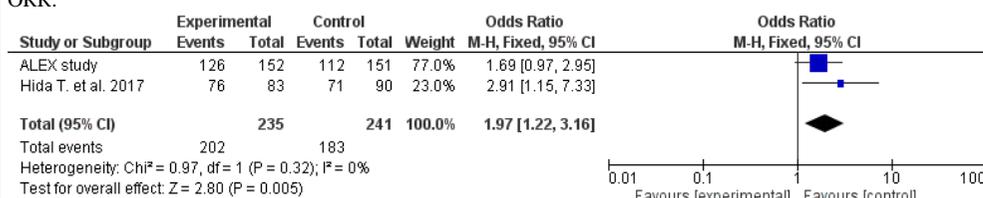
PFS:



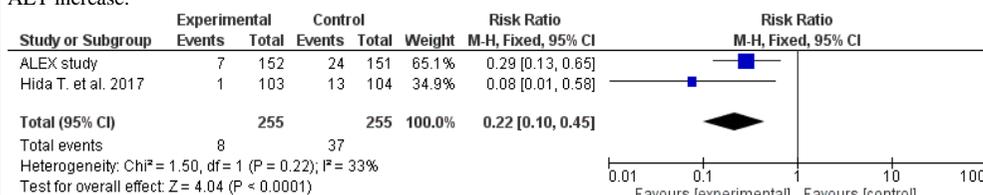
OS:



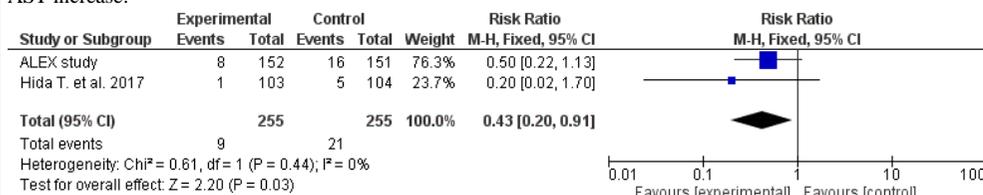
ORR:



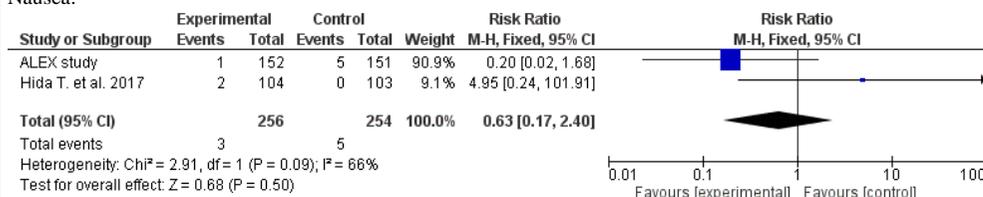
ALT increase:



AST increase:



Nausea:



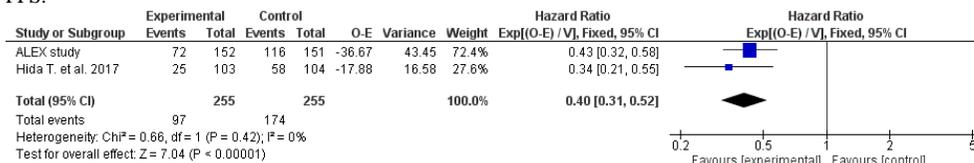
Undesirable Effects							
How substantial are the undesirable anticipated effects?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with crizotinib	Risk with (Q8)a first line treatment with alectinib				
	PFS	Study population		HR 0.40 (0.31 to 0.52)	510 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
		68 per 100	37 per 100 (30 to 45)				
	OS	Study population		RR 0.99 (0.71 to 1.39)	510 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c,d,e}	
		20 per 100	19 per 100 (14 to 27)				
	ORR	Study population		RR 1.15 (1.07 to 1.21)	476 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
	76 per 100	87 per 100 (81 to 92)					
Time to CNS progression - Peters s. et al.	Study population		HR 0.16 (0.10 to 0.27)	303 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,d}		
	45 per 100	9 per 100 (6 to 15)					
Time to progression of brain metastasis or death - Hida T. et al	Study population		HR 0.16 (0.02 to 1.28)	207 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,d}		
	3 per 100	0 per 100 (0 to 4)					
Alanine aminotrasferase increase-grade 3-4	Study population		RR 0.22 (0.10 to 0.45)	510 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}		
	15 per 100	3 per 100 (1 to 7)					

Aspartate aminotrasferase increase - grade 3-4	Study population		RR 0.43 (0.20 to 0.91)	510 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}
	8 per 100	4 per 100 (2 to 7)			
Nausea - grade 3-4	Study population		RR 0.63 (0.17 to 2.40)	510 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,f}
	2 per 100	1 per 100 (0 to 5)			
Toxic deaths	Study population		RR 0.85 (0.29 to 2.47)	510 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,f}
	3 per 100	2 per 100 (1 to 7)			

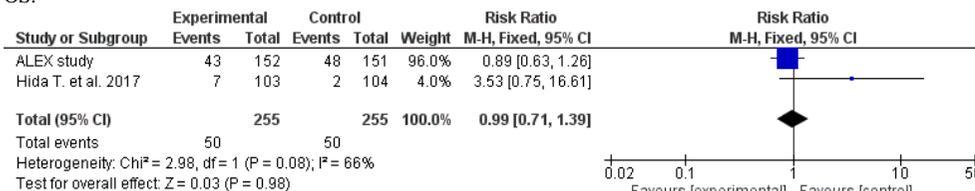
- a. These were two open-label studies. Only the PFS outcome was assessed by an independent central review. The objective responses were assessed by an independent central review only in Hida et al trial. No information about the loss to follow-up in Hida et al. study. In Peters et al study, patients lost to follow-up were 11% in alectinib arm and 18% in crizotinib arm. For this reason we decide to downgrade the quality of evidence for attrition bias.
- b. Different doses of alectinib (600 mg daily in J-ALEX trial, 1200 mg daily in Peters et al trial). Moreover, in J-ALEX trial the 36% of patients in each arm had received a previous chemotherapy line
- c. I2=66%
- d. Low number of events,
- e. OS data were not mature. The 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit it or appreciable harm. For all these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence by two levels for this outcome
- f. The 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit it or appreciable harm.

Forest plot

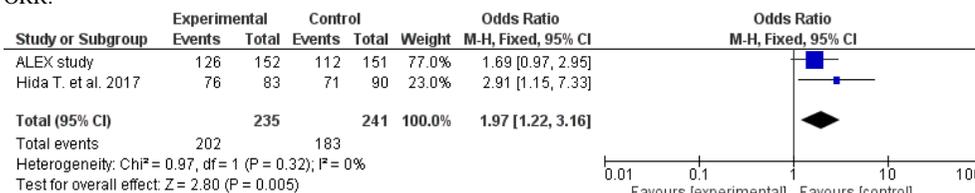
PFS:



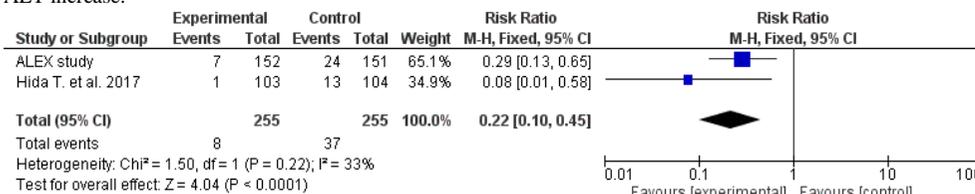
OS:



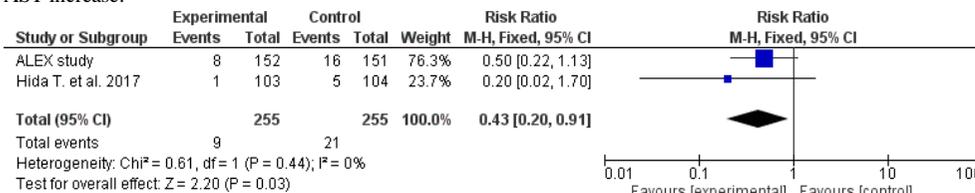
ORR:



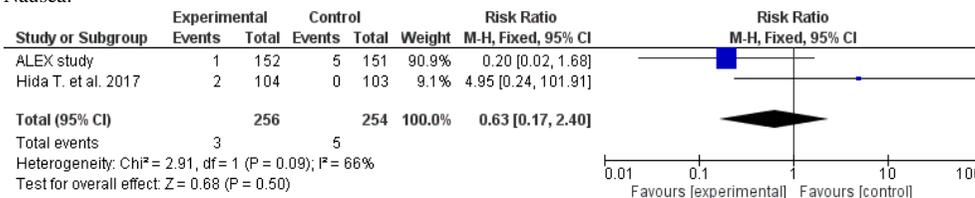
ALT increase:



AST increase:



Nausea:



Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 	There were critical outcome with a very low quality but the overall quality of the evidence was judged MODERATE because all outcome results went to the same directions (favor to intervention arm)	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	no evidence found	The outcomes evaluated by the panel possibly reflects the main issues of patients with no important uncertainty or variability. Particularly, the panelists believe that delaying disease progression (and particularly CNS disease progression that may negatively affect quality of life) with a treatment that has a manageable safety profile, represents a relevant issue.
Balance of effects		

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 	See table of the evidence above.	The balance between desirable and undesirable effects favors the intervention. In fact, Alectinib demonstrated to improve PFS and to delay CNS progression when compared with crizotinib, with a favorable toxicity profile.
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	no evidence found	Alectinib is funded by national health system, it is available in all the oncology units across the nation, and there are no relevant equity issues.
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>no evidence found</p>	<p>Alectinib is considered an acceptable option, given the favorable balance between safety and efficacy.</p>
<p>Feasibility Is the intervention feasible to implement?</p>		
<p>JUDGEMENT</p>	<p>RESEARCH EVIDENCE</p>	<p>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>no evidence found</p>	<p>Alectinib was considered feasible by the Panel.</p>

SUMMARY OF JUDGEMENTS

JUDGEMENT							
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Vari- ies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Vari- ies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Vari- ies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No include d stud- ies
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	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Vari- ies	Don't know

JUDGEMENT							
			ntion or the compar ison				
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

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>
---	--	--	--

CONCLUSIONS

Recommendation

In patients with ALK-rearranged, advanced NSCLC, first-line treatment with Alectinib should be considered as treatment of choice.

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

QUESTION**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

№ of studies	Study design	Risk of bias	Certainty assessment				Other considerations	№ of patients		Effect		Certainty	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision			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%

Q14: Should ceritinib or alectinib vs. chemotherapy be used for patients with advanced NSCLC with ALK rearrangement and progressed after crizotinib therapy?

POPULATION:	patients with advanced NSCLC with ALK rearrangement and progressed after crizotinib therapy
INTERVENTION:	ceritinib or alectinib
COMPARISON:	chemotherapy
MAIN OUTCOMES:	Progression free survival; Overall survival; Objective response rate; Nausea Grade 3; GGT increased - ceritinib ; AE leading to treatment discontinuation;
SETTING:	outpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	Crizotinib has long been considered the standard of care for patients with ALK-positive, NSCLC patients. Despite effectiveness of crizotinib, patients ultimately develop resistance to therapy. More potent, new generation ALK-inhibitors such as alectinib and ceritinib, have been developed to overcome resistance to crizotinib. Both alectinib and ceritinib were compared with standard chemotherapy in phase 3 trials on patients with ALK-positive, advanced NSCLC previously treated with crizotinib.
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Although crizotinib demonstrated superiority over chemotherapy as first-line treatment for patients with ALK-positive, advanced NSCLC, disease progression invariably occurs with a median PFS of 10.9 months, as reported in the PROFILE-1014 trial (Solomon et al N Engl J Med 2014;371:2167-77).</p> <p>Alectinib and ceritinib, two new-generation ALK-inhibitors, demonstrated clinical activity in crizotinib-resistant patients (Shaw et al, Lancet Oncol 2016; 17: 234-42. Ou et al, J Clin Oncol 34:661-668. Shaw et al, N Engl J Med 2014;370:1189-97). Based on this evidence, both alectinib and ceritinib were compared with chemotherapy in two randomized phase 3 trials on patients with ALK-positive, advanced NSCLC previously treated with crizotinib.</p>	<p>Standard first-line treatment for ALK-positive, advanced NSCLC patients should be currently considered alectinib. However, for those patients still receiving first-line crizotinib, to find an effective salvage treatment after crizotinib failure represents a relevant issue.</p>

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with chemotherapy	Risk with (Q9)ceritinib or alectinib				
	Progression free survival	Study population 73 per 100	44 per 100 (36 to 54)	HR 0.45 (0.34 to 0.59)	338 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,c,d}	
	Overall survival	Study population 38 per 100	37 per 100 (28 to 49)	HR 0.98 (0.68 to 1.42)	338 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c,d,e,f}	
	Objective response rate	Study population 6 per 100	40 per 100 (20 to 79)	RR 6.75 (3.42 to 13.32)	338 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c,d,g,h}	
	Nausea Grade 3	Study population 5 per 100	5 per 100 (2 to 12)	RR 0.96 (0.43 to 2.16)	335 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d,g,h,i}	
	GGT increased - ceritinib	Study population 0 per 100	0 per 100 (0 to 0)	RR 42.37 (2.59 to 691.67)	231 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{b,d,g}	
AE leading to	Study population		RR 0.85	291	⊕⊕○○		

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="548 264 730 376">treatment discontinuation</td> <td data-bbox="730 264 891 376">8 per 100</td> <td data-bbox="891 264 1050 376">7 per 100 (3 to 15)</td> <td data-bbox="1050 264 1149 376">(0.37 to 1.94)</td> <td data-bbox="1149 264 1283 376">(2 RCTs)</td> <td data-bbox="1283 264 1592 376">LOW^{b,c,d,g,h}</td> </tr> </table>	treatment discontinuation	8 per 100	7 per 100 (3 to 15)	(0.37 to 1.94)	(2 RCTs)	LOW ^{b,c,d,g,h}	
treatment discontinuation	8 per 100	7 per 100 (3 to 15)	(0.37 to 1.94)	(2 RCTs)	LOW ^{b,c,d,g,h}			
<p>Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>								
<p>JUDGEMENT</p>	<p>RESEARCH EVIDENCE</p>	<p>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</p>						

- a. I2=31%
- b. In Shaw et al study the proportion of asian patients was: 26% in the ceritinib arm and 33% in the chemotherapy arm.
- c. 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%).
- d. 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
- e. OS data were immature
- f. 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
- g. Low number of events
- h. High risk of performance and/or detection bias
- i. I2=89%

- Large
- Moderate
- Small
- Trivial
- Varies
- Don't know

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with 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)				
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)				

a. I2=31%

	<ul style="list-style-type: none"> b. In Shaw et al study the proportion of asian patients was: 26% in the ceritinib arm and 33% in the chemotherapy arm. c. 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%). d. 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 e. OS data were immature f. 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 g. Low number of events h. High risk of performance and/or detection bias i. I²=89% 	
--	---	--

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>For both studies, there was no information about the number of patients lost to follow-up. There were two open label studies but there was an independent review committee that assessed PFS. High risk of performance and detection bias for the safety outcome. In Novello et al study 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 Shaw et al. study 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). Moreover the proportion of asian patients was: 26% in the ceritinib arm and 33% in the chemotherapy arm. In both studies cross-over after progression was permitted and this was considered a bias for the detection of the overall survival. OS data were immature.</p>	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 	no evidence found	The panel believes that there is no important uncertainty or variability about the main outcomes.
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 	See table of evidence above.	The balance between desirable and undesirable effects favors the intervention.
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced 	no evidence found	Both alectinib and ceritinib are funded by

<ul style="list-style-type: none"> ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 		national health system for this indication, and the treatment is available in all oncology centers across the Nation. No equity issues were identified for this topic
---	--	---

Acceptability
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	no evidence found	Both alectinib and ceritinib are considered acceptable options, considered the favorable balance between safety and efficacy. Also, they are oral drugs that are more easily administered compared with intravenous chemotherapy. Moreover, both in the ALUR and ASCEND-5 trials treatment interruptions of the ALK-inhibitor due to reasons other than disease progression were low.

Feasibility
Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	no evidence found	Alectinib and ceritinib were both considered feasible to implement by the Panel.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

PROBLEM	JUDGEMENT						
	No	Probab ly no	Probabl y yes	Yes		V ar ie s	Don 't kno w

JUDGEMENT							
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Variations	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Variations	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	Variations	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Variations	Don't know



JUDGEMENT							
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Variations	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Variations	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>
---	--	--	--

CONCLUSIONS

Recommendation

In patients with ALK-rearranged, advanced NSCLC with disease progression to first-line treatment with crizotinib, alectinib or ceritinib should be considered as treatment of choice.

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

QUESTION

Author(s): IDS

Date: September 2019

Question: (Q6) a first line therapy with crizotinib compared to chemotherapy in patients with advanced NSCLC with ROS1 rearrangements

Setting: inpatients

Bibliography: Shaw AT et al N Engl J Med 2014; 371:1963-71;
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		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	(Q6)a first line therapy with crizotinib	chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Progression free survival - Landi L. et al (METROS)												
1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	14/26 (53.8%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Progression-free survival - Shaw A.T. et al - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Progression-free survival - Mazières J. et al.												
1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^c	not serious	none	17/30 (56.7%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Overall survival - Landi L et al (METROS)												
1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	10/26 (38.5%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

Overall survival - Shaw A.T. et al 2019

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^c	not serious	none	26/53 (49.1%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	------------------	---	---	---	------------------	----------

Overall survival - Mazières J. et al. - not reported

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

Objective response rate - Shaw A.T. et al 2019 (assessed with: RECIST)

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^c	not serious	strong association	36/50 (72.0%)	-	-	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	--------------------	------------------	---	---	---	-------------	----------

Objective response rate - Landi L et al (METROS)

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	strong association	17/26 (65.4%)	-	-	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	--------------------	------------------	---	---	---	-------------	----------

Objective response rate - Mazières J. et al

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^c	not serious	very strong association	24/30 (80.0%)	-	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------------------	------------------	---	---	---	------------------	----------

Quality of life - Landi L. et al. (METROS) - not reported

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

Quality of life - Shaw A.T. et al - not reported

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

Quality of life - Mazières J. et al. - not reported

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

Diarrhea/Nausea/Constipation grade >=3 - Landi L. et al (METROS)

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	2/26 (7.7%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	----------------	---	---	---	------------------	----------

Diarrhea/Nausea/Constipation grade ≥ 3 - Shaw A.T. et al 2019

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^c	not serious	none	1/53 (1.9%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	----------------	---	---	---	------------------	----------

Neutropenia grade ≥ 3 - Landi L. et al. (METROS)

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	1/26 (3.8%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	----------------	---	---	---	------------------	----------

Neutropenia grade ≥ 3 - Shaw A.T. et al 2019

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^c	not serious	none	5/53 (9.4%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	----------------	---	---	---	------------------	----------

Peripheral edema grade ≥ 3 - Landi L. et al. (METROS)

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	1/26 (3.8%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	----------------	---	---	---	------------------	----------

Peripheral edema grade ≥ 3 - Shaw A.T. et al.

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^c	not serious	none	0/50 (0.0%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	----------------	---	---	---	------------------	----------

Toxicity grade ≥ 3 - Mazières J. et al

1	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^c	not serious	none	Authors stated that 2Because of the retrospective nature of our study, we were only able to collect information on grade 4 or 5 toxicities. In our series, no patients experienced a grade 4 or 5 adverse effect. One patient experienced a grade 3 liver toxicity, leading to temporary withdrawal of crizotinib and dose reduction."				⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	--	--	--	--	------------------	----------

CI: Confidence interval

Explanations

a. The quality of these studies was assessed by the NICE checklist. Shaw et al and Landi L. et al studies obtained a score of 8/8 and Maizieres et al. a score of 7/8 because of its retrospective nature. In both studies there was not information about the outcomes stratification

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

c. In Shaw A.T et al most of patients (89%) had received at least one previous line of standard therapy for advanced NSCLC and 42% of patients were Asian. In Mazières J et al. most of patients (80.7%) were stage IV and only one patient did not received a previous chemotherapy line

Q15: Should a first line therapy with crizotinib vs. chemotherapy be used for patients with advanced NSCLC with ROS1 rearrangements?

POPULATION:	patients with advanced NSCLC with ROS1 rearrangements
INTERVENTION:	(Q6)a first line therapy with crizotinib
COMPARISON:	chemotherapy
MAIN OUTCOMES:	Progression free survival - Landi L. et al (METROS); Progression-free survival - Shaw A.T. et al ; Progression-free survival - Mazières J. et al. ; Overall survival - Landi L et al (METROS); Overall survival - Shaw A.T. et al 2019; Overall survival - Mazières J. et al.; Objective response rate - Shaw A.T. et al 2019; Objective response rate - Landi L et al (METROS); Objective response rate - Mazières J. et al ; Quality of life - Landi L. et al. (METROS); Quality of life - Shaw A.T. et al; Quality of life - Mazières J. et al. ; Diarrhea/Nausea/Constipation grade ≥ 3 - Landi L. et al (METROS); Diarrhea/Nausea/Constipation grade ≥ 3 - Shaw A.T. et al 2019; Neutropenia grade ≥ 3 - Landi L. et al. (METROS); Neutropenia grade ≥ 3 - Shaw A.T. et al 2019; Peripheral edema grade ≥ 3 - Landi L. et al. (METROS); Peripheral edema grade ≥ 3 - Shaw A.T. et al.; Toxicity grade ≥ 3 - Mazières J. et al;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	ROS1 rearrangement is present in approximately 1-2% of NSCLC patients, especially in those with adenocarcinoma and light or no smokers. ROS1 is a tyrosine kinase receptor similar from a structural point of view to ALK. For patients with this molecular driver crizotinib has shown strong activity in advanced lines of therapy. Similarly to ALK rearranged NSCLC, the available evidence suggest that crizotinib is superior to chemotherapy in first line of treatment.
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem																						
Is the problem a priority?																						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS																
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>Crizotinib has shown a strong activity (RR 72% with a PFS of 19.3 months) in ROS1 rearranged tumors. In a phase I trial by Shaw and colleagues (Shaw et al. N Engl J Med. 2014 Nov 20;371(21):1963-71; Shaw AT, Riely GJ, Bang JL, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Annals of Oncology 0: 1–6, 2019) in a pretreated population. These data have been confirmed in a multicentric, retrospective evaluation of crizotinib in pretreated ROS1-rearranged NSCLC (Mazieres et al. J Clin Oncol. 2015 Mar 20;33(9):992-9) and three prospective, multicentric phase II clinical trials (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; 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; Landi L, et al. Crizotinib in MET deregulated or ROS1 rearranged pretreated non-small-cell lung cancer (METROS): a phase II, prospective, multicentre, two-arms trial. CCR 2019.). At present, data from a head-to-head randomized trial evaluating crizotinib vs. chemotherapy are not available. However, available data on RR and PFS obtained with crizotinib in this setting favorably compare with those of chemotherapy for advanced NSCLC thus suggesting that crizotinib represents a valuable option for first-line treatment of patients with ROS-1 positive advanced NSCLC.</p>					<p>To establish the optimal treatment for patients with ROS1-positive, advanced NSCLC is a relevant issue in the clinical practice.</p>																
Desirable Effects																						
How substantial are the desirable anticipated effects?																						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with chemotherapy</th> <th>Risk with (Q6)a first line therapy with crizotinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Progression free survival - Landi L. et al (METROS)</td> <td>Study population 0 per 1.000</td> <td>0 per 1.000 (0 to</td> <td>not estimable</td> <td>26 (1 observational study)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{a,b}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	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)	Study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to	not estimable	26 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}		<p>Nello studio prospettico PROFILE 1001 il crizotinib ha ottenuto un ORR del 72%, una PFS mediana di 19.3 mesi e una sopravvivenza globale mediana di 51.4 mesi.</p>				
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)	Study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to	not estimable	26 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}																	

		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 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	26 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
	Objective response rate - Mazières J. et al	Study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	30 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,c}	
	Quality of life - Landi L. et al. (METROS) - not reported	-	-	-	-	-	
	Quality of life - Shaw A.T. et al - not reported	-	-	-	-	-	
	Quality of life - Mazières J. et al. - not reported	-	-	-	-	-	
	Diarrhea/Nausea/Constipation grade >=3 - Landi L. et al (METROS)	Study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	26 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
	Diarrhea/Nausea/Constipation grade >=3 - Shaw A.T. et al 2019	Study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	53 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	
Neutropenia grade >=3 -	Study population		not	26	⊕○○○		

Landi L. et al. (METROS)	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	estimable	(1 observational study)	VERY LOW ^{a,b}	
Neutropenia grade >=3 - Shaw A.T. et al 2019	Study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	53 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	
Peripheral edema grade >=3 - Landi L. et al. (METROS)	Study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	26 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
Peripheral edema grade >=3 - Shaw A.T. et al.	Study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	50 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	
Toxicity grade >=3 - Mazières J. et al	Authors stated that 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		-	(1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	

	<p>crizotinib and dose reduction."</p>					
<p>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</p> <p>b. 76% of the METROS study population received one prior line of therapy</p> <p>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</p>						

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																						
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="width: 25%;">Outcomes</th> <th colspan="2" style="width: 25%;">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="width: 10%;">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="width: 10%;">N_o of participants (studies)</th> <th rowspan="2" style="width: 10%;">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2" style="width: 10%;">Comments</th> </tr> <tr> <th style="width: 12.5%;">Risk with chemotherapy</th> <th style="width: 12.5%;">Risk with (Q6)a first line therapy with crizotinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;">Progression free survival - Landi L. et al (METROS)</td> <td style="vertical-align: top;"> <input type="checkbox"/> study population 0 per 1.000 </td> <td style="vertical-align: top;"> 0 per 1.000 (0 to 0) </td> <td style="vertical-align: top;">not estimable</td> <td style="vertical-align: top;">26 (1 observational study)</td> <td style="vertical-align: top;">⊕○○○ VERY LOW^{a,b}</td> <td rowspan="2" style="vertical-align: top;"> 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%). </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Progression-free survival - Shaw A.T. et al - not reported</td> <td style="vertical-align: top;">-</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N _o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with chemotherapy	Risk with (Q6)a first line therapy with crizotinib	Progression free survival - Landi L. et al (METROS)	<input type="checkbox"/> study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	26 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	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%).	Progression-free survival - Shaw A.T. et al - not reported	-	-	-	-	-	
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N _o of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments														
	Risk with chemotherapy	Risk with (Q6)a first line therapy with crizotinib																						
Progression free survival - Landi L. et al (METROS)	<input type="checkbox"/> study population 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	26 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	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%).																		
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		0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	30 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,c}	
	0 per 1.000						
Quality of life - Landi L. et al. (METROS) - not reported	-	-	-	-	-	-	
Quality of life - Shaw A.T. et al - not reported	-	-	-	-	-	-	
Quality of life - Mazières J. et al. - not reported	-	-	-	-	-	-	
Diarrhea/Nausea/Constipation grade >=3 - Landi L. et al (METROS)	Study population		0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	26 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
	0 per 1.000						
Diarrhea/Nausea/Constipation grade >=3 - Shaw A.T. et al 2019	Study population		0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	53 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	
	0 per 1.000						
Neutropenia grade >=3 - Landi L. et al. (METROS)	Study population		0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	26 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
	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}	

	<p>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</p> <p>b. 76% of the METROS study population received one prior line of therapy</p> <p>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</p>	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>The quality of these studies was assessed by the NICE checklist. Shaw et al trial obtained a score of 8/8 and Maizieres et al. a score of 7/8 because of its retrospective nature. In both studies there was not information about the outcomes stratification.</p> <p>In Shaw A.T et al most of patients (89%) had received at least one previous line of standard therapy for advanced NSCLC and 42% of patients were Asian. In Mazières J et al. most of patients (80.7%) were stage IV and only one patient did not received a previous chemotherapy line</p>	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Important uncertainty or	no evidence found	The outcomes evaluated by the panel possibly reflects the main issues of patients with no important

<p>variability</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 		<p>uncertainty or variability. Particularly, the panelists believe that delaying disease progression with a treatment that has a manageable safety profile with a stronger activity, represents a relevant issue.</p>
<p>Balance of effects</p>		
<p>Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>JUDGEMENT</p>	<p>RESEARCH EVIDENCE</p>	<p>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 		<p>The balance between desirable and undesirable effects favors the intervention. In fact, crizotinib achieved high RR and prolonged PFS that appear to be superior to those obtained by chemotherapy in an indirect comparison, with a favorable toxicity profile.</p>
<p>Equity</p>		
<p>What would be the impact on health equity?</p>		
<p>JUDGEMENT</p>	<p>RESEARCH EVIDENCE</p>	<p>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact 	<p>no evidence found</p>	<p>Crizotinib is funded by national health system, it is available in all the oncology units across the nation, and there are no relevant equity issues.</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	no evidence found	<p>Crizotinib is considered an acceptable option, given the favorable balance between safety and efficacy. In the trial by Shaw et al. (Shaw et al. N Engl J Med. 2014 Nov 20;371(21):1963-71; Shaw AT, Riely GJ, Bang JL, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Annals of Oncology 0: 1–6, 2019) and in the prospective trials there were no serious adverse events or deaths related to the drug in the 5-week period between the cutoff date for safety data and the cutoff date for efficacy data.</p>
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes 	no evidence found	Crizotinib was considered feasible by the Panel.

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varies ○ Don't know 		
--	--	--

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
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	Favors the	Probably	Does not	Probably	Favors the	Varies	Don't

JUDGEMENT							
EFFECTS	compa rison	fav ors the compa rison	favor either the interve ntion or the compa rison	fav ors the interve ntion	interve ntion	ie s	kno w
EQUITY	Reduc ed	Probab ly redu ced	Probab ly no impact	Probabl y increas ed	Increas ed	V ar ie s	Don 't kno w
ACCEPTA BILITY	No	Probab ly no	Probabl y yes	Yes		V ar ie s	Don 't kno w
FEASIBILI TY	No	Probab ly no	Probabl y yes	Yes		V ar ie s	Don 't kno w

TYPE OF RECOMMENDATION

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

CONCLUSIONS

Recommendation

For patients with untreated, ROS1-rearranged, advanced NSCLC, crizotinib should be considered as treatment of choice

Justification

Seppure non vi siano studi di confronto diretto tra crizotinib e chemioterapia nei pazienti con NSCLC avanzato e riarrangiamento di ROS1, ed i dati attualmente disponibili derivino prevalentemente da dati retrospettivi su pazienti già pretrattati con chemioterapia, l'elevata attività ed efficacia dimostrata da crizotinib, insieme al favorevole profilo di tossicità, costituiscono elementi a sostegno dell'impiego di crizotinib in prima linea nel sottogruppo di pazienti con riarrangiamento di ROS1.

Subgroup considerations

Crizotinib had consistent efficacy in all subgroups analyzed.

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

Research priority is to investigate effective treatments after disease progression on crizotinib

QUESTION**Author(s):** MC**Date:** September 2019**Question:** Un trattamento di prima linea con pembrolizumab compared to alla chemioterapia in pazienti affetti da NSCLC metastatico, con espressione di PDL1 \geq 50%, senza mutazione attivante l'EGFR o riarrangiamento di ALK e con buon performance status (0-1)**Setting:** inpatients**Bibliography:** Reck M. et al. N Eng J Med 2016; 375 1823-33

Reck M. et al. Journal of Clinical Oncology vol.37 Issue 7: 537-546

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	un trattamento di prima linea con pembrolizumab	alla chemioterapia	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Overall survival (follow up: median 25.2 months)

1	randomised trials	not serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	none	73/154 (47.4%)	96/151 (63.6%)	HR 0.49 (0.34 to 0.69)	25 fewer per 100 (from 35 fewer to 13 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	----------------------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	--	--------------	----------

Progression free survival (follow up: median 11.2 months)

1	randomised trials	not serious ^{a,c}	not serious	not serious	not serious	none	63/154 (40.9%)	126/151 (83.4%)	HR 0.50 (0.37 to 0.68)	24 fewer per 100 (from 35 fewer to 13 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	----------------------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	-----------------	----------------------------------	--	--------------	----------

Objective response rate (follow up: median 11.2 months)

1	randomised trials	not serious ^{a,c}	not serious	not serious	not serious	none	69/154 (44.8%)	42/151 (27.8%)	RR 1.61 (1.18 to 2.20)	17 more per 100 (from 5 more to 33 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	----------------------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	--	--------------	----------

Any grade 3-5 AEs (follow up: median 25.2 months)

1	randomised trials	serious ^{a,d}	not serious	not serious	not serious	none	48/154 (31.2%)	80/150 (53.3%)	RR 0.58 (0.44 to 0.77)	22 fewer per 100 (from 30 fewer to 12 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	------------------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	----------------	------------------------	--	------------------	----------

Discontinuation rate of any treatment component

1	randomised trials	serious ^{a,d}	not serious	not serious	not serious	none	80/154 (51.9%) ^e	106/151 (70.2%) ^f	RR 0.74 (0.61 to 0.89)	18 fewer per 100 (from 27 fewer to 8 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	------------------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------------------	------------------------------	------------------------	---	------------------	----------

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

Explanations

- 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: 51 disease progression, 17 AE, 6 died, 4 patient withdrawal, 1 physician decision, 1 complete response
- Discontinuation reasons: 69 disease progression, 16 AEs, 9 died, 5 patient withdrawal, 7 physician

Q16: Should a first-line pembrolizumab vs. chemotherapy be used for patients with good performance status (0-1), EGFR-ALK wild-type, advanced NSCLC, and tumor PDL1 ≥ 50%?

POPULATION:	Metastatic NSCLC expressing PD-L1 on at least 50% of tumor cells, with no sensitizing EGFR mutations or ALK translocations and with a good performance status (0-1)
INTERVENTION:	Pembrolizumab monotherapy
COMPARISON:	Platinum-based chemotherapy
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Progression free survival; Objective response rate; Any grade 3-5 AEs; Discontinuation rate of any treatment component
SETTING:	Outpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	The phase Ib KEYNOTE (KN) 001 trial demonstrated the safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy with a prolonged overall survival (OS) benefit in NSCLC

patients [Garon EB et al., JCO 2019]. According to the results of this trial, the PD-L1 cut-off for selecting NSCLC patients eligible for ICI monotherapy in first-line was established at $\geq 50\%$. In this setting, the phase III study KN-024 was designed to compare efficacy and safety of pembrolizumab monotherapy with platinum-based chemotherapy in first-line treatment of NSCLC expressing PD-L1 on at least 50% of tumor cells [Reck M. et al., NEJM 2016].

CONFLICT OF INTERESTS:

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>First-line treatment decisions for advanced NSCLC are based on the presence of genetic aberrations, such as sensitizing mutations of epidermal growth factor receptor (EGFR) and translocations of anaplastic lymphoma kinase (ALK). However, most patients with NSCLC do not harbor these oncogenic drivers, and for these patients, treatment options are limited to cytotoxic chemotherapy. Pembrolizumab is a humanized monoclonal antibody against programmed death 1 (PD-1) that has antitumor activity in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC), with increased activity in tumors that express programmed death ligand 1 (PD-L1). Approximately 23 to 28% of patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) have a high level of programmed death ligand 1 (PD-L1) expression, which is defined as membranous PD-L1 expression on at least 50% of tumor cells, regardless of the staining intensity (i.e., a PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater) [Reck M. et al., NEJM 2016].</p>	<p>To establish the optimal first-line regimen in terms of both efficacy and toxicity for advanced NSCLC patients represents a relevant issue for clinical practice.</p>

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																									
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with alla chemioterapia</th> <th>Risk with un trattamento di prima linea con pembrolizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall survival follow up: median 25.2 months</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.49 (0.34 to 0.69)</td> <td rowspan="2">305 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>64 per 100</td> <td>39 per 100 (29 to 50)</td> </tr> <tr> <td>Progression free survival</td> <td colspan="2">Study population</td> <td>HR 0.50</td> <td>305</td> <td>⊕⊕⊕⊕</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	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	Study population		HR 0.50	305	⊕⊕⊕⊕		<p>Pembrolizumab demonstrated to improve the primary endpoint progression-free survival (PFS), as well as overall survival (OS) and overall response rate (ORR), with a favorable toxicity profile [Reck M. et al., NEJM 2016]. According to the recently presented 3-year follow-up data, the median OS among patients in the</p>
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	Study population		HR 0.50	305	⊕⊕⊕⊕																						

follow up: median 11.2 months	83 per 100	59 per 100 (49 to 71)	(0.37 to 0.68)	(1 RCT)	HIGH ^{a,c}		pembrolizumab arm was 26.3 months vs 14.2 months in the chemotherapy arm. The 36-month OS rate was 43.7% in the pembrolizumab arm vs 24.9% in the chemotherapy arm [Reck M. <i>et al.</i> , WCLC 2019].
Objective response rate follow up: median 11.2 months	Study population		RR 1.61 (1.18 to 2.20)	305 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,c}		
	28 per 100	45 per 100 (33 to 61)					
Any grade 3-5 AEs follow up: median 25.2 months	Study population		RR 0.58 (0.44 to 0.77)	304 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}		
	53 per 100	31 per 100 (23 to 41)					
Discontinuation rate of any treatment component	Study population		RR 0.74 (0.61 to 0.89)	305 (1 RCT) ^{e,f}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}		
	70 per 100 ^e	52 per 100 (43 to 62) ^f					
<p>a. Unclear risk of selection and attrition bias due to the lack of information</p> <p>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</p> <p>c. This was an open label trial, there was a blinded, independent, central radiologic review</p> <p>d. High risk of performance and detection bias</p> <p>e. Discontinuation reasons: 69 disease progression, 16 AEs, 9 died, 5 patient withdrawal, 7 physician decision, 29 completed treatment</p> <p>f. discontinuation reasons: 51 disease progression, 17 AE, 6 died, 4 patient withdrawal, 1 physician decision, 1 complete response</p>							

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ 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 con pembrolizumab					
	Overall survival follow up: median 25.2 months	Study population 64 per 100	39 per 100 (29 to 50)		HR 0.49 (0.34 to 0.69)	305 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b}	
	Progression free survival follow up: median 11.2 months	Study population 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 28 per 100	45 per 100 (33 to 61)		RR 1.61 (1.18 to 2.20)	305 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,c}	
	Any grade 3-5 AEs follow up: median 25.2 months	Study population 53 per 100	31 per 100 (23 to 41)		RR 0.58 (0.44 to 0.77)	304 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}	
	Discontinuation rate of any treatment component	Study population 70 per 100 ^e	52 per 100 (43 to 62) ^f		RR 0.74 (0.61 to 0.89)	305 (1 RCT) ^{e,f}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}	
<p>a. Unclear risk of selection and attrition bias due to the lack of information</p> <p>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</p> <p>c. This was an open label trial, there was a blinded, independent, central radiologic review</p> <p>d. High risk of performance and detection bias</p> <p>e. Discontinuation reasons: 69 disease progression, 16 AEs, 9 died, 5 patient withdrawal, 7 physician decision, 29 completed treatment</p>								

Despite longer mean treatment duration in the pembrolizumab arm (11.1 vs 4.4 months), grade 3–5 treatment-related adverse events were less frequent with pembrolizumab vs chemotherapy (31% vs 53%) [Reck M. et al., WCLC 2019].

	f. discontinuation reasons: 51 disease progression, 17 AE, 6 died, 4 patient withdrawal, 1 physician decision, 1 complete response	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 	The overall quality of the evidence was judged MODERATE based on the high risk of performance and detection bias for the objective response rate and safety outcomes.	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	No evidence found	The outcomes evaluated by the panel possibly reflect the main issues for patients probably without important uncertainty or variability. Particularly, the panelists believe that the improvement in OS, PFS and ORR associated with a manageable safety profile, represents a very relevant issue.
Balance of effects		

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		The balance between desirable and undesirable effects favors the intervention. In fact, pembrolizumab monotherapy demonstrated to significantly improve OS, PFS and ORR with a favorable toxicity profile in the investigated disease setting.
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No evidence found	Considering the equity in drug availability and test performing for PD-L1, although no evidence are available, the panel agrees ' <i>probably no impact</i> '.
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No evidence found	Pembrolizumab monotherapy is considered an acceptable option compared with chemotherapy, given the favorable balance between safety and efficacy.
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No evidence found	Pembrolizumab monotherapy was considered feasible to be implemented in first-line treatment of advanced NSCLC by the Panel.

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
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			

JUDGEMENT							
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

TYPE OF RECOMMENDATION

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

CONCLUSIONS

Recommendation

In patients with EGFR-ALK wild type, advanced NSCLC with tumor PD-L1 expression > 50% and good performance status (0-1), pembrolizumab should be considered as treatment of choice.

Justification

In patients affected by metastatic NSCLC expressing PD-L1 on at least 50% of tumor cells, with no sensitizing EGFR mutations or ALK translocations and with a good performance status (0-1), pembrolizumab demonstrated to improve efficacy and activity, with a favorable toxicity profile, compared with platinum-based chemotherapy.

Subgroup considerations

The benefit with pembrolizumab than with chemotherapy was observed across all subgroups analyzed, although the low number of patients who had never smoked precludes accurate interpretation of the benefit in this population.

Implementation considerations

Considering the lack of data about other EGFR alterations (different from exon 19 deletions and L858R) / drivers (i.e. ROS1) and outcome during pembrolizumab first-line, the Panel has proposed a multicenter retrospective study to implement this research priority.

Monitoring and evaluation

Research priorities

Only patients affected by advanced NSCLC harboring EGFR sensitizing (activating) mutations or ALK translocations were excluded from Keynote 024 trial. Collecting data about other EGFR alterations (different from exon 19 deletions and L858R) / drivers (i.e. ROS1) and outcome during pembrolizumab first-line should be prioritized (implementation considerations).

Author(s): IM

Date: 2014-05-05

Question: Q17: Should maintenance therapy with pemetrexed vs placebo be used for advanced NSCLC ?¹

Settings: advanced NSCLC without disease progression after first line chemotherapy with platinum and pemetrexed

Bibliography: Paz-Ares L, Lacet Oncol 2012;13:247-55 Gridelli C, J Thorac Oncol 2012;7:1713-1721 Paz-Ares L, JCO 2013;31:2895-2902

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Maintenance therapy with pemetrexed	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall Survival (follow-up median 12.5 months; assessed with: not relevant)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	255/359 (71%)	140/180 (77.8%)	HR 0.78 (0.64 to 0.96) ²	9 fewer per 100 (from 1 fewer to 16 fewer)	■■■■ HIGH	CRITICAL ³
Progression free survival (follow-up median 5 months⁴; assessed with: independent radiologist masked to treatment using RECIST 1.0⁵)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	175/359 (48.7%)	62/180 (34.4%)	HR 0.62 (0.49 to 0.79) ⁶	11 fewer per 100 (from 6 fewer to 16 fewer)	■■■■ HIGH	IMPORTANT ³
Objective response rate (follow-up median 24.3 months; assessed with: overall response rate (complete and partial response) RECIST 1.0⁷)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁸	none	9/316 (2.8%)	1/156 (0.64%)	RR 4.44 (0.57 to 34.36) ⁹	2 more per 100 (from 0 fewer to 21 more)	■■■■ HIGH	NOT IMPORTANT ³
Quality of life -EQ-5D (measured with: EQ-5D index score - Cycle 6; range of scores: -0,59-1,0; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹⁰	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹¹	none	98	36	-	SMD 0.04 lower (0.42 lower to 0.34 higher) ¹²	■■■■ LOW	CRITICAL ³
Quality of life -VAS (measured with: VAS - Cycle 6; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹⁰	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹³	none	98	36	-	SMD 0.38 lower (0.76 lower to 0.01 higher) ¹⁴	■■■■ LOW	CRITICAL ³
Severe Toxicity (Non laboratory) (follow-up median 12.5 months; assessed with: N° Patient hospitalized because of drug related adverse events)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	30/359 (8.4%)	6/180 (3.3%)	RR 2.51 (1.06 to 5.91) ⁹	5 more per 100 (from 0 more to 16 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)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 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)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 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)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 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)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 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)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 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 analysis (Paz-Ares Lancet Oncol 2012). PFS results were not updated in the final report (Paz-Ares JCO 2013)

⁵ The primary outcome declared in <http://www.clinicaltrials.gov> is PFS detected by investigators. Taking into account the high proportion of independent evaluation available 88% and the similar results obtained we decided to report the investigator assessed PFS

⁶ Investigator -> pemetrexed median PFS 4,1 mesi (3,2-4,6), placebo 2,8 (2,6-3,1); Independent -> pemetrexed median PFS 3,9 mesi (3- 4,2) , placebo 2,6 (2.2-2.9)

⁷ Assessed by the independent 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 Calculated through 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

QUESTION

Author(s): MC

Date:

Question: Q17: immunotherapy with nivolumab, pembrolizumab or atezolizumab compared to II line chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic NSCLC progressed after a first line chemotherapy

Setting: inpatients

Bibliography: Ramos-Esquivel A. et al. ESMO Open 2017; 2:e000236; Fehrenbacher L. et al. Lancet 2016; 387: 1837-46; Vokes, Annals of Oncology 29: 959-965, 2018; J. von Pawel et al. / European Journal of Cancer 107 (2019) 124e132

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Q10: immunotherapy with nivolumab, pembrolizumab or atezolizumab	II line chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall Survival												
5	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	1044/1686 (61.9%)	1018/1338 (76.1%)	HR 0.71 (0.65 to 0.77)	12 fewer per 100 (from 16 fewer to 9 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression free survival												
4	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	none	1221/1542 (79.2%)	995/1195 (83.3%)	HR 0.85 (0.79 to 0.92)	5 fewer per 100 (from 8 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Overall response rate												
5	randomised trials	serious ^{a,b}	serious ^c	not serious	not serious	none	226/1686 (13.4%)	121/1338 (9.0%)	RR 1.93 (1.12 to 1.73)	8 more per 100 (from 1 more to 7 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Treatment-related AE (grade 3 or 4)												
5	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious ^d	not serious	not serious	none	243/1684 (14.4%)	623/1330 (46.8%)	RR 0.32 (0.28 to 0.36)	32 fewer per 100 (from 34 fewer to 30 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Discontinuation rate												
5	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	none	108/1684 (6.4%)	227/1330 (17.1%)	RR 0.47 (0.38 to 0.59)	9 fewer per 100 (from 11 fewer to 7 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

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

Explanations

- a. Allocation concealment was not clear in two studies (OAK and POPLAR studies)
 b. High risk of performance and detection bias, all studies were open label
 c. I²=61%
 d. Although heterogeneity across study was found (I²=82%), we decided not to downgrade for inconsistency, because heterogeneity is related to magnitude and not to direction of effects

Q18: Should immunotherapy with nivolumab, pembrolizumab or atezolizumab vs. II line chemotherapy be used for patients with locally advanced or metastatic NSCLC progressed after a first line chemotherapy ?

POPULATION:	Patients with locally advanced or metastatic NSCLC progressed after a first line chemotherapy
INTERVENTION:	Immunotherapy with nivolumab, pembrolizumab or atezolizumab
COMPARISON:	Second line chemotherapy
MAIN OUTCOMES:	Overall Survival; Progression free survival; Overall response rate; Treatment-related AE (grade 3 or 4); Discontinuation rate;
SETTING:	Outpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	Chemotherapy has long been the standard of care as second-line treatment for advanced NSCLC. Four phase 3, randomized studies showed a survival advantage for anti-PD- 1/PD-L1 monoclonal antibodies as compared with standard chemotherapy in this setting (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; Borghaei H, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373:1627-1639; Herbst RS, 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- 1550; Rittmeyer A, 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;389:255-265).
CONFLICT OF INTERESTS:	

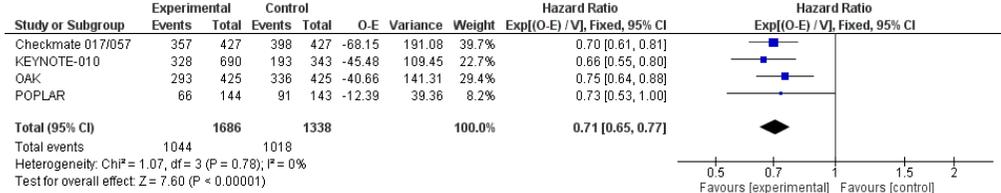
ASSESSMENT

Problem																				
Is the problem a priority?																				
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS														
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Four major randomized trials have evaluated immunotherapy, Checkmate 017 in squamous NSCLC (Brahmer et al. N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):123-35) and Checkmate 057 in non-squamous NSCLC (Borghaei et al. N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1627-39) for nivolumab, Keynote 010 for pembrolizumab (Herbst et al. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50) and OAK for atezolizumab (Rittmeyer et al Lancet. 2017 Jan 21;389(10066):255-265), these last 2 in the whole NSCLC population, versus II line chemotherapy with docetaxel. In the Keynote 010 trial patients were selected according to the expression of PD-L1 >1%, while in the nivolumab and atezolizumab trials patients were unselected for PD-L1 expression. The 4 trials showed similar results with a superiority of immunotherapy vs docetaxel, especially in term of OS. In the immunotherapy arm RR ranged from 20 to 14%, median PFS from 2.3 to 4 months and median OS from 9.2 to 13.8 months. In the docetaxel arm in the 4 trials RR ranged from 9 to 12%, median PFS from 2.8 months to 4.2 months and median OS from 6 to 9.6 months. Taken together these data confirm the treatment with nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab as the standard of care in second line treatment. Ad una recente pooled analysis a cinque anni degli studi Checkmate 017 e 057: nivolumab si è confermato superiore a docetaxel nella popolazione congiunta (OS mediana 11.1 verso 8.1 mesi; HR 0.68, IC 95% 0.59-0.78). Il tasso di OS a cinque anni era del 13.4% con nivolumab verso 2.6% con docetaxel. Il buon profilo di tollerabilità di nivolumab è stato confermato (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. WCLC 2019).</p>					<p>To establish the optimal treatment for patients with advanced NSCLC progressed after a first chemotherapy regimen is a relevant issue in the clinical practice.</p>														
Desirable Effects																				
How substantial are the desirable anticipated effects?																				
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS														
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">N^o of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with II line chemotherapy</th> <th>Risk with Q10: immunotherapy with nivolumab, pembrolizumab or atezolizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall Survival</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.71 (0.65 to 0.77)</td> <td rowspan="2">3024 (5 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>76 per 100</td> <td>64 per 100</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with 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	<p>Tutti quattro gli studi hanno dimostrato un consistente vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza globale. In termini di PFS gli studi Checkmate 017 e Keynote 010 hanno dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in PFS (HR 0.62 e 0.59 rispettivamente) mentre gli studi Checkmate 057 e OAK non hanno dimostrato un vantaggio statisticamente significativo (HR 0.92 e 0.63 rispettivamente). In termini di ORR solo lo studio OAK non ha dimostrato un vantaggio mentre tutti gli altri tre studi hanno confermato la superiorità dell'immunoterapia rispetto al docetaxel.</p>
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o 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																		

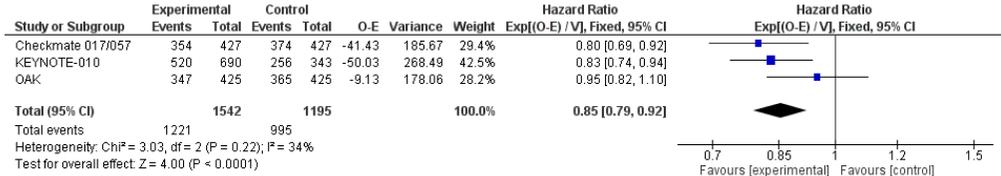
		(61 to 67)				
Progression free survival	Study population		HR 0.85 (0.79 to 0.92)	2737 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
	83 per 100	78 per 100 (76 to 81)				
Overall response rate	Study population		RR 1.93 (1.12 to 1.73)	3024 (5 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c}	
	9 per 100	17 per 100 (10 to 16)				
Treatment-related 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)				
<p>a. Allocation concealment was not clear in two studies (OAK and POPLAR studies)</p> <p>b. High risk of performance and detection bias, all studies were open label</p> <p>c. I²=61%</p> <p>d. Although heterogeneity across study was found (I²=82%), we decided not to downgrade for inconsistency, because heterogeneity is related to magnitude and not to direction of effects</p>						



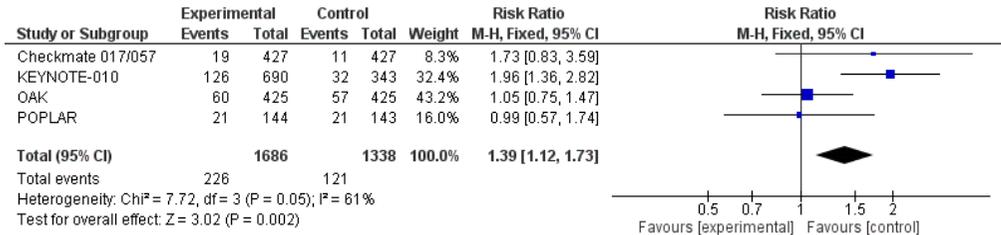
Overall survival



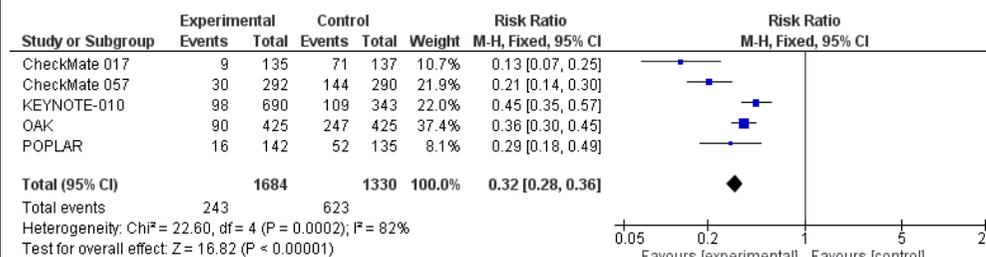
progression free survival



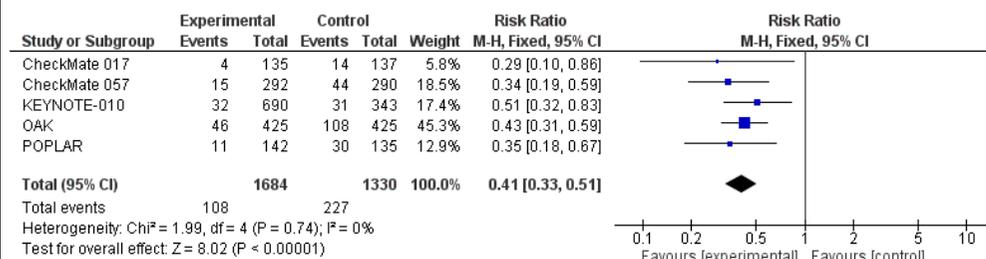
Objective response rate



treatment related AEs



Discontinuation rate

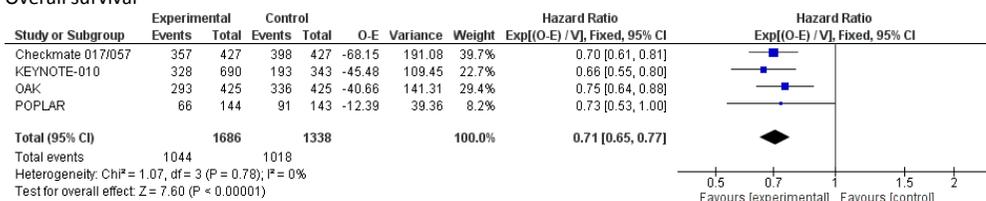


Undesirable Effects

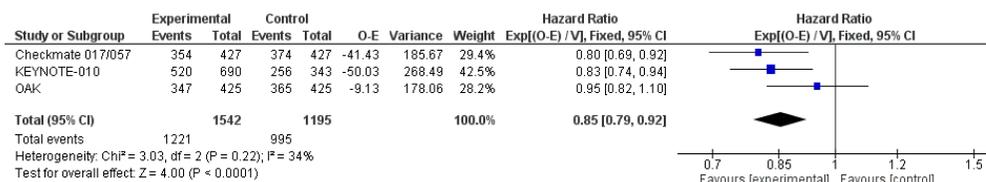
How substantial are the undesirable anticipated effects?								
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	<p>Tutti quattro gli studi randomizzati hanno dimostrato la migliore tollerabilità dell'immunoterapia rispetto al docetaxel</p> <p>Gli eventi avversi selezionati di qualsiasi grado correlati al trattamento più frequentemente osservati sono stati: rash, prurito, eritema, diarrea, ipotiroidismo, incremento delle ALT e delle AST, reazioni infusionali e polmonite.</p>	
		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)						
<p>a. Allocation concealment was not clear in two studies (OAK and POPLAR studies)</p>								

- b. High risk of performance and detection bias, all studies were open label
- c. I²=61%
- d. Although heterogeneity across study was found (I²=82%), we decided not to downgrade for inconsistency, because heterogeneity is related to magnitude and not to direction of effects

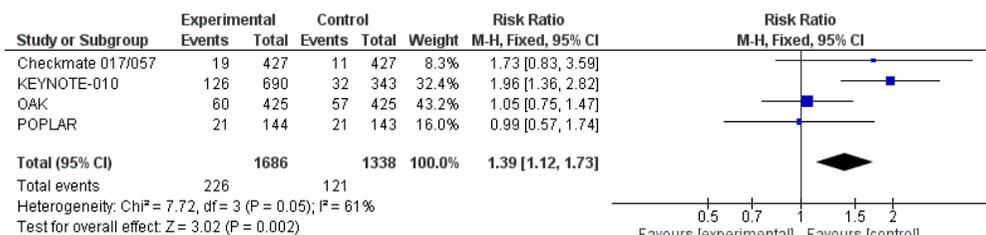
Overall survival



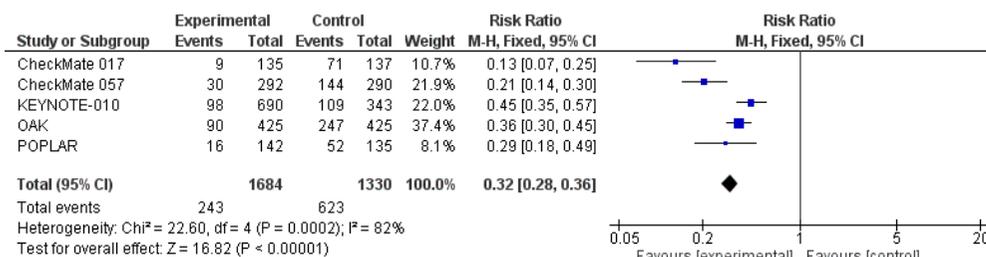
progression free survival



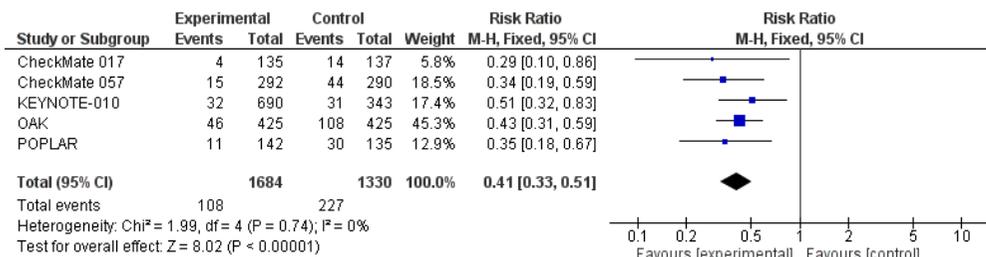
Objective response rate



treatment related AEs



Discontinuation rate



Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	<p>Even if objective response rate was judged as of low certainty of evidence, the overall quality of evidence was judged as MODERATE, considering only high risk of performance and detection bias.</p> <p>Objective response rate has the same direction and magnitude of effect of more critical outcomes (overall and progression free survival)</p>	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	no evidence found	<p>The outcomes evaluated by the panel possibly reflect the main issues for patients without important uncertainty or variability. Particularly, the panelists believe that the improvement in OS associated with a manageable safety profile, represents a very relevant issue</p>
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		The balance between desirable and undesirable effects favors the intervention. In fact, immunotherapy demonstrated to significantly improve OS, with a favorable toxicity profile.
<h3>Equity</h3> <p>What would be the impact on health equity?</p>		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No evidence found	Nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab are funded by national health system and there are no relevant equity issues.
<h3>Acceptability</h3> <p>Is the intervention acceptable to key stakeholders?</p>		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No evidence found	Nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab show a strong activity in term of improvement of OS with a well manageable safety profile.
<h3>Feasibility</h3> <p>Is the intervention feasible to implement?</p>		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>No evidence found</p>	<p>Nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab were considered feasible by the Panel.</p>
---	--------------------------	---

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
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			

JUDGEMENT							
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

TYPE OF RECOMMENDATION

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

CONCLUSIONS

Recommendation

In patients with locally advanced or metastatic NSCLC who progressed after a first line chemotherapy, immunotherapy with nivolumab, pembrolizumab or atezolizumab, should be considered as treatment of choice

Justification

In patients with advanced NSCLC nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab have shown an improvement of OS compared with docetaxel, with a more favorable safety profile.

Subgroup considerations

The activity of these drugs is confirmed in all subgroups except in EGFR mutant and non-smoker patients in which the activity of immunotherapy seems to be limited. However, these subgroups were represent by a small number of patients and further evaluations are ongoing or still have to be performed. Although the benefit was observed in all PD-L1 expression subgroups, in most trials the efficacy of anti-PD-1/PD- L1 antibodies is more relevant for patients with high PD-L1 expression than for those with low PD-L1 expression.

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

Further studies on treatment duration and the efficacy of immunotherapy rechallenge should be encouraged.

QUESTION**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							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No 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 ⁱ	not serious ^k	not serious	not serious	not serious	none	Authors stated that "The rate of compliance with the quality-of-life assessment was 93.7% at baseline but decreased to 46.3% at 9 months. From baseline to month 9, there was no statistically or clinically significant difference in global health status between the study groups (P = 0.10)"				⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	--------------------------------	--------------------------	-------------	-------------	-------------	------	--	--	--	--	--------------	----------

Impaired Cognitive Function (neurologica damage) - not reported

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

Any grade 3-5 AEs - not reported

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

Fatigue and lethargy (any grade)

2	observational studies ^l	not serious	not serious	not serious	serious ^m	none	52/386 (13.5%)	16/570 (2.8%)	RR 4.92 (2.86 to 8.44)	110 more per 1.000 (from 52 more to 209 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
---	------------------------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-------------------	------------------	----------------------------------	---	------------------	-----------

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

Explanations

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 et al. all patients were 70 years or older. Salama et al presented a secondary analysis of the CALGB 30504 study, included patients received placebo or sunitinib
- f. 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
- 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

Q23: Should prophylactic cranial irradiation (PCI) vs. observation be used for patients with extensive-stage SCLC who had radiological response to chemotherapy ?

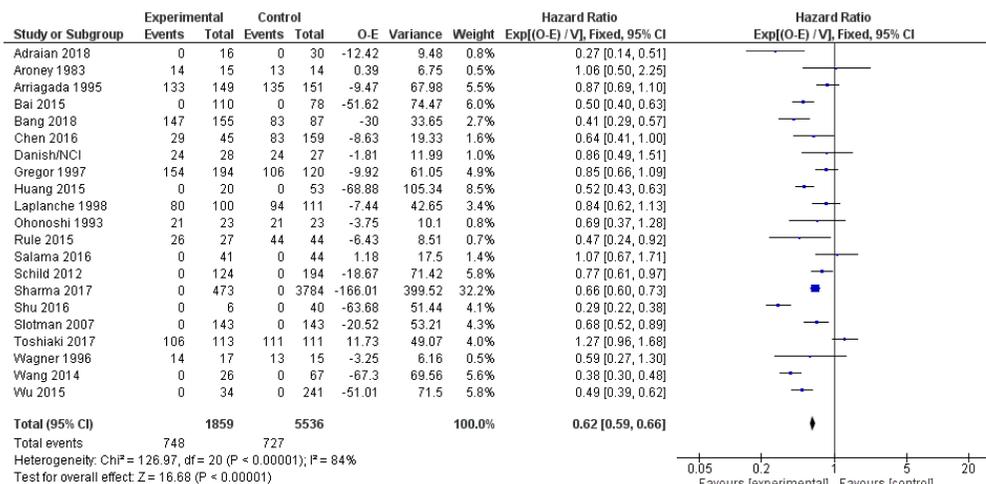
POPULATION:	pazienti affetti da SCLC con malattia estesa in risposta dopo chemioterapia
INTERVENTION:	l'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI)
COMPARISON:	nessuna irradiazione
MAIN OUTCOMES:	Brain metastases free survival; Overall survival; Progression free survival; Quality of life; Impaired Cognitive Function (neurologica damage); Any grade 3-5 AEs; Fatigue and lethargy (any grade);
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

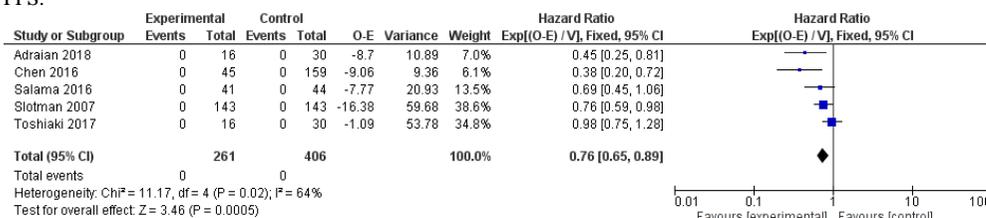
Problem																															
Is the problem a priority?																															
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS																									
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Small cell lung cancer (SCLC) accounts for 13% to 20% of lung cancer, and 60% to 70% of SCLC patients have extensive disease at the time of initial diagnosis [1, 2]. Platinum-based chemotherapy is one of the main treatments for extensive-stage SCLC [2]. The prognosis is poor, with a median survival of less than 1 year [3]. The propensity of brain metastasis (BM) is one major difference between SCLC and other lung cancers. About 10% of SCLC patients experience BM at diagnosis and it rises to 50% or even higher after 2-year survival [4]. It is demonstrated that there is a positive role of prophylactic cranial irradiation (PCI) on survival in resected [5] and limited-stage SCLC patients [6]. Whether PCI should be used for extensive-stage SCLC is still in debate.</p> <p>Ge et al. Radiation Oncology (2018) 13:155</p>																														
Desirable Effects																															
How substantial are the desirable anticipated effects?																															
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS																									
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects^a (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">N_o of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with nessuna irradiazione</th> <th>Risk with l'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Brain metastases free survival - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Overall survival</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.62 (0.59 to 0.66)</td> <td rowspan="2">7395 (21 observational studies)^{a,b}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW^{c,d,e,f}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>12 per 100^b</td> <td>7 per 100 (7 to 8)^b</td> </tr> </tbody> </table>					Outcomes	Anticipated absolute effects ^a (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N _o 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	
Outcomes	Anticipated absolute effects ^a (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N _o 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																													

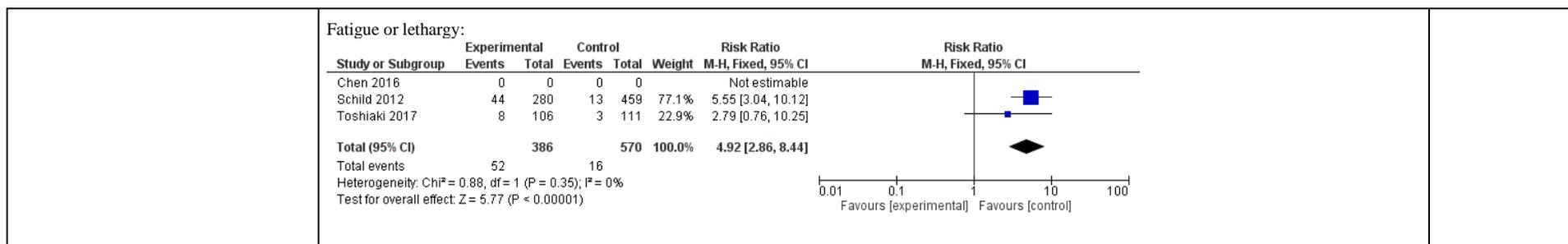
	Progression free survival	Study population		HR 0.76 (0.65 to 0.89)	667 (5 observational studies) ^g	⊕○○○ VERY LOW ^{c,h,i}	
		0 per 100	NaN per 100 (NaN to NaN)				
	Quality of life	Authors stated that "The rate of compliance with the quality-of-life assessment was 93.7% at baseline but decreased to 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	
	Impaired Cognitive Function (neurological 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)					
<p>a. There was 9 RCT and 12 observational studies</p> <p>b. This is not the total number of events, Ge 2018 et al. did not showed the number of events but only the overall number of patients</p> <p>c. Patients included in the Prophylactic Cranial irradiation overview collaborative group had achieved a complete response after induction treatment. In Rule et al. all patients were 70 years or older. Salama et al presented a secondary analysis of the CALGB 30504 study, included patients received placebo or sunitinib</p> <p>d. I²=84%</p> <p>e. In 13 out of 21 studies, the number of events were not showed</p> <p>f. The quality of the observational included studies was assessed according to the Newcastle-Ottawa scale. Studies was considerate as moderate or high quality, the reasons for downgrade the quality were selection and outcome bias. The quality of the included RCTs was assessed according to the Cochrane Handbook 5.1. Studies had, in general, a low risk of bias</p> <p>g. There was 2 RCT and 3 observational studies</p> <p>h. I²=64%</p> <p>i. The number of events were not showed in all included studies</p> <p>j. Slotman et al 2007</p> <p>k. Unclear risk of bias due to the lack of information</p> <p>l. There were 1 RCT and 1 observational study</p> <p>m. Low number of events</p>							

Forest plot:
OS:



PFS:





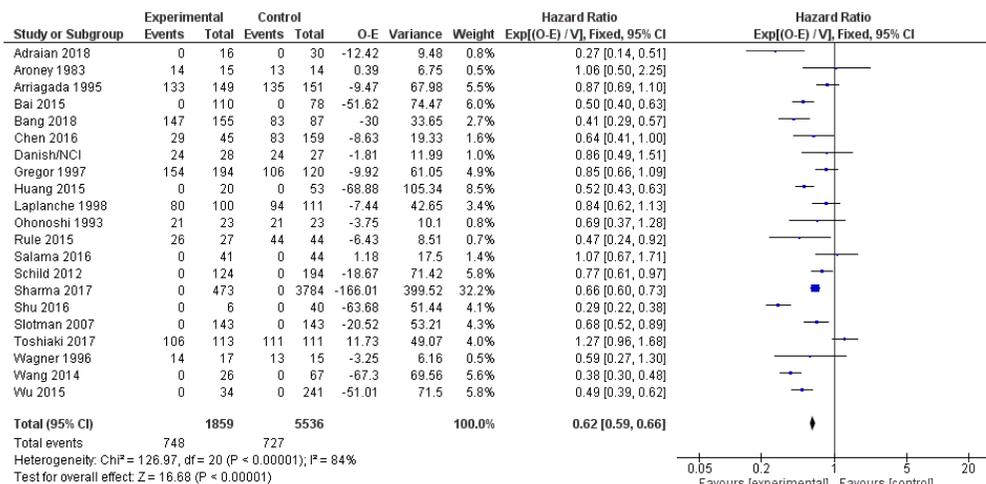
Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

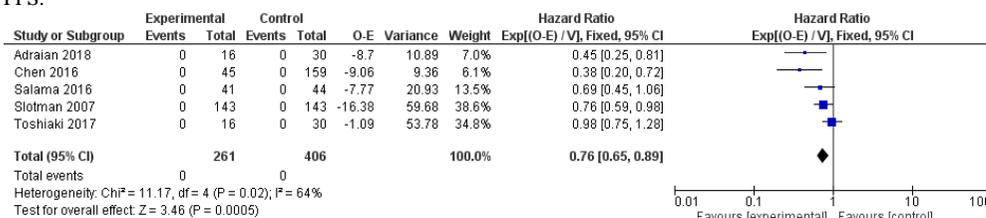
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																									
<ul style="list-style-type: none"> ● Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects^a (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with nessuna irradiazione</th> <th>Risk with l'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Brain metastases free survival - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Overall survival</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.62 (0.59 to 0.66)</td> <td rowspan="2">7395 (21 observational studies)^{a,b}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW^{c,d,e,f}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>12 per 100^b</td> <td>7 per 100 (7 to 8)^b</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Progression free survival</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.76 (0.65 to 0.89)</td> <td rowspan="2">667 (5 observational studies)^g</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW^{c,h,i}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>0 per 100</td> <td>NaN per 100 (NaN to NaN)</td> </tr> <tr> <td>Quality of life</td> <td colspan="2">Authors stated that "The rate of compliance with the quality-of-life assessment was 93.7% at baseline but decreased to 46.3% at 9 months. From baseline to month 9, there was no statistically or clinically significant difference in global health status between the study groups (P = 0.10)"</td> <td>-</td> <td>(1 RCT)^j</td> <td>⊕⊕⊕⊕ HIGH^k</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects ^a (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		
	Outcomes		Anticipated absolute effects ^a (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																																						

Impaired Cognitive Function (neurological damage) - not reported	-	-	-	-	-	
Any grade 3-5 AEs - not reported	-	-	-	-	-	
Fatigue and lethargy (any grade)	Study population		RR 4.92	956	⊕○○○	
	28 per 1.000	138 per 1.000 (80 to 237)	(2.86 to 8.44)	(2 observational studies) ¹	VERY LOW ^m	
<p>a. There was 9 RCT and 12 observational studies</p> <p>b. This is not the total number of events, Ge 2018 et al. did not showed the number of events but only the overall number of patients</p> <p>c. Patients included in the Prophylactic Cranial irradiation overview collaborative group had achieved a complete response after induction treatment. In Rule et al. all patients were 70 years or older. Salama et al presented a secondary analysis of the CALGB 30504 study, included patients received placebo or sunitinib</p> <p>d. I²=84%</p> <p>e. In 13 out of 21 studies, the number of events were not showed</p> <p>f. The quality of the observational included studies was assessed according to the Newcastle-Ottawa scale. Studies was considerate as moderate or high quality, the reasons for downgrade the quality were selection and outcome bias. The quality of the included RCTs was assessed according to the Cochrane Handbook 5.1. Studies had, in general, a low risk of bias</p> <p>g. There was 2 RCT and 3 observational studies</p> <p>h. I²=64%</p> <p>i. The number of events were not showed in all included studies</p> <p>j. Slotman et al 2007</p> <p>k. Unclear risk of bias due to the lack of information</p> <p>l. There were 1 RCT and 1 observational study</p> <p>m. Low number of events</p>						

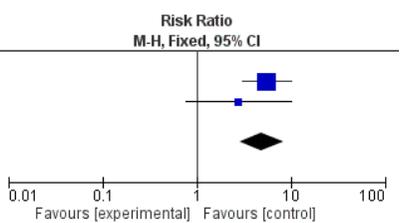
Forest plot:
OS:



PFS:



Fatigue or lethargy:		Experimental		Control		Risk Ratio		Risk Ratio	
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI		
Chen 2016	0	0	0	0		Not estimable			
Schild 2012	44	280	13	459	77.1%	5.55 [3.04, 10.12]			
Toshiaki 2017	8	106	3	111	22.9%	2.79 [0.76, 10.25]			
Total (95% CI)		386		570	100.0%	4.92 [2.86, 8.44]			
Total events	52		16						
Heterogeneity: Chi ² = 0.88, df = 1 (P = 0.35); I ² = 0%									
Test for overall effect: Z = 5.77 (P < 0.00001)									



Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	The overall quality of the evidence was judged very low due to risk of bias, inconsistency and indirectness limitations	

Values

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No 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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No evidence found	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No evidence found	

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	No evidence found	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	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 uncertainly or	Possibly important uncertain	Probably no important uncertain	No important uncertainly or			

JUDGEMENT							
	variability	ainty or variability	inty or variability	variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Variations	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Variations	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Variations	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Variations	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

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

CONCLUSIONS

Recommendation

In patients with extensive stage SCLC with radiological response to chemotherapy, prophylactic cranial irradiation (PCI) could be considered as treatment option

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities



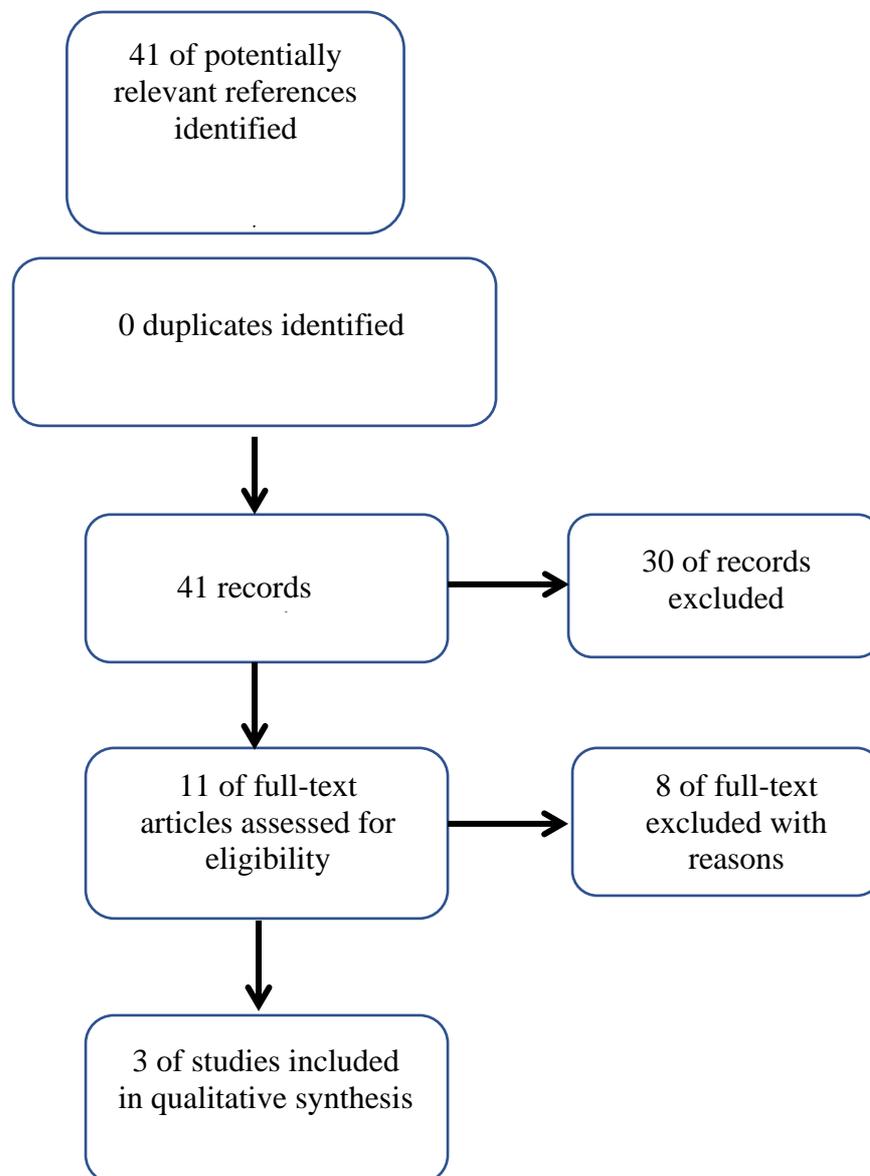
Appendice 2: Strategie di ricerca e Flow di selezione degli studi



Q1: Nel paziente con NSCLC potenzialmente operabile la stadiazione del mediastino dovrebbe essere eseguita con eco-endoscopia o mediastinoscopia?

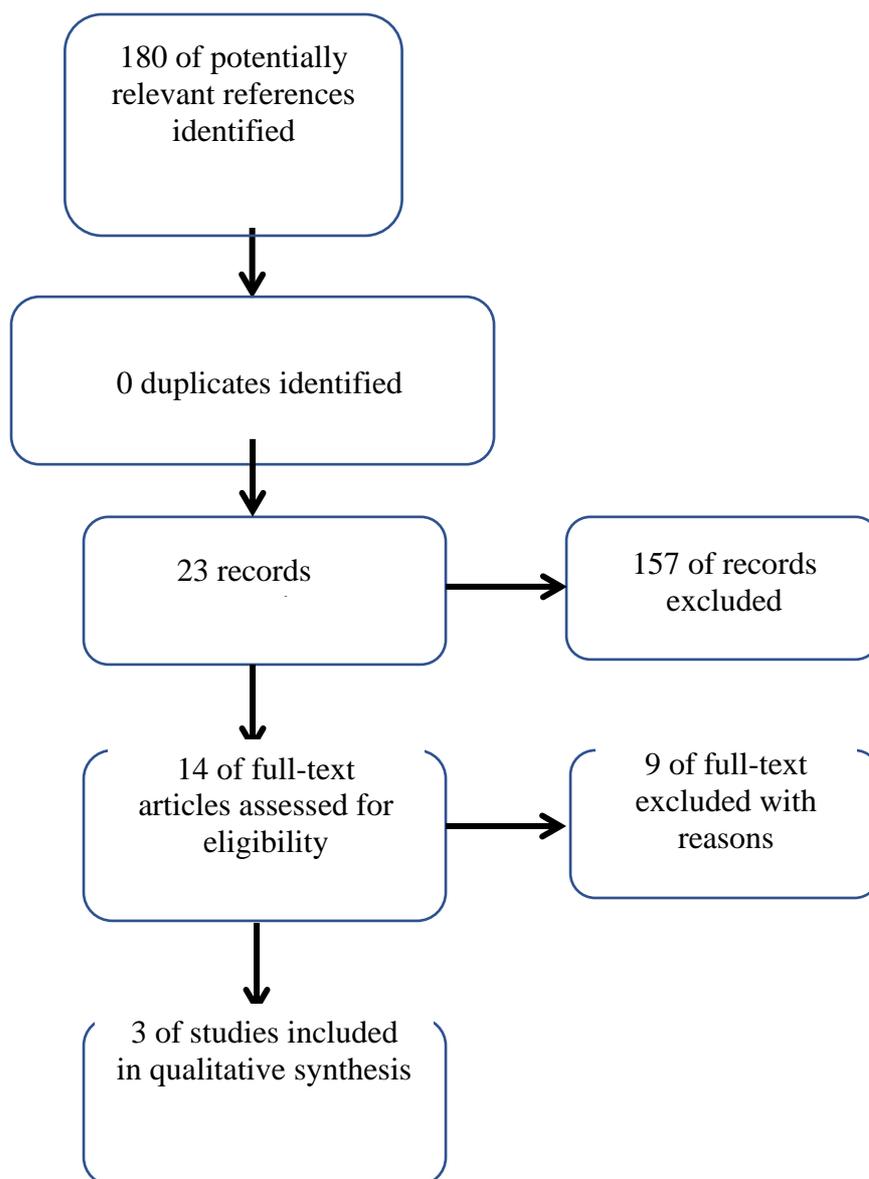
("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] AND "Neoplasm Staging"[Mesh]) AND ("Mediastinoscopy"[Mesh] OR "Mediastinoscopes"[Mesh]) OR ("Ultrasonography"[Mesh] AND "Bronchoscopy"[Mesh])) AND ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) AND ("2009/07/18"[PDAT] : "2019/07/15"[PDAT]) AND ("2009/07/18"[PDAT] : "2019/07/15"[PDAT])

Flow chart



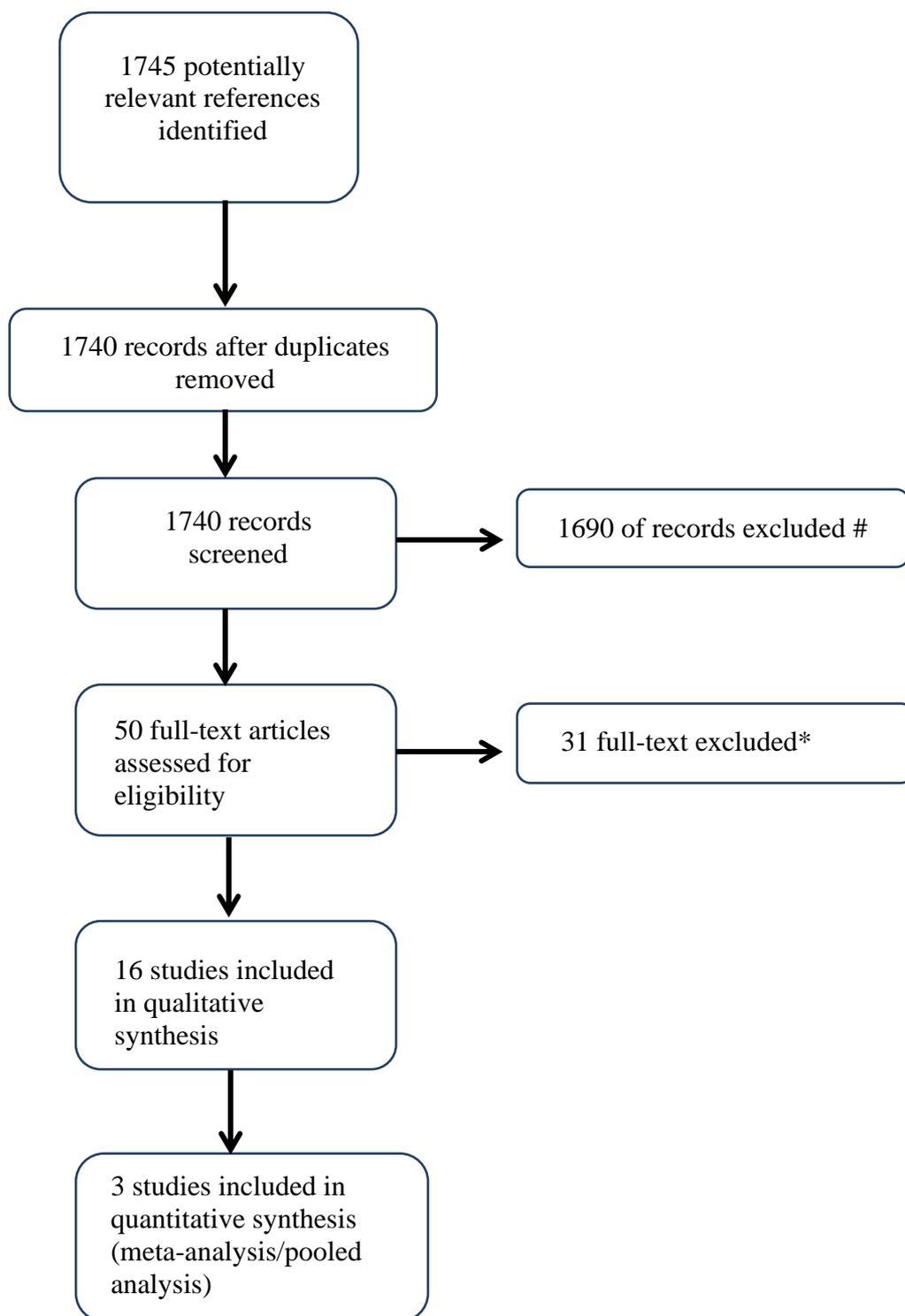
Q2: Nei pazienti con NSCLC in stadio clinico I la lobectomia dovrebbe essere eseguita con approccio mini-invasivo (VATS o robotico) o toracotomico?

"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/surgery"[Mesh] AND ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) AND ("2009/07/18"[PDAT] : "2019/07/15"[PDAT]) AND ("2009/07/18"[PDAT] : "2019/07/15"[PDAT])



Q3: Nei pazienti con NSCLC radicalmente operato una chemioterapia adiuvante con combinazioni a base di cisplatino è raccomandata?

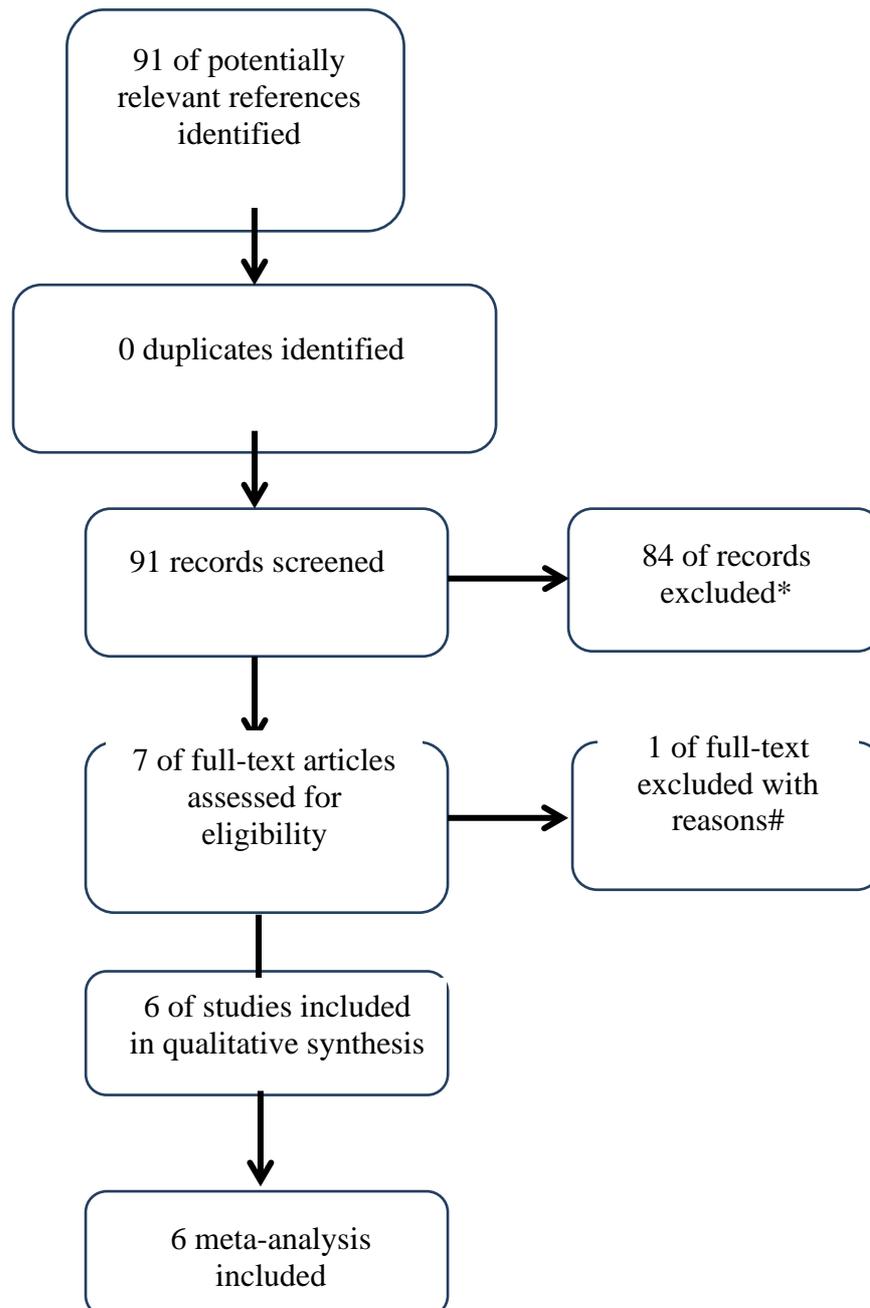
((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Majr] AND "Chemotherapy, Adjuvant"[Majr])) OR
(((((((lung cancer*[Title/Abstract] OR lung tumor*[Title/Abstract] OR lung
tumour*[Title/Abstract] OR lung neoplasm*[Title/Abstract] OR lung carcinoma*[Title/Abstract]
OR non-small cell lung cancer*[Title/Abstract] OR non small cell lung cancer*[Title/Abstract]
OR NSCLC*[Title/Abstract]) AND adjuvant chemotherapy*[Title/Abstract]))



no RCT, narrative reviews, wrong population, wrong treatment setting, biomarker exploratory studies * randomized trials already included in metanalyses, biomarkers exploratory studies

Q4: Nei pazienti con NSCLC in stadio I-II radicalmente operato una radioterapia post-operatoria è raccomandata?

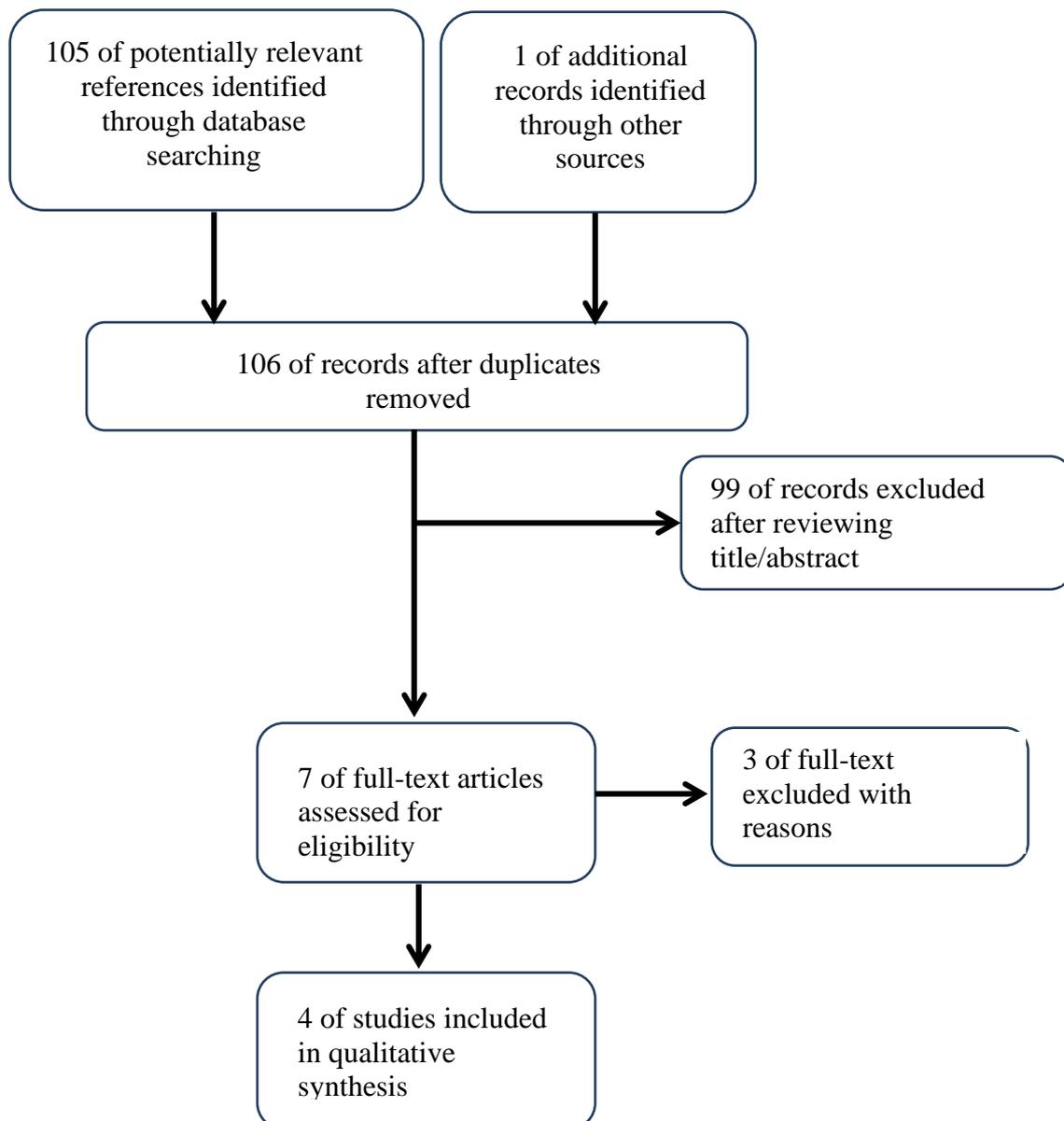
((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/radiotherapy"[Majr:noexp] AND "Radiotherapy, Adjuvant"[Mesh]) AND ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type])) OR (("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/radiotherapy"[Majr:noexp] AND "Radiotherapy, Adjuvant"[Mesh]) AND ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh])) OR (("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/radiotherapy"[Majr:noexp] AND "Radiotherapy, Adjuvant"[Mesh]) AND ("Review"[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh]))



*48 records excluded by title because of non-English language or other than stage I-II NSCLC and 37 records excluded after abstract revision because expert opinion or narrative reviews
Randomized trial included in meta-analysis

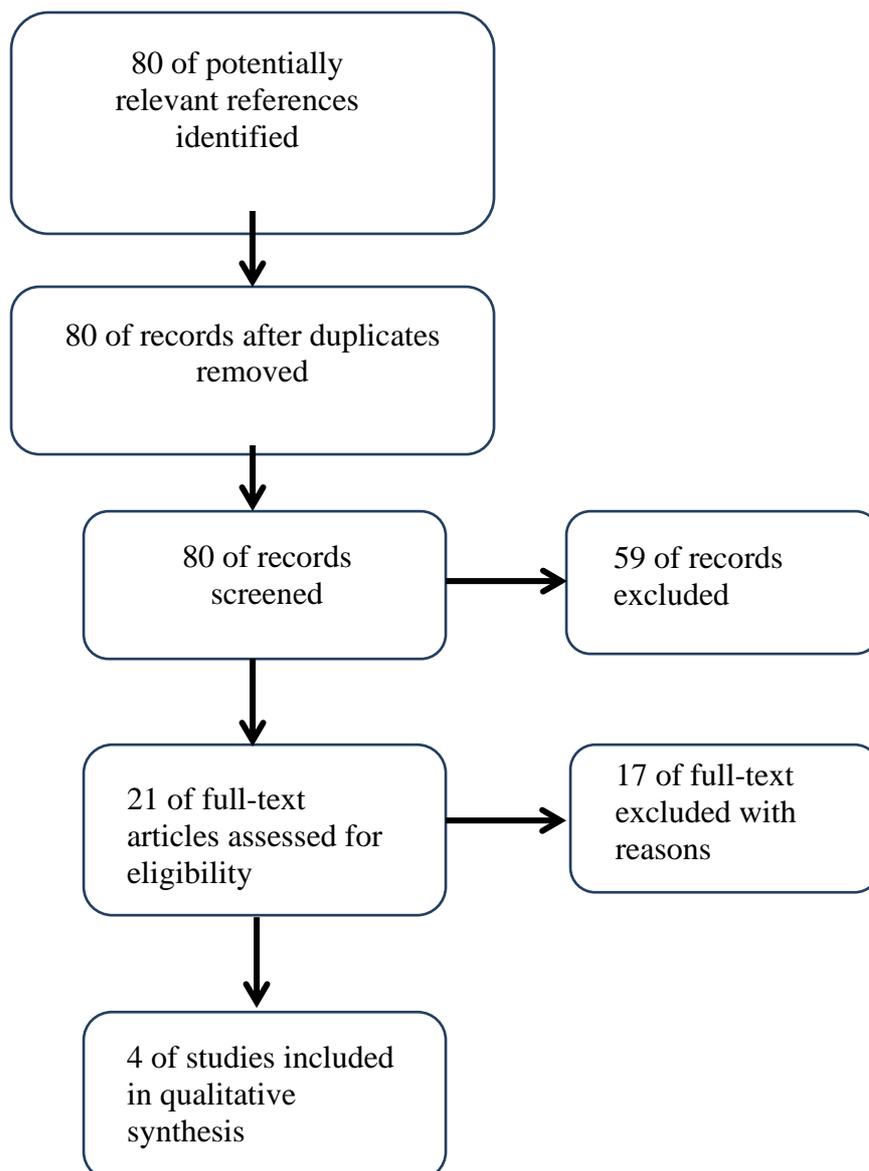
Q5: Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC un trattamento concomitante di chemo-radioterapia a dosi radicali è raccomandato (rispetto alla sequenziale?)

(("carcinoma, non-small-cell lung"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "non-small-cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields]) OR "non-small-cell lung carcinoma"[All Fields] OR "nsccl"[All Fields]) AND stage[All Fields] AND IIIA[All Fields] AND ("chemoradiotherapy"[MeSH Terms] OR "chemoradiotherapy"[All Fields] OR ("concomitant"[All Fields] AND "radiochemotherapy"[All Fields]) OR "concomitant radiochemotherapy"[All Fields])) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])



Q6: Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC, esiste un regime chemioterapico raccomandato da eseguire in associazione alla radioterapia?

(((((stage) AND III) AND carcinoma, non small cell lung[MeSH Terms]) AND NSCLC[Title/Abstract]) AND non-small cell lung cancer[Title/Abstract]) AND concurrent[Title] OR concomitant[Title]) OR consolidation [Title]) AND phase III[Title]



Q7: 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?

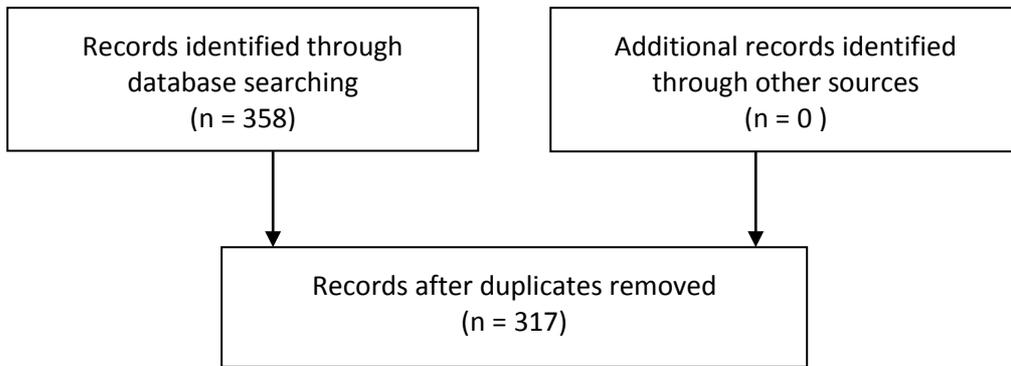
Q8: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni attivanti classiche del gene *EGFR* (Ex19dels, L858R), il trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasi di EGFR gefitinib, erlotinib o afatinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

((((((("grade III" OR "stage III" OR advanced OR "advanced disease"))))) AND (((("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 (((("Receptor, Epidermal Growth Factor"[Mesh]) OR ("protein kinase inhibitor"[Title/Abstract] OR "tyrosine kinase"[Title/Abstract] OR TKI[Title/Abstract] OR erlotinib[Title/Abstract] OR tarceva[Title/Abstract] OR gefitinib[Title/Abstract] OR tarceva[Title/Abstract] OR osimertinib[Title/Abstract] OR gilotrif[Title/Abstract]))) OR ("Epidermal Growth Factor Receptor"[Title/Abstract] OR "EGF Receptor"[Title/Abstract] OR "EGFR mutated"[Title/Abstract] OR EGFR inhibitors[Title/Abstract] OR EGFR[Title/Abstract] OR (((("Erlotinib Hydrochloride"[Mesh]) OR "gefitinib" [Supplementary Concept])

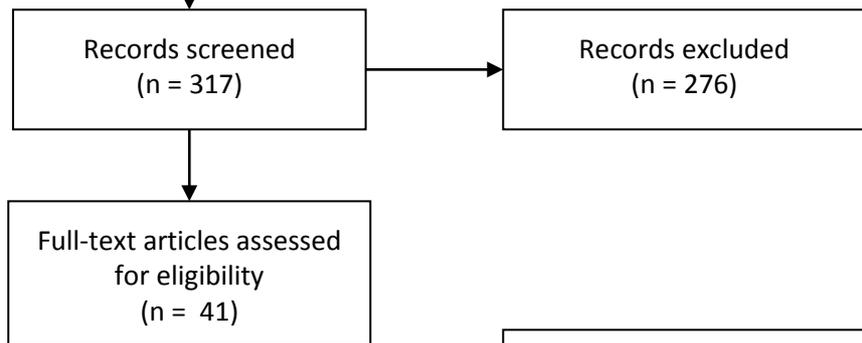


PRISMA 2009 Q7 Flow Diagram

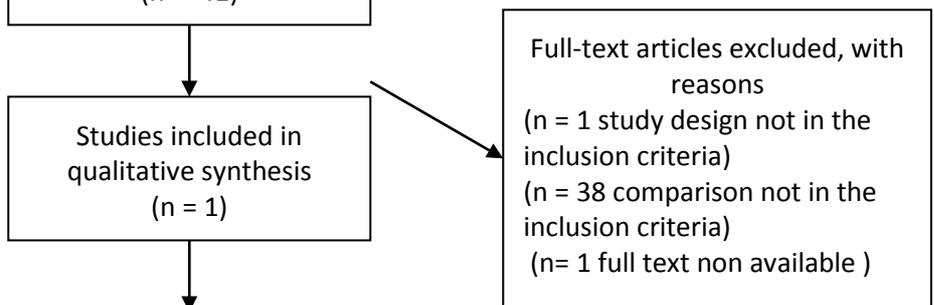
Identification



Screening



Eligibility

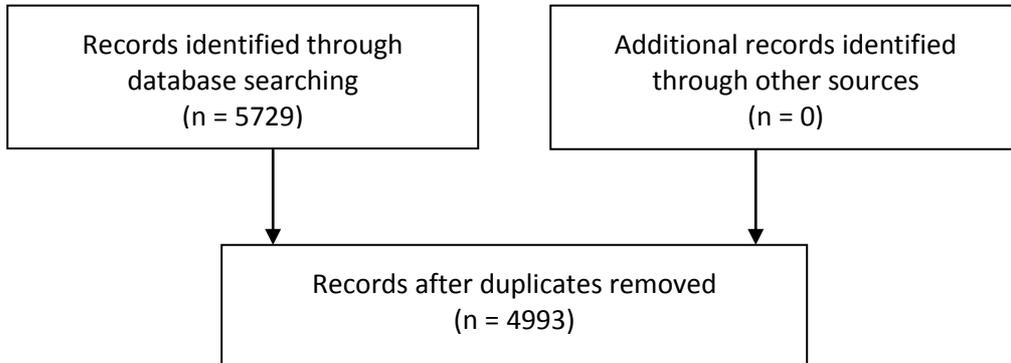


Included

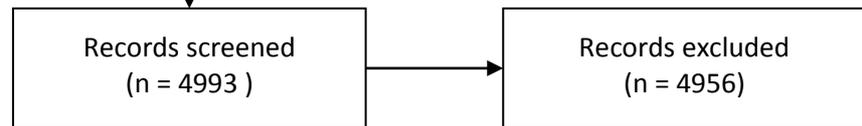


PRISMA 2009 Q8 Flow Diagram

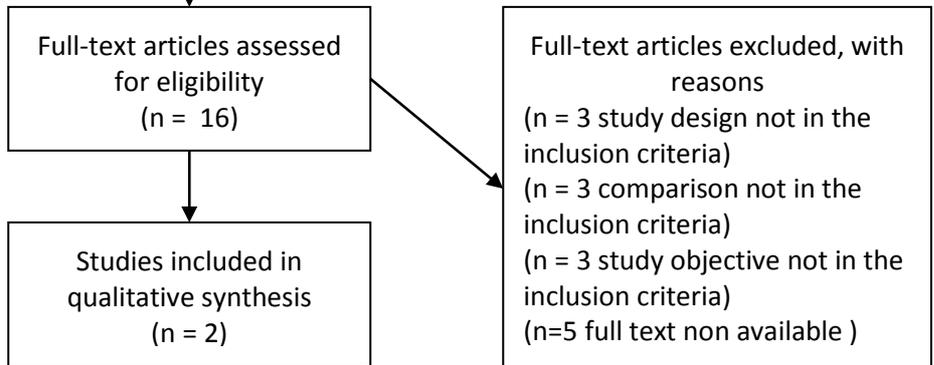
Identification



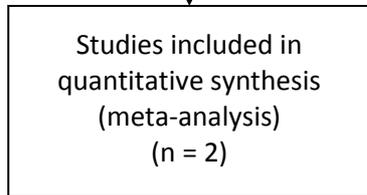
Screening



Eligibility



Included



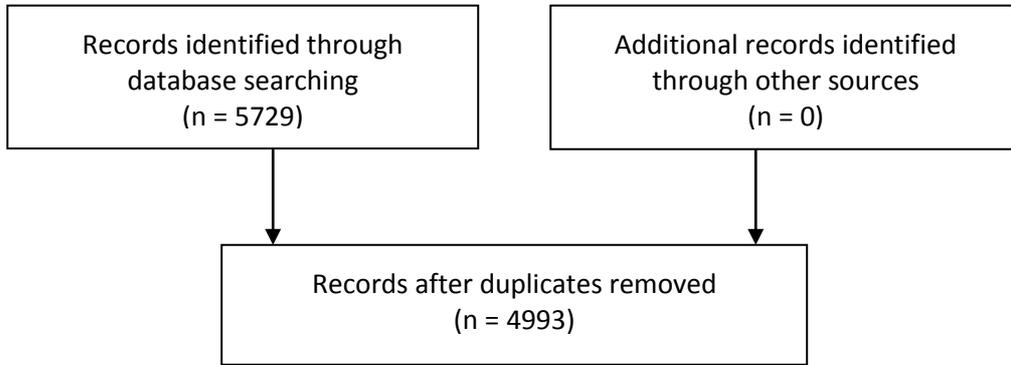
Q9: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni attivanti classiche del gene *EGFR* (Ex19dels e L858R), il trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di *EGFR* osimertinib è raccomandato (rispetto agli inibitori tirosino-chinasici gefitinib e/o erlotinib)?

((((((("grade III" OR "stage III" OR advanced OR "advanced disease"))))) AND (((("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 (((("Receptor, Epidermal Growth Factor"[Mesh]) OR ("protein kinase inhibitor"[Title/Abstract] OR "tyrosine kinase"[Title/Abstract] OR TKI[Title/Abstract] OR erlotinib[Title/Abstract] OR tarceva[Title/Abstract] OR gefitinib[Title/Abstract] OR tarceva[Title/Abstract] OR osimertinib[Title/Abstract] OR gilotrif[Title/Abstract]))) OR ("Epidermal Growth Factor Receptor"[Title/Abstract] OR "EGF Receptor"[Title/Abstract] OR "EGFR mutated"[Title/Abstract] OR EGFR inhibitors"[Title/Abstract] OR EGFR[Title/Abstract] OR (((("Erlotinib Hydrochloride"[Mesh]) OR "gefitinib" [Supplementary Concept])

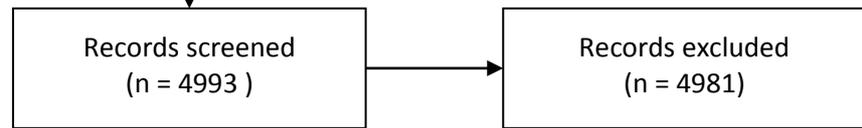


PRISMA 2009 Q9 Flow Diagram

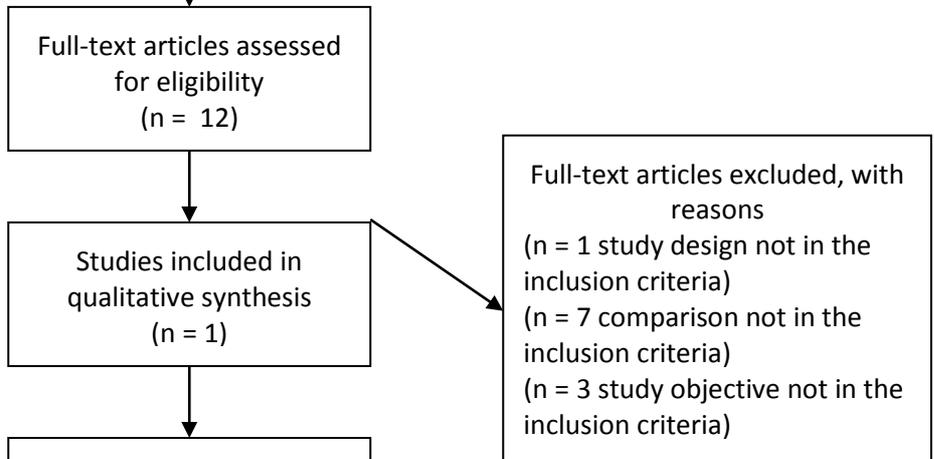
Identification



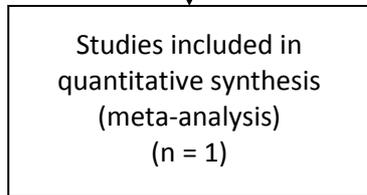
Screening



Eligibility

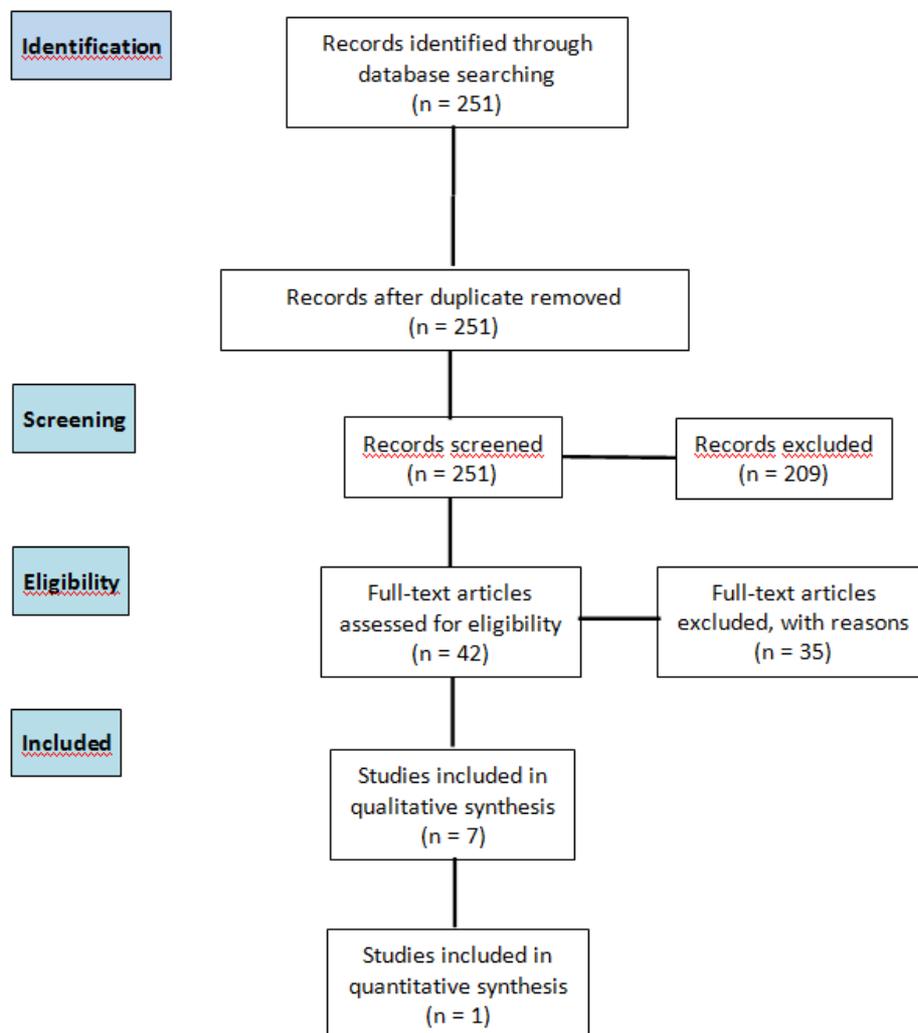


Included



Q10: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni non comuni di *EGFR*, il trattamento di prima linea con inibitore tirosin-chinasico di *EGFR* gefitinib, erlotinib o afatinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

((("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]))



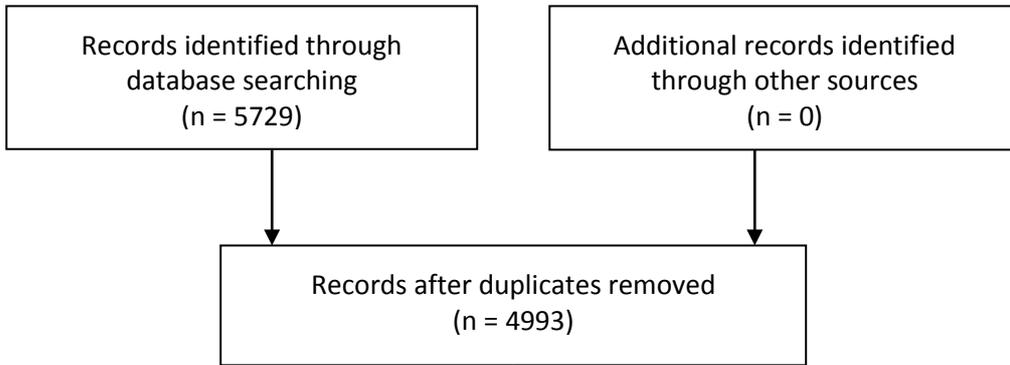
Q11: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazioni classiche di EGFR (Ex19dels, L858R), e con mutazione T790M dimostrata (mediante biopsia solida o liquida) al momento della progressione a gefitinib, erlotinib o afatinib, un trattamento con osimertinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

((((((("grade III" OR "stage III" OR advanced OR "advanced disease"))))) AND (((("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 (((("Receptor, Epidermal Growth Factor"[Mesh]) OR ("protein kinase inhibitor"[Title/Abstract] OR "tyrosine kinase"[Title/Abstract] OR TKI[Title/Abstract] OR erlotinib[Title/Abstract] OR tarceva[Title/Abstract] OR gefitinib[Title/Abstract] OR tarceva[Title/Abstract] OR osimertinib[Title/Abstract] OR gilotrif[Title/Abstract]))) OR ("Epidermal Growth Factor Receptor"[Title/Abstract] OR "EGF Receptor"[Title/Abstract] OR "EGFR mutated"[Title/Abstract] OR EGFR inhibitors"[Title/Abstract] OR EGFR[Title/Abstract] OR (((("Erlotinib Hydrochloride"[Mesh]) OR "gefitinib" [Supplementary Concept])

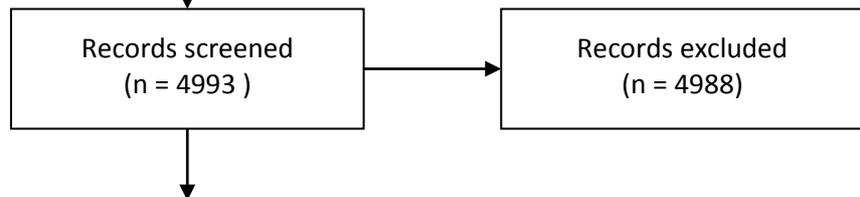


PRISMA 2009 Q11 Flow Diagram

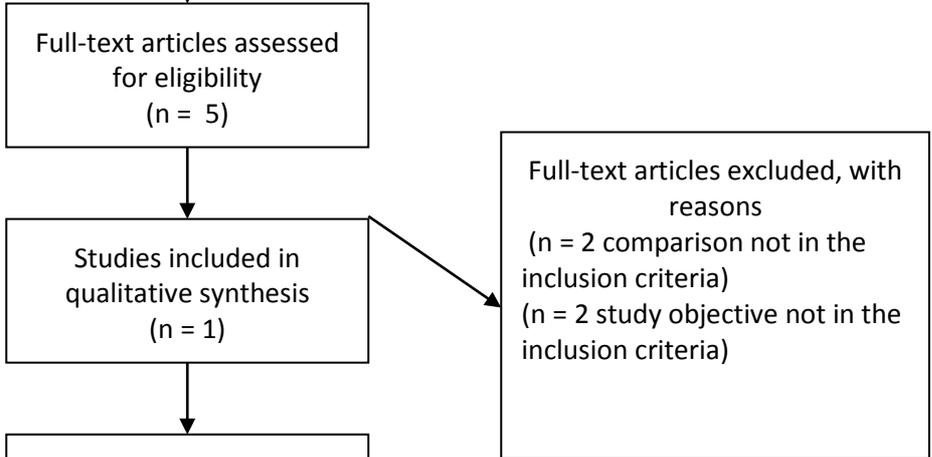
Identification



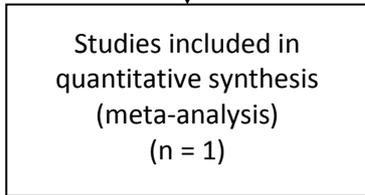
Screening



Eligibility



Included



Q12: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di *ALK*, un trattamento di prima linea con crizotinib o ceritinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

((((((((((((((((((((((((((((((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/drug therapy"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/pathology"[Mesh])) OR ("Lung Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Lung Neoplasms/pathology"[Mesh]))) OR (("lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung neoplasms"[Title/Abstract] OR "lung tumor"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung carcinoma"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung carcinoma"[Title/Abstract])) OR NSCLC[Title/Abstract])))])))])))))) AND (((((((("grade III"[Title/Abstract] OR "stage III"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR "advanced disease")))))[Title/Abstract] OR "grade IV"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract]))) AND (("Gene Rearrangement"[Mesh] OR (alk[Title/Abstract] OR "alk rearrangement"[Title/Abstract]))) AND (((((((("crizotinib" [Supplementary Concept]) OR "ceritinib" [Supplementary Concept]) OR "CH5424802" [Supplementary Concept]) OR "AP26113" [Supplementary Concept])) OR (Crizotinib[Title/Abstract] OR Xalkori[Title/Abstract] OR Zykadia[Title/Abstract] OR ceritinib[Title/Abstract] OR alectinib[Title/Abstract] OR brigatinib[Title/Abstract] OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh] OR chemotherapy[Title/Abstract])))



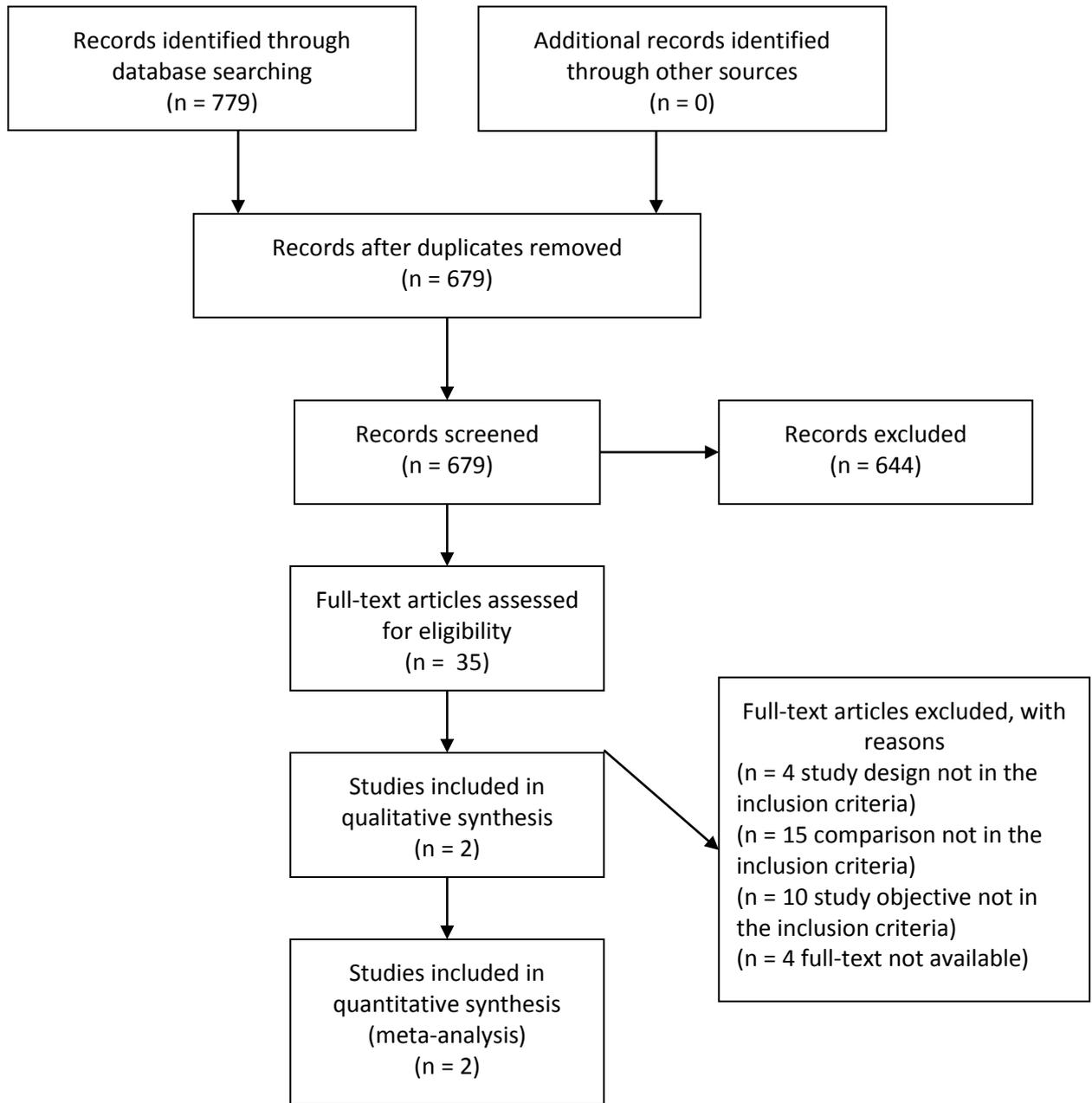
PRISMA 2009 Q12 Flow Diagram

Identification

Screening

Eligibility

Included



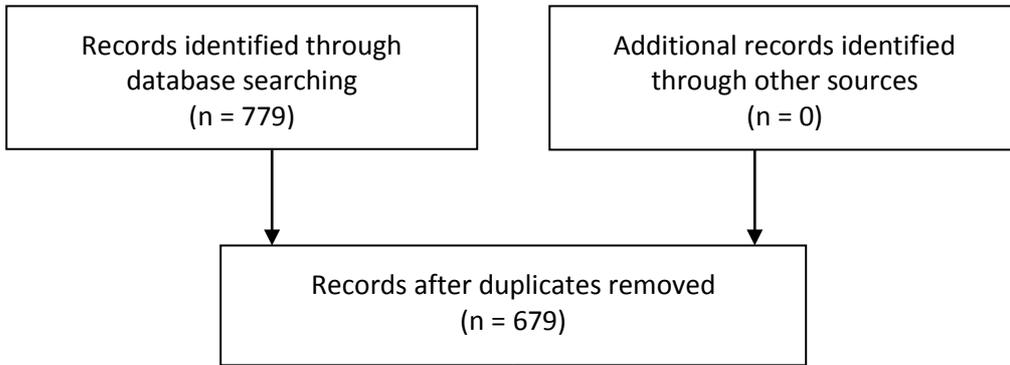
Q13. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di *ALK*, un trattamento di prima linea con alectinib è raccomandato (rispetto al crizotinib)?

((((((((((((((((((((((((((((((((((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/drug therapy"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/pathology"[Mesh])) OR ("Lung Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Lung Neoplasms/pathology"[Mesh]))) OR (("lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung neoplasms"[Title/Abstract] OR "lung tumor"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung carcinoma"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung carcinoma"[Title/Abstract])) OR NSCLC[Title/Abstract])))])))])))))) AND (((((((("grade III"[Title/Abstract] OR "stage III"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR "advanced disease")))))[Title/Abstract] OR "grade IV"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract]))) AND (("Gene Rearrangement"[Mesh] OR (alk[Title/Abstract] OR "alk rearrangement"[Title/Abstract]))) AND (((((((("crizotinib" [Supplementary Concept]) OR "ceritinib" [Supplementary Concept]) OR "CH5424802" [Supplementary Concept]) OR "AP26113" [Supplementary Concept])) OR (Crizotinib[Title/Abstract] OR Xalkori[Title/Abstract] OR Zykadia[Title/Abstract] OR ceritinib[Title/Abstract] OR alectinib[Title/Abstract] OR brigatinib[Title/Abstract] OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh] OR chemotherapy[Title/Abstract])))

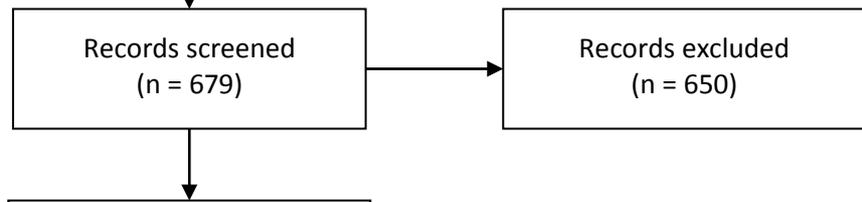


PRISMA 2009 Q13 Flow Diagram

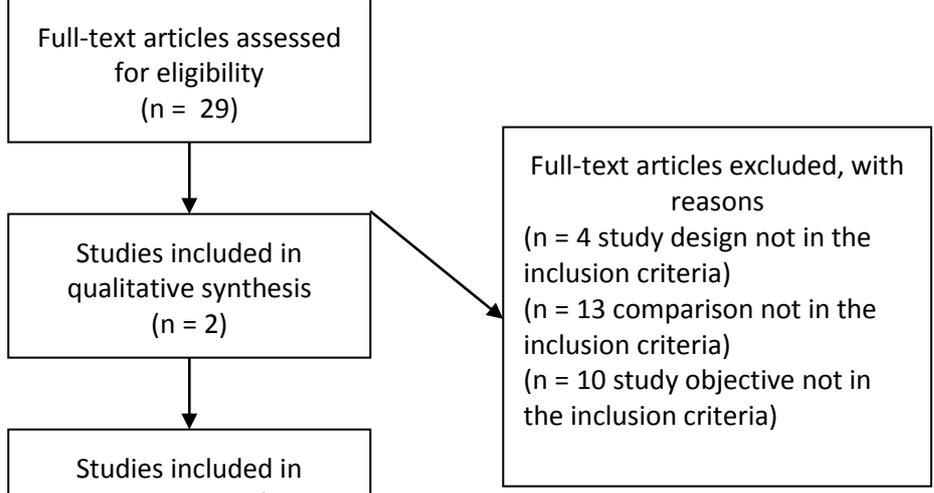
Identification



Screening



Eligibility



Included

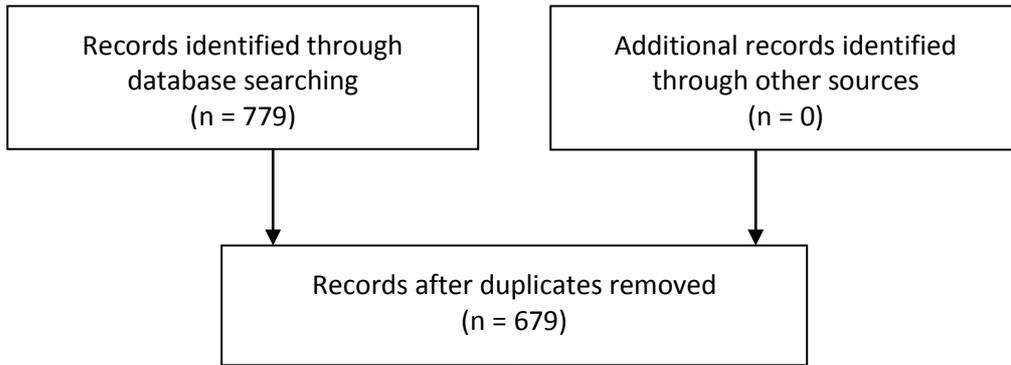
Q14: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamento di ALK in progressione a una terapia con crizotinib, un trattamento con ceritinib o alectinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

((((((((((((((((((((((((((((((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/drug therapy"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/pathology"[Mesh])) OR ("Lung Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Lung Neoplasms/pathology"[Mesh])) OR (("lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung neoplasms"[Title/Abstract] OR "lung tumor"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung carcinoma"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung carcinoma"[Title/Abstract])) OR NSCLC[Title/Abstract])))])))])))))) AND (((((((((((("grade III"[Title/Abstract] OR "stage III"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR "advanced disease"))))))) [Title/Abstract] OR "grade IV"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract])))))) AND (("Gene Rearrangement"[Mesh] OR (alk[Title/Abstract] OR "alk rearrangement"[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("crizotinib" [Supplementary Concept] OR "ceritinib" [Supplementary Concept] OR "CH5424802" [Supplementary Concept] OR "AP26113" [Supplementary Concept])) OR (Crizotinib[Title/Abstract] OR Xalkori[Title/Abstract] OR Zykadia[Title/Abstract] OR ceritinib[Title/Abstract] OR alectinib[Title/Abstract] OR brigatinib[Title/Abstract] OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh] OR chemotherapy[Title/Abstract])))))) 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])))

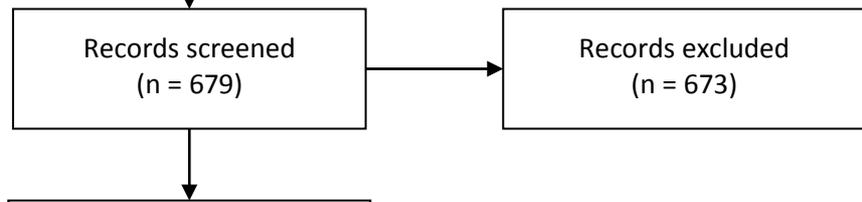


PRISMA 2009 Q14 Flow Diagram

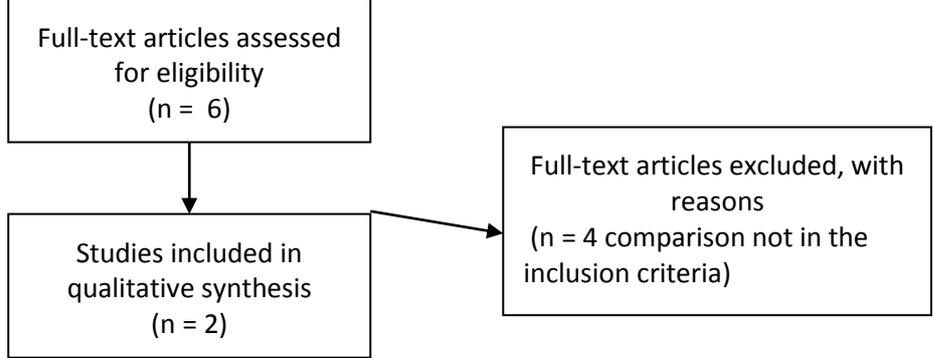
Identification



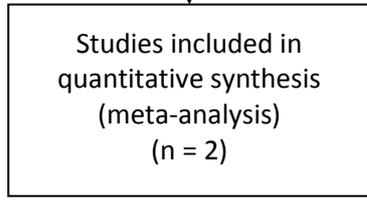
Screening



Eligibility



Included



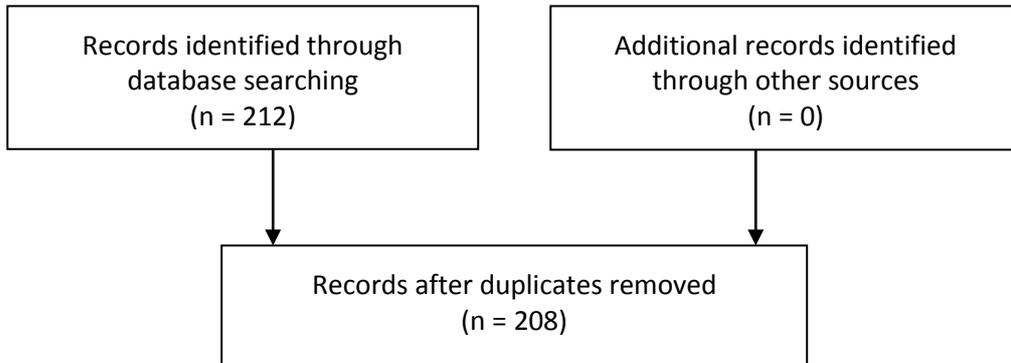
Q15. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di *ROS1*, un trattamento di prima linea con crizotinib è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

(((((((((((((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/drug therapy"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/pathology"[Mesh])) OR ("Lung Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Lung Neoplasms/pathology"[Mesh]))) OR (("lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung neoplasms"[Title/Abstract] OR "lung tumor"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung carcinoma"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung carcinoma"[Title/Abstract])) OR NSCLC[Title/Abstract])))]))) AND (((("Recurrence"[Mesh])) OR ("stage 4"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR Recurrence*[Title/Abstract] OR relapse*[Title/Abstract]))) AND (((("Liquid Biopsy"[Mesh]) OR "Biopsy"[Mesh])) OR (biopsy[Title/Abstract] OR "liquid biopsy"[Title/Abstract]))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))

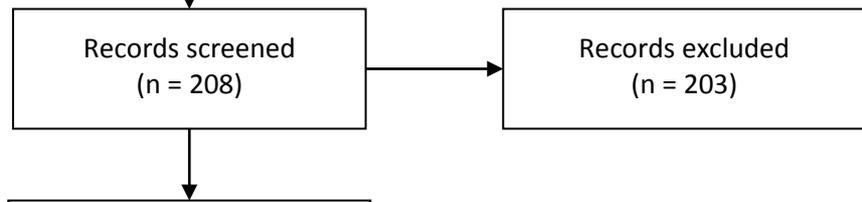


PRISMA 2009 Q15 Flow Diagram

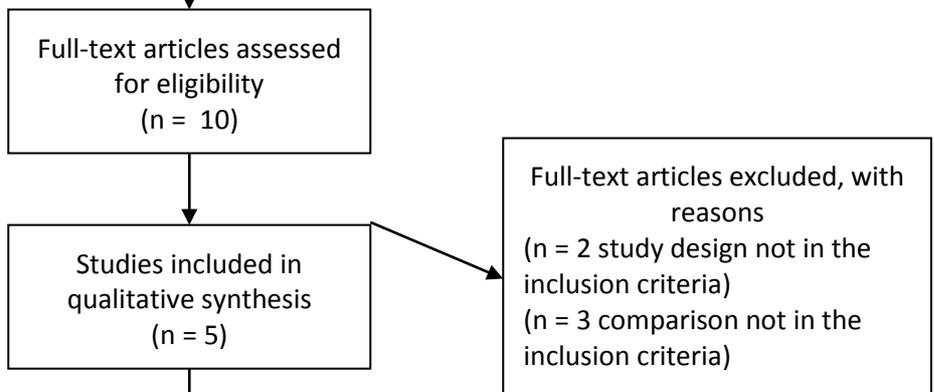
Identification



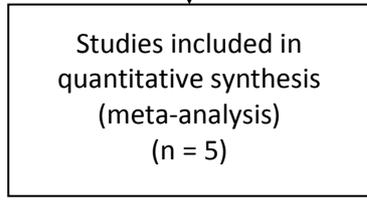
Screening



Eligibility



Included



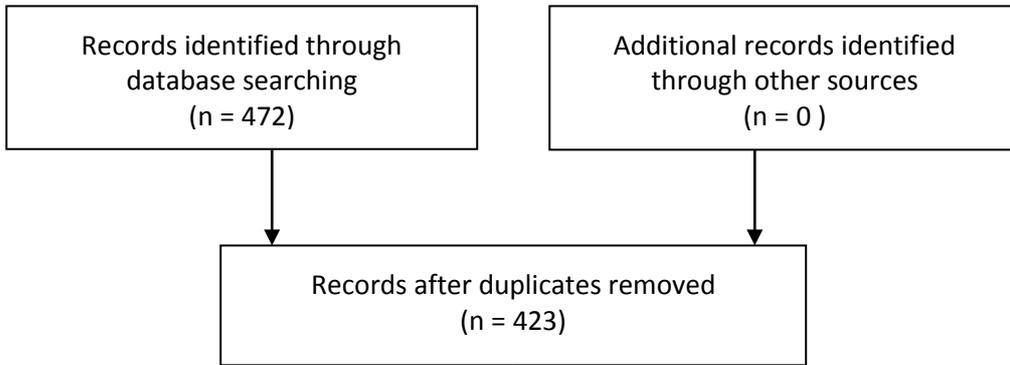
Q16: Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con espressione di PDL1 \geq 50%, senza mutazioni attivanti il gene di *EGFR* o riarrangiamenti di *ALK*, e con buon *performance status* (0-1), un trattamento di prima linea con pembrolizumab è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?

((((((((((((((("Lung Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR ("lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung neoplasms"[Title/Abstract] OR "lung tumor"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung cancer"[Title/Abstract])) OR NSCLC[Title/Abstract])))))) AND (((("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR "Recurrence"[Mesh]) OR ("neoplasm metastasis"[Title/Abstract] OR metasta*[Title/Abstract] OR "stage 4"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR Recurrence*[Title/Abstract] OR relapse*[Title/Abstract]))) AND (("Biomarkers, Tumor/analysis"[Mesh]) OR ((PD-L1 [Title/Abstract] OR PD L1[Title/Abstract]) AND (expression[Title/Abstract] OR antibody[Title/Abstract] OR diagnostic*[Title/Abstract] OR testing[Title/Abstract]))) AND (((("pembrolizumab" [Supplementary Concept]) OR (Ambrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR MK-3475[Title/Abstract])) OR ((("Drug Therapy/therapeutic use"[Mesh] OR "Drug Therapy/therapy"[Mesh]))) OR ("Drug Therapies"[Title/Abstract] OR Chemotherapy[Title/Abstract] OR Chemotherapies[Title/Abstract]))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial "[Publication Type]) OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract])) OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR groups[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR "drug therapy "[Subheading])) NOT "Animals"[Mesh]) NOT (("Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))

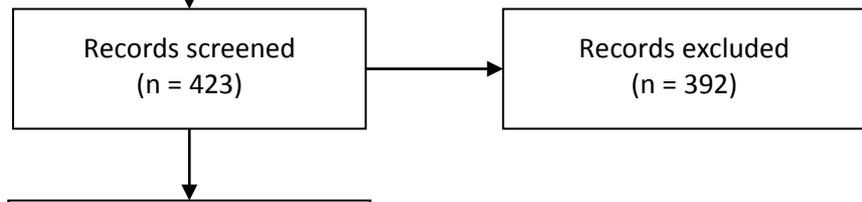


PRISMA 2009 Q16 Flow Diagram

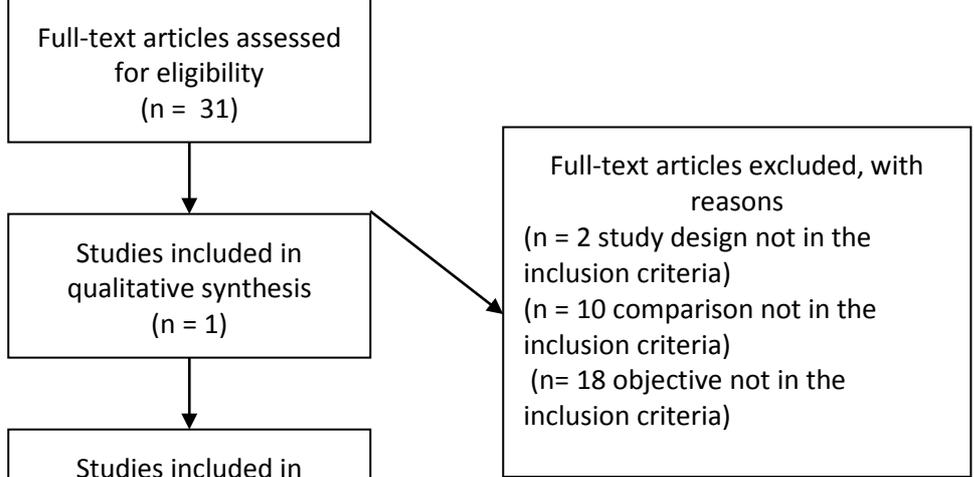
Identification



Screening



Eligibility



Included

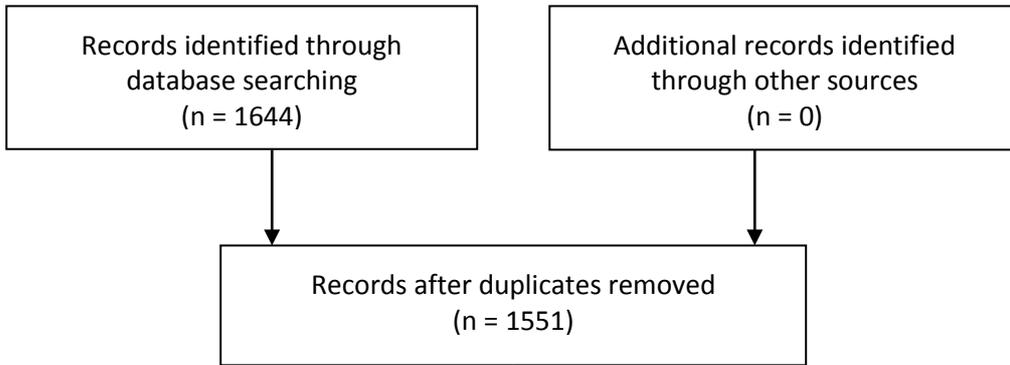
Q18: Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico in progressione dopo una prima linea di chemioterapia, una immunoterapia con nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab è raccomandata (rispetto a una chemioterapia di seconda linea)?

((((((((((((((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/drug therapy"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/pathology"[Mesh])) OR ("Lung Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Lung Neoplasms/pathology"[Mesh])) OR (("lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung neoplasms"[Title/Abstract] OR "lung tumor"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung carcinoma"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung carcinoma"[Title/Abstract])) OR NSCLC[Title/Abstract])))]))) AND (((("Recurrence"[Mesh])) OR ("stage 4"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR Recurrence*[Title/Abstract] OR relapse*[Title/Abstract]))) AND (((nivolumab[Title/Abstract] OR pembrolizumab[Title/Abstract] OR atezolizumab[Title/Abstract])) OR (((("nivolumab" [Supplementary Concept] OR "pembrolizumab" [Supplementary Concept] OR "atezolizumab" [Supplementary Concept] OR "Antibodies, Monoclonal"[Mesh]))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))

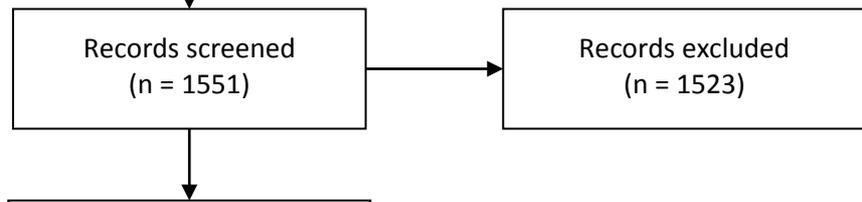


PRISMA 2009 Q18 Flow Diagram

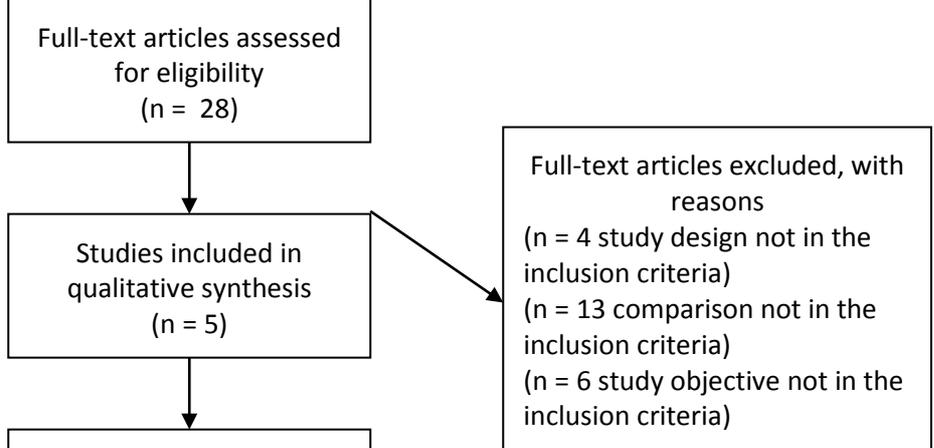
Identification



Screening



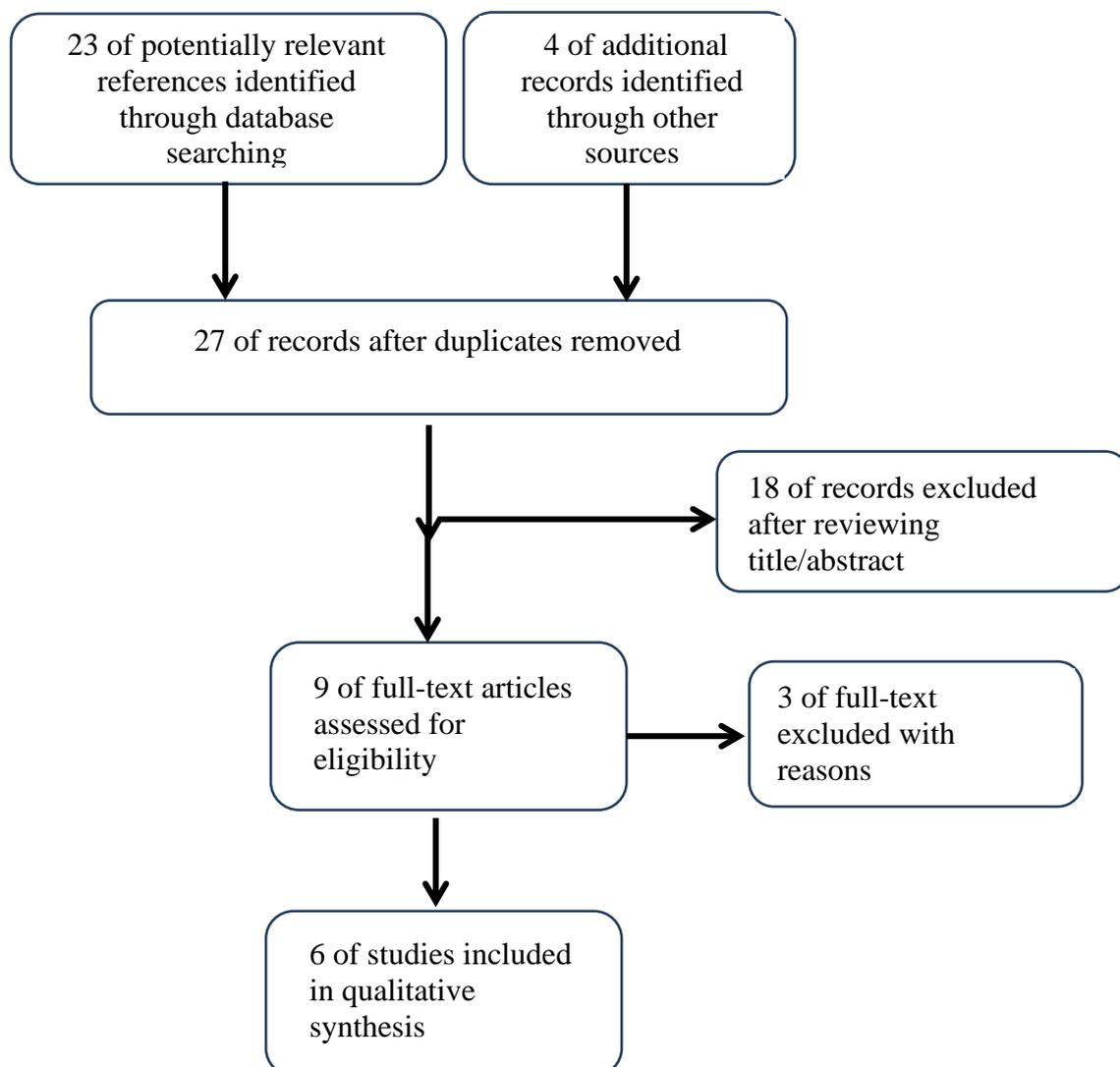
Eligibility



Included

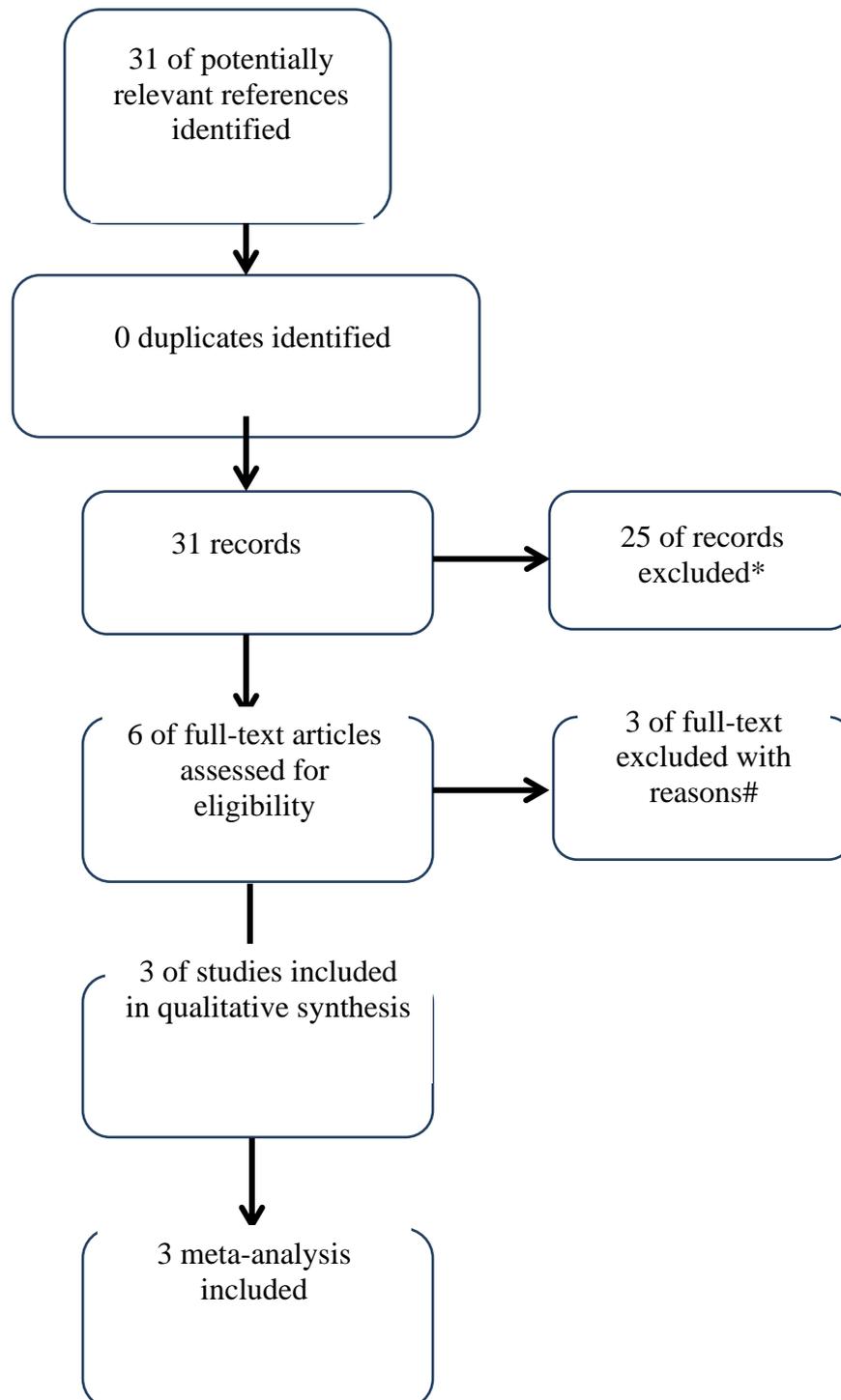
Q20: Nei pazienti affetti da SCLC in stadio limitato e in buone condizioni generali, il trattamento chemo-radioterapico è raccomandato?

("small cell lung carcinoma"[MeSH Terms] OR ("small"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]) OR "small cell lung carcinoma"[All Fields] OR ("small"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "small cell lung cancer"[All Fields]) AND ("chemoradiotherapy"[MeSH Terms] OR "chemoradiotherapy"[All Fields] OR ("concomitant"[All Fields] AND "radiochemotherapy"[All Fields]) OR "concomitant radiochemotherapy"[All Fields]) AND (limited[All Fields] AND stage[All Fields]) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb])



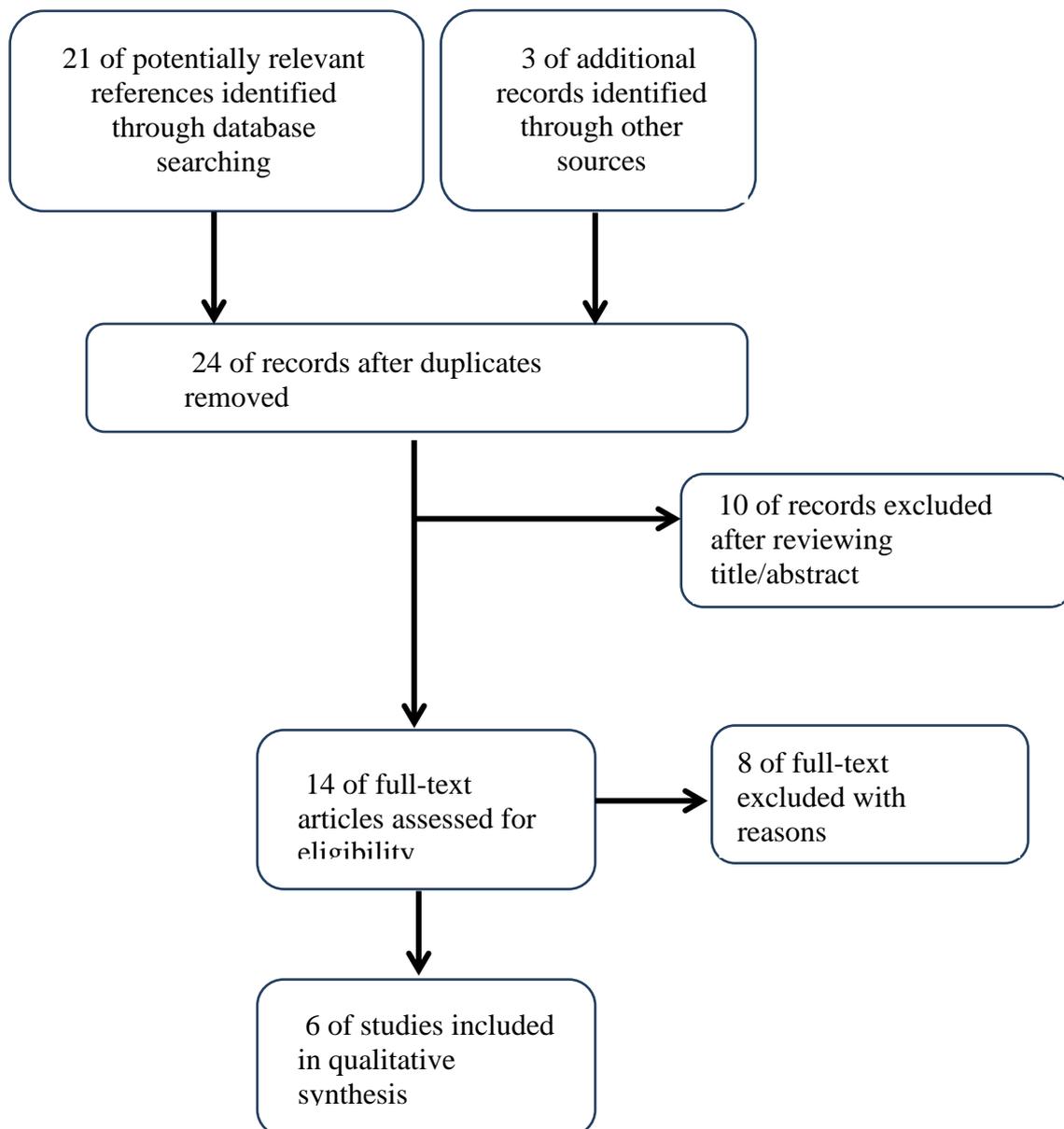
Q21: Nei pazienti affetti da SCLC in stadio limitato e in risposta dopo chemio-radioterapia, un'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) è raccomandata?

(((((("Cranial Irradiation"[Mesh:NoExp]) AND "Small Cell Lung Carcinoma"[Mesh])) AND ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]))) OR (((("Cranial Irradiation"[Mesh:NoExp]) AND "Small Cell Lung Carcinoma"[Mesh]) AND ("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh])))



Q22: Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa, un trattamento sistemico di prima linea con platino/etoposide è raccomandabile?

("small cell lung carcinoma"[MeSH Terms] OR ("small"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]) OR "small cell lung carcinoma"[All Fields] OR ("small"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "small cell lung cancer"[All Fields]) AND extensive-stage[All Fields] AND ("etoposide"[MeSH Terms] OR "etoposide"[All Fields]) AND (("platinum"[MeSH Terms] OR "platinum"[All Fields]) AND ("drug therapy"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "chemotherapy"[All Fields])) AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])



Q23: Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa e in risposta dopo chemioterapia, l'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) è raccomandate?

((("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]))))

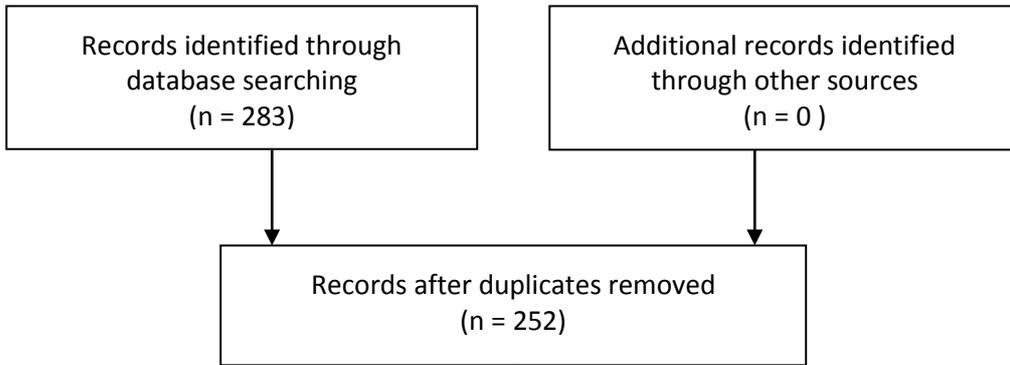
AND (("Cranial Irradiation"[Mesh:NoExp]) OR ("Cranial Irradiation*"[Title/Abstract] OR "prophylactic cranial irradiation, PCI" [Title/Abstract] OR "prophylactic cranial irradiation"[Title/Abstract] OR "prophylactic cranial irradiation (PCI)"[Title/Abstract]))))

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]))))

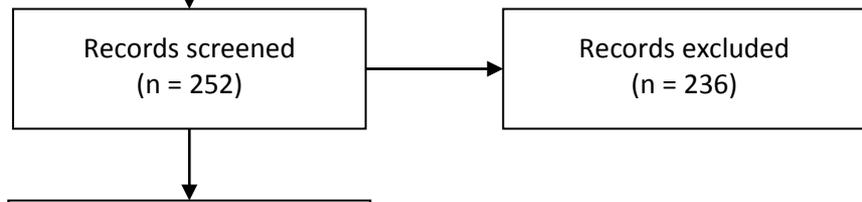


PRISMA 2009 Q23 Flow Diagram

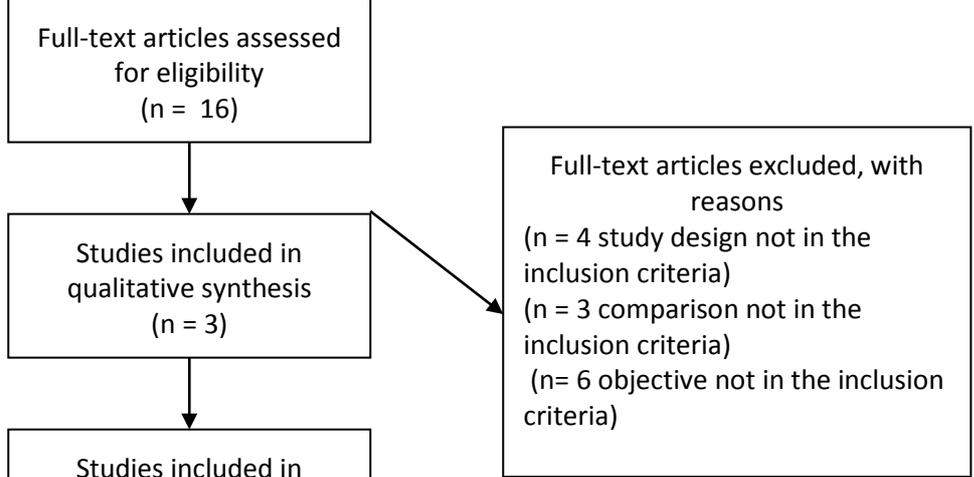
Identification



Screening



Eligibility



Included

Q24: Nei pazienti affetti da SCLC in progressione a una prima linea di chemioterapia, un trattamento con topotecan è raccomandabile?

((("Carcinoma, Small-Cell Lung"[Mesh]) OR ("lung cancer"[Title/Abstract] OR "small-cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "small cell lung cancer"[Title/Abstract])) OR SCLC[Title/Abstract])))) AND (((("phase III" OR "phase 3")) AND (("topotecan" [Supplementary Concept]) OR topotecan[Title/Abstract]))

