Associazione Italiana di Oncologia Medica

Linee guida

TERAPIA ANTIEMETICA

Edizione 2020

In collaborazione con

Associazione Italiana
Radioterapia e Oncologia clinica

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 21 settembre 2020

Coordinatore	Sonia Fatigoni	AIOM	Oncologia Medica - A.O. S.Maria della Misericordia - Perugia
Segretario	Lucia Mentuccia	AIOM	Oncologia Medica - Ospedale SS Trinità - Sora (FR)
Estensori	Fausto Roila	AIOM	Oncologia - A.O. Santa Maria della Misericordia- Perugia
	Claudia Caserta	AIOM	Oncologia - A.O. Santa Maria - Terni
	Alessandra Fabi	AIOM	Oncologia Medica I - I.F.O. Regina Elena – Roma
	Alessandro Parisi	AIOM	Oncologia Medica – L'Aquila
	Antonio Pontoriero	AIRO	Radioterapia – A.O.U. "G. Martino" - Messina
Revisori	Luigi Celio	AIOM	Oncologia Medica 1 – Istituto Nazionale Tumori - Milano
	Silvana Chiara	AIOM	Oncologia Medica - A.O.U. San Martino-IST - Genova
	Maria Cristina Locatelli	AIOM	Oncologo Medico
	Mimma Raffaele	AIOM	Oncologia Cassia-Sant'Andrea - Anziani Dipartimento Oncologico -- ASL Roma1
	Fabio Trippa	AIRO	Radioterapia - A.O. Santa Maria - Terni
Gruppo metodologico	Michela Cinquini		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – valutazione e sintesi della letteratura
	Ivan Moschetti		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – valutazione e sintesi della letteratura
	Veronica Andrea Fittipaldo		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – ricerca bibliografica

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle prove 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 prove sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

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

(1) Qualità globale delle prove: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

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

(2) **LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA**

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

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

Negativa Forte	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx **non deve** essere preso inconsiderazione 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.

<table>
<tr><td colspan="7">QUESITO xx: …….</td></tr>
<tr><td colspan="7">RACCOMANDAZIONE:</td></tr>
<tr><td colspan="7">Forza della raccomandazione:</td></tr>
<tr><td colspan="7">Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:

Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</td></tr>
<tr><td colspan="4">Votazione forza raccomandazione</td><td colspan="3">Votazione bilancio Beneficio/Danno</td></tr>
<tr><td>Positiva forte</td><td>Positiva debole</td><td>Negativa debole</td><td>Negativa forte</td><td>Favorevole</td><td>Incerto</td><td>Sfavorevole</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="7">Implicazioni per le ricerche future:</td></tr>
<tr><td colspan="7">Qualità globale dell'evidenza
La qualità delle prove è stata giudicata ……. per i seguenti motivi:</td></tr>
<tr><td colspan="7">Qualità globale delle prove: …….</td></tr>
</table>

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)

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

* *La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it.*
GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Le informazioni complete relative al processo GRADE (quando applicato) e le appendici con il *flow* della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

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

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

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

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

Per i quesiti affrontati con l'intero processo GRADE viene cercata ad hoc la letteratura riguardante i valori e preferenze dei pazienti. Qualora tale letteratura fosse assente, ill panel esprime la sua opinione.

Le Linee Guida AIOM Terapia antiemetica hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: i principi generali della terapia antiemetica, la prevenzione dell'emesi in specifiche situazioni: emesi da dosi singole di cisplatino, da chemioterapia con antracicline e ciclofosfamide, da chemioterapia con moderato potenziale emetogeno, emesi in pazienti sottoposti a chemioterapia in più giorni consecutivi, emesi da chemioterapia a potere emetogeno basso e minimo, di analizzare la terapia antiemetica di salvataggio e l'emesi refrattaria, la prevenzione dell'emesi anticipatoria e di quella da alte dosi di chemioterapia, la nausea e il vomito radioindotti.

La popolazione cui si rivolge è rappresentata da tutti i pazienti sottoposti ad un trattamento oncologico; la presente linee guida non può sostituire la valutazione complessiva di ciascun paziente (condizioni cliniche, età, comorbidità, interazioni farmacologiche), per cui si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto.

Indice

1. Principi di terapia antiemetica 9

2. Prevenzione dell'emesi da dosi singole di cisplatino 10

3. Dosi e modalità di somministrazione dei 5HT3 antagonisti 22

4. Prevenzione dell'emesi da chemioterapia con AC/EC 23

5. Prevenzione dell'emesi da chemioterapia con moderato potenziale emetogeno (dosi singole per via endovenosa di ciclofosfamide, adriamicina, epirubicina, carboplatino, oxaliplatino e irinotecan usati da soli o in combinazione) 30

6. Prevenzione dell'emesi in pazienti sottoposti a chemioterapia in più giorni consecutivi 38

8. Prevenzione dell'emesi da chemioterapia a potere emetogeno basso e minimo 42

9. Terapia antiemetica di salvataggio ed emesi refrattaria 43

10. Prevenzione dell'emesi anticipatoria 46

11. Prevenzione dell'emesi da alte dosi di chemioterapia 47

12. Nausea e vomito radioindotti 51

13. Bibliografia essenziale 54

14. Tabelle 59

Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)
Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi
Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2019. Finalità e caratteristiche.Metodologia applicata alle linee guida AIOM.
Appendice 4: Conflitti di Interesse

1. Principi di terapia antiemetica

I pazienti sottoposti a chemioterapia antitumorale presentano tre differenti tipi di emesi ognuno dei quali, avendo caratteristiche particolari, richiede un diverso approccio profilattico e terapeutico:

- **Emesi acuta**, che insorge nelle prime 24 ore dopo la somministrazione del farmaco antitumorale;
- **Emesi ritardata**, che arbitrariamente è stata definita come l'emesi che insorge a partire da 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia, può persistere per alcuni giorni e talora fino al ciclo successivo di chemioterapia;
- **Emesi anticipatoria**, che insorge immediatamente prima della somministrazione della chemioterapia antitumorale in pazienti con pregressa esperienza di emesi acuta o ritardata da chemioterapia. È in genere scatenata dalla vista e/o dall'odore dell'ambulatorio dove la terapia viene somministrata.

Nelle Tabelle 1 e 2 è riportata la classificazione aggiornata dei farmaci antitumorali in base al loro potenziale emetogeno prodotta dalla Consensus Conference sugli antiemetici del Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) e dell'European Society of Medical Oncology (ESMO) [1].

Il potenziale emetogeno dei farmaci antitumorali, distinti a seconda che siano somministrati per via parenterale o per via orale, è classificato in 4 gruppi: alto (rischio di emesi > 90%), moderato (tra 30 e 90%), basso (tra 10 e 30%) e minimo (< 10%). Tale classificazione è arbitraria perché di molti farmaci non si conoscono le caratteristiche emetogene (frequenza, intensità, durata, tempo di insorgenza dopo la somministrazione, etc). A ciò va aggiunto che l'emesi indotta da un farmaco antitumorale varia anche in base alla sua eventuale combinazione con altri farmaci antitumorali, alla dose, alla durata dell'infusione e ad alcune caratteristiche dei pazienti quali sesso, età, precedente esperienza di emesi durante la gravidanza, cinetosi, etc. Molti dei nuovi farmaci antitumorali sono usati per via orale; in questi casi il loro potenziale emetogeno è stato classificato non sulla base di una loro singola somministrazione, come per i farmaci per via endovenosa, ma sull'intero ciclo di terapia.

Di seguito sono riportate le linee guida di profilassi antiemetica per pazienti sottoposti a chemioterapia per via endovenosa e a radioterapia, suggerite sulla base di studi clinici in cui differenti trattamenti antiemetici

sono stati posti a confronto (Tabella 3). Queste raccomandazioni non si applicano ai farmaci antitumorali somministrati per via orale, in quanto mancano studi clinici randomizzati placebo-controllati a supporto.

2. Prevenzione dell'emesi da dosi singole di cisplatino

Quesito 1: ***Per la prevenzione dell'emesi acuta da cisplatino può essere utilizzato un regime a tre farmaci comprendente un NK1 antagonista, il desametasone e un 5-HT3 antagonista?***

Nel 2003 sono stati pubblicati due studi randomizzati, doppio-cieco, in pazienti sottoposti per la prima volta a chemioterapia con cisplatino ≥ 70 mg/m2, in cui il trattamento antiemetico allora standard (ondansetron 32 mg ev + desametasone 20 mg os nelle prime 24 ore e desametasone 8 mg os due volte al giorno nei giorni 2-4) è stato confrontato con una combinazione antiemetica contenente **aprepitant** (aprepitant 125 mg os + ondansetron 32 mg ev + desametasone 12 mg os nelle prime 24 ore, aprepitant 80 mg os + desametasone 8 mg os nei giorni 2 e 3 e desametasone 8 mg os nel giorno 4) [2-3]. In questi studi, la dose di desametasone è stata ridotta nel primo giorno (12 mg invece di 20 mg) e nei giorni successivi (8 mg invece di 16 mg) per evitare che la differente esposizione al desametasone nei due bracci potesse confondere l'interpretazione dei risultati in termini di efficacia e tollerabilità: a causa di un'interazione farmacocinetica, infatti, l'aprepitant aumenta i livelli plasmatici di desametasone più di due volte. Ambedue gli studi dimostravano un aumento significativo della risposta completa nel giorno 1, nei giorni 2-5 e nei giorni 1-5 (63% versus 43% nei giorni 1-5, 83% versus 68% nel giorno 1 e 68% versus 47% nei giorni 2-5 in uno studio; 73% versus 52% nei giorni 1-5, 89% versus 78% nel giorno 1 e 75% versus 56% nei giorni 2-5).

Aprepitant è in genere ben tollerato; negli studi gli effetti collaterali più frequenti, ma non significativamente aumentati, rispetto al braccio di controllo erano: singhiozzo (4,6 % versus 2,9 %), aumento della alanina amino transferasi (ALT) (2,8 % versus 1,1 %), dispepsia (2,6 % versus 2,0 %), stipsi (2,4 % versus 2,0 %), cefalea (2,0 % versus 1,8 %), e diminuzione dell'appetito (2,0 % versus 0,5 %).

Va ricordato, inoltre, che aprepitant è induttore del CYP3A4 e del CYP2C9, con possibili interazioni farmacologiche, che dovrebbero sempre essere verificate.

Nel 2011 uno studio ha confrontato il regime standard per via orale di aprepitant somministrato in 3 giorni (125 mg il giorno 1 e 80 mg i giorni 2-3) con una singola dose endovena di **fosaprepitant** (150 mg il giorno 1). Ambedue i regimi associavano il giorno 1 desametasone 12 mg per via orale e ondansetron 32 mg ev. Nei giorni 2-4 i pazienti trattati con aprepitant inoltre ricevevano in associazione desametasone per os 8 mg die, mentre quelli trattati con fosaprepitant erano sottoposti a desametasone 8 mg os il giorno 2 e 8 mg due volte die il giorno 3 e 4. In 2247 pazienti, sottoposti per la prima volta a chemioterapia con cisplatino, il fosaprepitant ev presentava una risposta completa simile all'aprepitant per os nel giorno 1 (89% versus 88%), nei giorni 1-5 (72% versus 72%) e nei giorni 2-5 (74% versus 74%, rispettivamente) [4].

I risultati sono stati confermati da un altro studio eseguito in Giappone su 347 pazienti in cui l'aggiunta di fosaprepitant 150 mg ev al granisetron + desametasone aumentava significativamente la risposta completa rispetto al granisetron + desametasone nel giorno 1 (94% versus 81%) nei giorni 2-5 (65% versus 49%) e nei giorni 1-5 (64% versus 47%) dopo la somministrazione del cisplatino [5].

Il profilo di tollerabilità del farmaco è molto simile a quello di aprepitant; fosaprepitant, però, può indurre reazioni di ipersensibilità (eritema, dolore e edema nel sito di infusione). Recentemente la FDA ha approvato un'altra formulazione ev di aprepitant, HTX-019, priva di polisorbato 80 e di surfactant sintetico, che sembra indurre minor incidenza di reazioni ipersensibilità [6].

Più di recente, son stati sviluppati altri due antagonisti dei recettori NK1, il **netupitant** (NEPA, in combinazione in unica compressa con palonosetron 0,5 mg), ed il **rolapitant**.

Il NEPA è stato oggetto di uno studio dose-finding, doppio-cieco in pazienti sottoposti a cisplatino che ha valutato 3 livelli di dose di netupitant (100 mg, 200 mg e 300 mg) in 694 pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino. Il desametasone era associato al NEPA e veniva confrontato con l'associazione di palonosetron più desametasone [7]. La risposta completa è risultata superiore con l'aggiunta di NEPA (89,6% con NEPA 300 mg, 87,6% con 200 mg e 87,4% con 100 mg; 76,5% con il palonosetron +

desametasone) Il profilo di tossicità è risultato simile fra i due bracci, con la maggior parte di effetti collaterali lieve/moderato**.**

Successivamente uno studio doppio cieco randomizzato ha valutato la tossicità di una formulazione endovena di NEPA, il fosnetupitant, (netupitant 235 mg più palonosetron 0,25 mg) rispetto alla formulazione orale di NEPA, ambedue associate a desametasone nei giorni 1-4 in pazienti sottoposti per la prima volta a chemioterapia altamente emetogena. In 404 pazienti l'incidenza ed il tipo di effetti collaterali erano simili nei due gruppi (complessivamente 12,8% con fosnetupitant e 11,4% con NEPA os; il più frequente evento avverso era la costipazione, riportata rispettivamente nel 6,4% e nel 6,0% dei pazienti [8].

Il rolapitant è stato valutato in pazienti trattati con cisplatino in due studi randomizzati doppio-cieco aventi lo stesso disegno e pubblicati in un unico articolo. I due studi hanno confrontato granisetron 10 µg/kg ev + desametasone 20 mg os nel giorno 1 e 8 mg os 2 volte die nei giorni 2-4 con granisetron e desametasone alle stesse dosi e schedula più rolapitant 180 mg per via orale [9]. La dose di desametasone non era ridotta nel braccio sperimentale perché il rolapitant non è un induttore o un inibitore del CYP3A4. L'endpoint primario era la percentuale di risposte complete dal giorno 2 al giorno 5 (prevenzione dell'emesi ritardata) che era significativamente superiore con il rolapitant in ambedue gli studi (73% versus 58% in uno studio e 70% versus 62% nell'altro studio). I pazienti che ricevevano il rolapitant presentavano una risposta completa significativamente superiore rispetto a chi non era sottoposto a rolapitant anche nel giorno 1 e nei giorni 1-5 in uno studio (84% versus 74% e 70% versus 56%), ma non nell'altro studio (83% versus 79% e 68% versus 60%). Combinando i risultati dei due studi, l'aggiunta del rolapitant aumentava significativamente l'efficacia del granisetron e desametasone in tutti gli endpoint primari e secondari. Gli effetti collaterali erano simili tra i due trattamenti. Una formulazione ev di rolapitant è stata approvata dalla FDA sulla base di una bioequivalenza farmacocinetica con la formulazione per os [10].

Dopo un mese dalla commercializzazione sono stati segnalati shock anafilattici e altre gravi reazioni di ipersensibilità che hanno determinato un'avvertenza della FDA e la decisione di sospendere la distribuzione della formulazione ev da parte della casa produttrice.

Per identificare differenze di efficacia e tossicità tra i tre NK1 antagonisti sono necessari studi di confronto e il primo di tali studi è stato recentemente pubblicato. Si tratta di uno studio di fase III di non inferiorità, doppio cieco, double-dummy, che ha confrontato netupitant, palonosetron e desametasone (braccio sperimentale) versus aprepitant giorni 1-3, granisetron e desametasone (braccio standard) in pazienti sottoposti per la prima volta a chemioterapia con cisplatino ≥ 50 mg/m2 [11]. L'endpoint primario era la risposta completa nei giorni 1-5. Sono entrati nello studio 834 pazienti. Il trattamento con netupitant, palonosetron e desametasone è stato dimostrato non inferiore al trattamento standard (risposte complete nel 73,8% versus 72,4% nei giorni 1-5, 84,5% versus 87,0% nel giorno 1 e 77,9% versus 74,3% nei giorni 2-5). Anche la percentuale di pazienti con no vomito e con nausea non significativa (VAS < 25) era simile. Gli effetti collaterali non erano significativamente differenti tra i due trattamenti.

Tra il 2016 e il 2019 sono state pubblicate anche diverse revisioni sistematiche e metanalisi che confermano il vantaggio dell'aggiunta degli NK1 antagonisti nella prevenzione dell'emesi da farmaci altamente emetogeni [12-14].

La revisione sistematica e metanalisi di Chow *et al.* [12] ha valutato 17 studi che confrontavano la combinazione di NK1 antagonisti + palonosetron + desametasone verso altri regimi antiemetici (a 2 o 3 farmaci); 12 studi erano su pazienti sottoposti a regimi altamente emetogeni e 5 su pazienti sottoposti a regimi moderamente emetogeni. Le conclusioni evidenziano la superiorità della tripletta nelle risposte complete, ma anche nell'emesi ritardata.

La matanalisi di Zhang *et al.* [13] ha valutato 36 studi che confrontavano la tripletta di farmaci antiemetici (NK1 antagonisti + 5-HT3 antagonisti + desametasone) verso la doppietta (5-HT3 antagonisti + desametasone) in pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente o altamente emetogena. Anche in questo caso la tripletta si è dimostrata superiore alla doppietta, senza differenze tra i diversi NK1 antagonisti.

La metanalisi di Abdel-Rahman *et al.* [14] ha incluso 19 studi clinici randomizzanti che valutavano l'aggiunta di NK1 antagonisti in pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetogena dimostrando, anche in questo caso, un aumento di risposte complete.

Limiti: Non sono stati trovati limitazioni nel disegno di studio, imprecisione, indirectness, eterogeneità e publication bias.

Bilancio beneficio/danno: considerando tutti gli studi con NK1 antagonisti, l'aggiunta di questa classe di farmaci al 5-HT3 antagonista e al desametasone ha aumentato la percentuale di risposte complete (non vomito né terapia di salvataggio) nelle prime 24 ore dopo la somministrazione del cisplatino dal 4% al 14% rispetto al 5-HT3 antagonista più desametasone. Questo aumento non solo è statisticamente significativo ma anche clinicamente rilevante, perché impatta anche sull'incidenza di emesi ritardata dello stesso ciclo di chemioterapia e sull'incidenza di emesi acuta e ritardata dei cicli di chemioterapia successivi.

Gli effetti collaterali complessivamente sono modesti e facilmente gestibili.

La scelta fra i tre NK1 antagonisti dovrebbe essere basata sul loro rispettivo costo di acquisto.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Per la prevenzione dell'emesi acuta da cisplatino, una combinazione a 3 farmaci includente dosi singole di un 5-HT3 antagonista, desametasone e un NK1 antagonista (aprepitant, fosaprepitant, netupitant o rolapitant) somministrata prima della chemioterapia dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione. [2-14] La dose di desametasone, sia orale o endovenosa, raccomandata in associazione all'aprepitant, fosaprepitant e netupitant è 12 mg, mentre è 20 mg in associazione al rolapitant [2-14].	**Positiva forte**
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 2: ***Per la prevenzione dell'emesi acuta da cisplatino (o da antracicline-ciclofosfamide) può essere utilizzata olanzapina?***

L'olanzapina è un antipsicotico che blocca numerosi neurotrasmettitori nel sistema nervoso centrale: i recettori della dopamina D_1, D_2, D_3, della serotonina 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}, 5-HT_3 e 5-HT_6, gli α_1 adrenergici, i muscarinici e quelli dell'istamina H_1.

Negli ultimi anni olanzapina è stata valutata per la prevenzione dell'emesi nei pazienti oncologici; in particolare, diversi studi hanno valutato olazanpina nei pazienti sottoposti a chemioterapia ad elevato potere

emetogeno, sia in alternativa agli NK1 antagonisti, sia in aggiunta alla tripletta NK1-RA, 5-HT3-RA e desametasone.

Nel 2011 è stato pubblicato il primo studio di fase III eseguito in 251 pazienti sottoposti a cisplatino o ciclofosfamide + adriamicina, ha valutato l'efficacia e la tossicità dell'olanzapina, rispetto all'aprepitant nel prevenire il vomito da chemioterapia [15].

I pazienti erano randomizzati a ricevere olanzapina 10 mg per via orale, palonosetron 0.25 mg ev e desametasone 20 mg ev nel giorno 1 e olanzapina 10 mg orale nei giorni 2-4 o aprepitant 125 per os, palonosetron 0.25 mg ev e desametasone 12 mg ev nel giorno 1 e aprepitant per os 80 mg nei giorni 2-3 e desametasone 4 mg os due volte al giorno nei giorni 2-4. La risposta completa non era significativamente diversa tra i due trattamenti antiemetici nel giorno 1 (97% vs 87%), nei giorni 2-5 (77% vs 73%) e nei giorni 1-5 (77% vs 73%), rispettivamente. La risposta completa della nausea nei giorni 1-5 era superiore con l'olanzapina (69% vs 38%). Lo studio presenta limiti di rilievo in quanto è uno studio in aperto e quindi è impossibile valutare l'impatto dei trattamenti su un endpoint soft come la nausea; a causa dell'esiguità del campione arruolato lo studio era capace solo di mostrare ampie differenze di efficacia fra i due trattamenti (≥ 15% delle risposte complete nei giorni 1-5); non era definito il disegno dello studio (superiorità, non inferiorità, o studio di equivalenza) e infine è stata eseguita un'analisi ad interim non pianificata [16] senza che nella pubblicazione per esteso dei risultati non fosse modificato il livello di significatività come richiesto da Bonferroni.

Più recentemente uno studio di fase II ha dimostrato un'alta percentuale di risposte complete e di protezione dalla nausea in pazienti sottoposti a cisplatino quando l'olanzapina era associata ad un 5-HT3 antagonista, al desametasone e ad un NK1 antagonista [17].

Successivamente, uno studio di fase III ha confrontato l'olanzapina 10 mg os die dal giorno 1 al giorno 4 associata alla tripletta standard di un 5-HT3 antagonista, desametasone e fosaprepitant con la sola tripletta in pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino e con la combinazione di antracicline e ciclofosfamide

[18]. L'endpoint primario dello studio era la percentuale di pazienti che presentavano no nausea. L'olanzapina aumentava significativamente la protezione completa dalla nausea nel giorno 1 (74% vs 45%), nei giorni 2-5 (42% vs 25%) e nei giorni 1-5 (37% vs 22%). Anche le risposte complete (no vomito né terapia di salvataggio) erano significativamente superiori con l'aggiunta di olanzapina (86% vs 65% al giorno 1, 67% vs 52% nei giorni 2-5 e 64% vs 52% nei giorni 1-5). I pazienti sottoposti ad olanzapina presentavano un incremento significativo dell'incidenza di sedazione (severa nel 5% dei casi) nel giorno 2 che si risolveva nei giorni 3, 4 e 5 anche continuando la somministrazione di olanzapina nei giorni 3 e 4. Nessun paziente discontinuava lo studio a causa della sedazione.
Diversamente da quanto riportato nello studio, la percezione nella pratica clinica di molti oncologi che hanno utilizzato il farmaco è quella che l'incidenza di sedazione sia più elevata e mal tollerata dai pazienti.

Sono quindi assolutamente necessari studi di dose-finding di confronto dell'efficacia e tossicità di diverse dosi di olanzapina (ad esempio 2,5 mg vs 5 mg vs 10 mg, sempre associata alla tripletta di antiemetici) e di diverse schedule (ad esempio somministrazione di olanzapina solo al giorno 1 o per più giorni) per identificare la dose meno tossica ed ugualmente efficace di olanzapina. Questa dose di olanzapina dovrebbe essere associata alla tripletta e valutata vs la sola tripletta di antiemetici sia in pazienti sottoposti a cisplatino che in donne affette da carcinoma della mammella sottoposte ad antracicline + ciclofosfamide per confermare i risultati dello studio pubblicato.

Uno studio di questo tipo è uno studio di fase II, doppio cieco, dose-finding eseguito in 153 pazienti sottoposti per la prima volta a chemioterapia con cisplatino, che ha valutato efficacia e tossicità di 5 mg versus 10 mg di olanzapina somministrata dal giorno 1 al giorno 4 dopo la chemioterapia. Ambedue le dosi erano associate a palonosetron, aprepitant e desametasone. La percentuale di risposte complete era simile nel giorno 1 (98,7% con 5 mg e 100% con 10 mg), nei giorni 2-5 (85,7% versus 77,6%) e nei giorni 1-5 (85,7% versus 77,6%, rispettivamente). La sedazione riferita non è risultata significativamente differente tra i due bracci dello studio (45,5% versus 53,3% dei pazienti) [19].

Nel 2020 sono stati pubblicati 2 studi che hanno valutato dosi diverse di olanzapina.

Il primo studio [20], è uno studio randomizzato, doppio-cieco, controllato, che ha valutato 710 pazienti sottoposti per la prima volta a cisplatino, che venivano randomizzati a ricevere olanzapina 5 mg verso placebo nei giorni 1-4, in aggiunta ad aprepitant + palonosetron + desametasone. L'endpoint primario era la risposta completa (no vomito, no uso di farmaci rescue) nella fase ritardata (giorni 2-5).

Nella fase acuta, hanno ricevuto una protezione completa il 94% dei pazienti con olanzapina verso l'88% dei pazienti con placebo; nella fase ritardata, il 79% verso 66% rispettivamente; nell'intero periodo 76% verso 61% rispettivamente. Riguardo alla nausea, nei giorni 1-5 non si sono evidenziate differenze statisticamente significative tra i due bracci di trattamento, mentre nei giorni 2-4 si è avuto una minore nausea con olanzapina rispetto al placebo.

Riguardo alla tossicità, 1 paziente ha presentato stipsi G3 ed 1 paziente sonnolenza G3 correlati ad olanzapina.

Il secondo studio [21] ha valutato 141 pazienti sottoposti per la prima volta a cisplatino (37 pazienti) o antraciclina-ciclofosfamide (104 pazienti). I pazienti venivano randomizzati 1:1:1 a ricevere aprepitant (125 mg il g.1, 80 mg i giorni 2-3) oppure olanzapina 10 mg (gg. 1-4) oppure olanzapina 5 mg (gg. 1-4), in aggiunta ad ondansetrone e desametasone. L'endpoint primario dello studio era l'assenza di nausea nei giorni 1-5. I pazienti che non hanno presentato nausea nei giorni 1-5 sono risultati del 33% con aprepitant, 43,2% con olanzapina 10 mg e 37% con olanzapina 5 mg; la risposta completa è risultata invece simile nei tre bracci. Riguardo alla tossicità, i due dosaggi di olanzapina sono risultati ben tollerabili, senza differenze significative, neanche riguardo alla sonnolenza, tra 10 e 5 mg.

Negli ultimi anni sono state pubblicate diverse revisioni e metanalisi degli studi disponibili, per cercare di stabilire in modo più chiaro l'effettivo ruolo dell'olanzapina e il suo profilo di rischio/beneficio.

Nel 2018, in particolare, è stata pubblicata una revisione sistematica Cochrane [22] che ha considerato gli studi randomizzati che hanno valutato olanzapina rispetto ad altri agenti (placebo/nessun trattamento, desametasone, NK1-RA, 5-HT3-RA, procinetici). Le conclusioni degli autori sono che probabilmente olanzapina riduce la nausea ed il vomito ritardati, che probabilmente aumenta la possibilità di non avere nausea o vomito durante la chemioterapia rispetto al placebo/nessun trattamento se aggiunta alla terapia antiemetica standard. È incerto il beneficio di 5 mg rispetto a 10 mg e non c'è una sicura differenza in effetti collaterali. tra i due dosaggi, soprattutto per quanto riguarda la sonnolenza.

Nel 2019 è stata pubblicata una revisione sistematica e metanalisi che ha preso in considerazione 27 studi clinici randomizzati che confrontavano 12 differenti regimi antiemetici [23] Anche in questo caso, gli autori concludono che i regimi contenenti olanzapina sono i più efficaci nella prevenzione della nausea e vomito da chemioterapia altamente emetogena. Gli autori sottolineano, inoltre, che olanzapina potrebbe essere un'alternativa meno costosa rispetto agli NK1-antagonisti. A questa stessa conclusione sono giunti anche gli autori di un'altra metanalisi pubblicata nel 2018 [24], che ha preso in considerazione 43 studi, non solo randomizzati, che hanno valutato un regime a 3 farmaci a base di olanzapina verso una combinazione a 3 farmaci a base di NK1-RA per la prevenzione dell'emesi da farmaci altamente emetogeni.

Limiti: gli studi con olanzapina presentano complessivamente diverse limitazioni: prendono in considerazione pazienti sottoposti a **regimi antiemetici** diversi, valutano dosaggi diversi del farmaco e diverse combinazioni antiemetiche, molti sono in aperto e questo influenza molto un endpoint come la nausea, su cui peraltro olanzapina sembra avere l'effetto maggiore. I limiti dei diversi studi necessariamente si ritroveranno nelle revisioni, che valutano insieme studi molto diversi fra loro.

Bilancio beneficio/danno: olanzapina è un farmaco discretamente tollerato, il cui problema principale è la sedazione, da tenere in considerazione soprattutto in pazienti anziani.

I regimi contenenti olanzapina in aggiunta a NK1 antagonisti, 5HT3 antagonisti e desametasone, probabilmente aumentano la protezione dalla nausea e vomito da chemioterapia altamente emetogena. Non è ancora ben definito il dosaggio ottimale del farmaco. Olanzapina potrebbe, inoltre, essere impiegata in alternativa rispetto agli NK1-antagonisti ad un costo inferiore, ma con i problemi di tossicità e di dosaggio sopra riportati.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Per la prevenzione dell'emesi acuta da cisplatino una combinazione a 4 farmaci includente dosi singole di un 5-HT3 antagonista, desametasone, un NK1 antagonista (aprepitant, fosaprepitant, netupitant o rolapitant) e olanzapina somministrata prima della chemioterapia può essere presa in considerazione [17-18;22-24].	**Positiva debole**
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 3: ***Per la prevenzione dell'emesi ritardata da cisplatino possono essere utilizzati NK1 antagonisti e desametasone oppure metoclopramide + desametasone ?***

Data l'elevata incidenza di emesi ritardata, tutti i pazienti sottoposti a dosi singole di cisplatino devono ricevere una profilassi antiemetica.

I 5-HT3 antagonisti, usati da soli, non si sono dimostrati particolarmente efficaci nel controllo del vomito ritardato indotto da cisplatino. Invece le combinazioni di desametasone (8 mg due volte al giorno nei giorni 2-3 e 4 mg 2 due volte al giorno nei giorni 4-5 per via orale o intramuscolare) con metoclopramide (0.5 mg/kg o 20 mg os 4 volte al giorno nei giorni 2-5) o un 5-HT3 antagonista (ad esempio, ondansetron 8 mg os due volte al giorno nei giorni 2-5), iniziate 24 ore dopo la chemioterapia e per un minimo di 72 ore, si sono dimostrate efficaci ed erano considerate considerate il migliore trattamento per prevenire l'emesi ritardata da cisplatino, prima dell'introduzione degli NK1 antagonisti.

Nei due studi di fase III con l'aprepitant precedentemente descritti, la protezione completa dal vomito ritardato (giorni 2-5) era significativamente superiore nei pazienti che ricevevano la combinazione di

aprepitant (80 mg os nei giorni 2 e 3 dopo il cisplatino) più desametasone rispetto a quelli sottoposti a desametasone da solo [2-3]. Considerando anche gli studi sul netupitant e sul rolapitant recentemente pubblicati [7-11], l'aggiunta di un NK1 antagonista in pazienti sottoposti a cisplatino aumenta del 8-21% la risposta nei giorni 2-5. Tale vantaggio dall'aggiunta degli NK1 antagonisti è confermato anche dalle metanalisi e revisioni sistematiche già riportate in precedenza [12-14].

Parte dell'effetto antiemetico dei NK1 antagonisti dei giorni 2-5 potrebbe essere dovuto ad un effetto di dipendenza dai risultati superiori ottenuti nel braccio dell'NK1 antagonista nelle prime 24 ore. Negli studi che hanno valutato l'effetto degli NK1 antagonisti, infatti, i pazienti sottoposti ai due diversi trattamenti antiemetici avevano ottenuto una diversa risposta completa nelle prime 24 ore, condizione che può aver influenzato i risultati ottenuti nei giorni 2-5.

Per identificare il trattamento più efficace nel vomito ritardato sarebbe necessario, quindi, che tutti i pazienti ricevessero la stessa terapia antiemetica nelle prime 24 ore, o che almeno venisse eseguita un'analisi multifattoriale che valuti l'efficacia ottenuta nel prevenire l'emesi ritardata a parità di risultati ottenuti nel prevenire l'emesi acuta.

Tale analisi non è stata condotta in nessuno degli studi sopra riportati che hanno valutato gli NK1 antagonisti, e lo stesso è avvenuto in un altro studio, in cui si confrontava aprepitant più desametasone rispetto ad ondansetron più desametasone nei giorni 2-4 dopo la chemioterapia [25].

In uno studio randomizzato e controllato, condotto in doppio cieco su 288 pazienti sottoposti e cisplatino [26], tutti i pazienti arruolati ricevevano la stessa profilassi per il vomito acuto (aprepitant 125 mg os, desametasone 12 mg ev e palonosetron 0.25 mg ev). A partire da 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia, i pazienti erano randomizzati a ricevere metoclopramide 20 mg os 4 volte die + desametasone 8 mg os 2 volte die nei giorni 2-4 o aprepitant 80 mg os nei giorni 2-3 + desametasone 8 mg os die nei giorni 2-4. Lo studio è stato pianificato come uno studio di superiorità e voleva dimostrare che l'aprepitant inducesse almeno un 12% in più di risposte complete dal vomito ritardato. La risposta completa (no vomito né terapia di salvataggio) era simile nelle prime 24 ore quando i pazienti ricevevano la stessa terapia

antiemetica. Nei giorni 2-5 la risposta completa era altresì non significativamente diversa (80% con aprepitant + desametasone versus 82% con metoclopramide + desametasone). Anche gli altri endpoint secondari (no vomito, no nausea, etc.) erano non significativamente differenti nei due bracci di trattamento così come gli eventi avversi. In conclusione, l'aprepitant non è superiore alla metoclopramide nella profilassi dell'emesi ritardata da cisplatino ma ottiene simile efficacia e tossicità della metoclopramide costando di più. È corretto ricordare la recente nota EMA recepita dall'AIFA che limita l'utilizzo di metoclopramide alla dose massima di 0.5 mg/kg al giorno per una settimana per i possibili effetti collaterali di tipo neurologico (sindrome extrapiramidale).

Limiti: nei due studi con aprepitant [2-3], non è stato utilizzato il trattamento standard per la profilassi del vomito ritardato indotto da cisplatino, rappresentato da una combinazione di desametasone più metoclopramide o un 5-HT3 antagonista e i pazienti non ricevevano tutti lo stesso trattamento antiemetico al giorno 1.

Bilancio beneficio/danno: in pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetogena con cisplatino dovrebbe sempre essere considerata la profilassi per l'emesi ritardata; nonostante i limiti degli studi sopra esposti, in pazienti che hanno ricevuto aprepitant al giorno 1, aprepitant + desametasone o metoclopramide + desametasone hanno dimostrato una significativa riduzione dell'emesi ritardata; lo stesso vale per il desametasone da solo nei pazienti che hanno ricevuto un NK1 antagonista a somministrazione unica al giorno 1. Tali farmaci hanno evidenziato effetti collaterali minimi e ben gestibili.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In pazienti che nelle prime 24 abbiano assunto una combinazione di aprepitant, 5-HT3 antagonista e desametasone per la prevenzione del vomito acuto indotto da cisplatino, una combinazione di aprepitant più desametasone o metoclopramide + desametasone può essere presa in considerazione per la prevenzione del vomito ritardato [2-3;12-14;26].	**Positiva debole**
B	Nei pazienti sottoposti a cisplatino, che abbiano assunto una combinazione di un NK1 antagonista in unica somministrazione (fosaprepitant, netupitant e rolapitant) più un 5-HT3 antagonista e desametasone per la prevenzione del vomito acuto, un trattamento	**Positiva debole**

	con solo desametasone per la prevenzione dell'emesi ritardata può essere preso in considerazione [4-14].	
COI: Nessun conflitto dichiarato		

3. Dosi e modalità di somministrazione dei 5HT3 antagonisti

Nonostante tutti concordino che i 5-HT3 antagonisti vadano somministrati in dose singola immediatamente prima della chemioterapia, c'è una ampia differenza nelle dosi singole approvate per via endovenosa.

Ad esempio, negli Stati Uniti la dose approvata di ondansetron, 32 mg, è 4 volte più alta rispetto alla dose approvata in Europa (8 mg) mentre l'opposto vale per il granisetron (1 mg rispetto a 3 mg).

Dal giugno 2012, la dose singola massima di ondansetron per via endovenosa è stata ridotta dagli enti regolatori a 16 mg. Questo sulla base dei risultati di uno studio che ha evidenziato con dosi superiori un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT corretto che può indurre aritmie potenzialmente pericolose per la vita.

Nella Tabella 4 sono riportate le dosi, la via e la modalità di somministrazione dei 5-HT3 antagonisti ritenute essere terapeuticamente equivalenti nella prevenzione dell'emesi acuta, come dimostrato in numerosi studi controllati doppio-cieco.

Il palonosetron che ha un'emivita molto lunga (circa 40 ore), è stato confrontato in tre studi con l'ondansetron ed il granisetron in pazienti sottoposti a cisplatino [27-29]. In tutti e tre gli studi non vi erano differenze nella percentuale di risposte complete (non vomito né terapia di salvataggio) ottenute nelle prime 24 ore. Due dei tre studi evidenziavano però una percentuale di risposte complete superiori nei giorni 2-5 con il palonosetron.

La dose singola di desametasone utilizzata per via endovenosa è 20 mg.

4. Prevenzione dell'emesi da chemioterapia con AC/EC

Il regime ciclofosfamide più adriamicina (AC)/ciclofosfamide più epirubicina (EC) utilizzato nelle donne con carcinoma della mammella è stato riclassificato nelle linee guida 2016 come una combinazione altamente emetogena [1] .

Tale combinazione è quindi riconosciuta avere un potere emetogeno >90%, per cui è stata studiata la profilassi per l'emesi acuta e ritardata in maniera analoga a quanto è stato effettuato per il cisplatino.

Va sottolineato che in pazienti trattate con tale combinazione, il grado di protezione dall'emesi acuta ha una grande influenza sull'incidenza dell'emesi ritardata. Infatti, l'incidenza globale di vomito ritardato e nausea ritardata moderata-severa è inferiore al 20%-30% nei pazienti che non presentano vomito e nausea moderata-severa nelle prime 24 ore, ed è circa del 55%-75% in quelli che presentano vomito e nausea moderata-severa nelle prime 24 ore.

Solo pochi studi sono stati eseguiti nel corso del tempo per valutare l'efficacia dei farmaci antiemetici nella prevenzione dell'emesi ritardata in questi pazienti e in genere includevano sia regimi AC/EC somministrati in pazienti con carcinoma della mammella che farmaci moderatamente emetogeni. In ogni caso, il desametasone o un 5-HT3 antagonista somministrati per via orale si sono dimostrati efficaci (protezione completa dal vomito ritardato in circa il 40%-60% dei pazienti).

Quesito 4: ***Per la prevenzione dell'emesi acuta da antracicline e ciclofosfamide nelle pazienti con carcinoma della mammella può essere utilizzato un regime a tre farmaci comprendente un NK1 antagonista, il desametasone e un 5-HT3 antagonista?***

La combinazione di un 5-HT3 antagonista con il desametasone si è dimostrata significativamente più efficace del desametasone da solo o di un 5-HT3 antagonista da solo ed è stata considerata la prevenzione ottimale dell'emesi acuta da questi farmaci fino all'introduzione in commercio dell'aprepitant [1].

L'**aprepitant** è stato valutato in uno studio eseguito in 866 pazienti affette da carcinoma della mammella sottoposte a chemioterapia con AC/EC. Le pazienti erano randomizzate a ricevere il trattamento di controllo (giorno 1: ondansetron 8 mg os + desametasone 20 mg os prima della chemioterapia e ondansetron 8 mg os 8

ore dopo; giorni 2-3: ondansetron 8 mg ogni 12 ore) o il trattamento sperimentale contenente aprepitant (giorno 1: aprepitant 125 mg os + ondansetron 8 mg os + desametasone 12 mg os prima della chemioterapia e ondansetron 8 mg os 8 ore dopo; giorni 2-3: aprepitant 80 mg os). La risposta completa era significativamente superiore con l'aprepitant nel giorno 1 (76% vs 69%), nei giorni 2-5 (55% vs 49%) e nei giorni 1-5 (51% vs 42%). Invece la protezione completa dalla nausea non era significativamente diversa tra i due trattamenti, con una percentuale di pazienti che riferivano no nausea dal 33 al 45% a seconda del ciclo e che riferivano no nausea significativa dal 60 al 75% circa in entrambi i bracci; anche la tollerabilità non è risultata significativamente diversa tra i due bracci di trattamento, con la maggior parte degli effetti collaterali (alopecia, fatigue, mal di testa, neutropenia) imputabili probabilmente alla chemioterapia [30].

Più recentemente il netupitant in combinazione nella stessa compressa al palonosetron (**NEPA**) è stato confrontato con il palonosetron (ambedue i regimi associavano desametasone a dosi rispettivamente di 12 e 20 mg per via orale) in 1455 donne affette da carcinoma della mammella che iniziavano un trattamento chemioterapico con antracicline e ciclofosfamide. L'endpoint principale dello studio era la percentuale di risposte complete durante i giorni 2-5. Il NEPA era significativamente superiore al palonosetron sia nei giorni 2-5 (77% versus 70%) che nel giorno 1 (88% versus 85%) e nei giorni 1-5 (74% versus 67%). Da notare che l'aggiunta dell'antagonista dei recettori NK1 aumentava la percentuale di risposte complete di circa il 7%, percentuale molto simile a quella che si otteneva con l'aggiunta dell'aprepitant [31].

Nel 2019 è stato pubblicato anche uno studio che ha valutato la formulazione endovenosa del NEPA (**fosnetupitant**) rispetto al NEPA orale in 402 pazienti con carcinoma della mammella sottoposte ad antracicline+ciclofosfamide. Non si sono evidenziate differenze nel profilo di tossicità, né sono state riportate reazioni legate all'infusione. La risposta completa è risultata simile al ciclo 1 giorni 1-5 (73% con il fosnetupitant verso 77,2% con il NEPA orale) [32].

Un altro studio ha valutato il ruolo del **rolapitant**, alla dose di 180 mg os in unica somministrazione prima della chemioterapia al giorno 1, in 1369 pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente emetogena (l'80% circa erano donne, oltre il 50% delle quali sottoposte a AC o EC per cancro della mammella) [33].

Il desametasone era somministrato a 20 mg os il giorno 1 e il granisetron a 2 mg os nei giorni 1-3. La risposta completa nei giorni 2-5, che era l'endpoint primario dello studio, era significativamente superiore con rolapitant (71% versus 62%) così come la risposta completa nei giorni 1-5 (69% versus 58%). Superiore ma non statisticamente significativa era la risposta completa al giorno 1 (83% versus 80%). La frequenza di nausea non era significativamente diversa tra i due trattamenti così come gli eventi avversi tra i due trattamenti (mal di testa, singhiozzo, stipsi, dispepsia).

Limiti: Non sono state trovate limitazioni nel disegno degli studi, imprecisione, indirectness, eterogeneità e publication bias.

Bilancio beneficio/danno: nella prevenzione dell'emesi acuta in pazienti affette da carcinoma della mammella sottoposte a chemioterapia con AC/EC, l'aggiunta di un NK1 antagonista ha aumentato la risposta completa dallo 0 al 7% rispetto alla combinazione di un 5-HT3 antagonista più desametasone senza NK1 antagonista. Anche in questo sottogruppo di pazienti attendiamo studi di confronto fra i tre NK1 antagonisti per identificare quello più efficace. In assenza di questi studi la scelta andrà verso quello più economico. Gli effetti collaterali di tali regimi antiemetici sono modesti e ben gestibili.

Come detto in precedenza riguardo al cisplatino, tra il 2016 e il 2019 sono state pubblicate anche diverse revisioni sistematiche e metanalisi che confermano il vantaggio dell'aggiunta degli NK1 antagonisti nella prevenzione dell'emesi da farmaci altamente emetogeni, compresi i regimi a base di antracicline e ciclofosfamide [12-14].

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	La combinazione di aprepitant, fosaprepitant, netupitant o rolapitant con un 5-HT3 antagonista ed il desametasone dovrebbe essere considerata come prima opzione per la prevenzione dell'emesi acuta indotta da ciclofosfamide più antracicline in donne affette da cancro della mammella. [12-14;30-33]	**Positiva forte**
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 5: ***Per la prevenzione dell'emesi acuta da ciclofosfamide + antraciclina si può utilizzare olanzapina per aumentare l'efficacia?***

L'olanzapina, in associazione ad un 5-HT3 antagonista, desametasone e un NK1 antagonista, è stata valutata anche in questo sottogruppo di pazienti (**vedi quesito 2**) e sulla base dei dati attualmente disponibili, l'aggiunta di olanzapina ad un regime a 3 farmaci (NK1 antagonista + 5-HT3 antagonista + desametasone) può essere presa in considerazione.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Per la prevenzione dell'emesi acuta da chemioterapia con antracicline e ciclofosfamide in pazienti affette da carcinoma della mammella , una combinazione a 4 farmaci includente dosi singole di un 5-HT3 antagonista, desametasone, un NK1 antagonista (aprepitant, fosaprepitant, netupitant o rolapitant) e olanzapina somministrata prima della chemioterapia può essere presa in considerazione [15;22-24].	**Positiva debole**
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 6: ***Per la prevenzione dell'emesi ritardata da antracicline e ciclofosfamide nelle pazienti con carcinoma della mammella possono essere utilizzati aprepitant o desametasone?***

Prima dell'avvento degli NK1 antagonisti, il desametasone è stato valutato in uno studio doppio cieco controllato del 2000 [34], che ha dimostrato la necessità di eseguire una profilassi antiemetica per il vomito ritardato in tutti i pazienti sottoposti a chemioterapia di moderato potere emetogeno, categoria cui apparteneva fino al 2016, anche la combinazione antraciclina-ciclofosfamide .

Lo studio non aveva come endpoint se trattare tutti i pazienti o meno, ma era stratificato in due popolazioni a basso ed alto rischio di emesi.

Nell'alto rischio (pazienti che avevano presentato vomito o nausea moderata-severa durante le prime 24 ore) tutti i pazienti ricevevano una profilassi antiemetica per il vomito ritardato confrontando due diversi trattamenti (desametasone 4 mg due volte al giorno nei giorni 2-3 oppure lo stesso desametasone in combinazione con ondansetron 8 mg) . L'arruolamento di pazienti ad alto rischio nello studio che hanno completato l'intero corso di chemioterapia prevista è risultato basso e non sufficienti a dimostrare una

differenza significativa tra i due bracci, per cui in questo sottogruppo di pazienti la migliore profilassi dell'emesi ritardata resta da chiarire.

Nei pazienti a basso rischio (cioè quelli che non avevano presentato vomito o nausea moderata-severa nelle prime 24 ore), erano previsti gli stessi due bracci di trattamento più un braccio con solo placebo. In questi pazienti lo studio ha dimostrato un beneficio da una profilassi rispetto al placebo (protezione completa dall'emesi ritardata nel 87,4% con desametasone, nel 91,8% con desametasone+ondansetron, nel 76,8% con placebo), senza una differenza statisticamente significativa tra i due bracci con desa o desa+ondansetron. Non sono stati riportati eventi avversi seri o non attesi.

Aprepitant è stato valutato nello studio di Warr di fase III, in cui la protezione completa dal vomito ritardato (giorni 2-5) era significativamente superiore nelle pazienti che ricevevano aprepitant (80 mg os nei giorni 2 e 3 dopo la chemioterapia) rispetto a quelle sottoposte ad ondansetron [30].

In questo studio non è stato utilizzato il trattamento standard per la profilassi del vomito ritardato indotto da chemioterapia di moderato potere emetogeno rappresentato dal desametasone.

Includendo anche gli studi sul netupitant e sul rolapitant [31-33] gli NK1 antagonisti aumentavano la risposta completa dall'emesi ritardata del 6-9% nei giorni 2-5. Questo miglioramento non è solo statisticamente significativo, ma anche clinicamente rilevante, grazie al potenziale impatto positivo sulla risposta completa nei cicli successivi di chemioterapia. Ovviamente anche in questo caso le differenze nel beneficio ottenuto possono essere influenzate da differenze nel regime antiemetico di controllo. Inoltre, nessuno degli studi eseguiti nel controllo dell'emesi da AC/EC era specificatamente pianificato per verificare l'impatto sull'emesi ritardata degli NK1 antagonisti e parte almeno dell'efficacia dimostrata nel controllo dell'emesi ritardata è da attribuire ad un effetto di dipendenza dai risultati ottenuti nel controllo dell'emesi acuta.

Nel 2014 è stato pubblicato uno studio che valutato aprepitant rispetto al desametasone per la profilassi dell'emesi ritardata [35].

Tutte le pazienti ricevevano la profilassi standard per l'emesi acuta (aprepitant + un 5-HT3 antagonista + desametasone) e venivano randomizzate a ricevere per via orale aprepitant 80 mg nei giorni 2 e 3 o desametasone 4 mg ogni 12 ore nei giorni 2 e 3. I risultati nelle prime 24 ore erano simili tra i due gruppi di

pazienti. Nei giorni 2-5 la percentuale di protezione completa era identica: 79% dei pazienti sia con desametasone che con aprepitant. Non vi erano differenze neanche nei risultati degli endpoint secondari dello studio (no vomito, no nausea significativa, percentuale di protezione completa, qualità di vita, etc). L'incidenza di insonnia (2.9% vs 0.4%) e di pirosi gastrica (8.1% vs 3.6%) era significativamente superiore con desametasone, ma la differenza da un punto di vista clinico era marginalmente significativa.

Limiti: nel primo studio che ha valutato aprepitant in queste pazienti [30] non è stato utilizzato il trattamento standard per la profilassi del vomito ritardato indotto da chemioterapia di moderato potere emetogeno rappresentato dal desametasone, inoltre i due gruppi di pazienti ricevevano una diversa terapia antiemetica al giorno 1; questi limiti sono stati superati nello studio del 2014 [34].

Bilancio beneficio/danno: in conclusione, nelle pazienti sottoposte a chemioterapia con antracicline e ciclofosfamide, è necessaria la prevenzione dell'emesi ritardata. Nelle pazienti che hanno ricevuto aprepitant + 5-HT3 antagonista + desametasone al giorno 1, Il desametasone ha la stessa efficacia dell'aprepitant nel prevenire l'emesi ritardata ed una simile tossicità. I costi sono però significativamente diversi, in quanto l'aprepitant per la profilassi dell'emesi ritardata costa molto più del desametasone in Italia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Aprepitant o desametasone possono essere utilizzati nella prevenzione del vomito ritardato indotto da ciclofosfamide più adriamicina o epirubicina in donne affette da carcinoma della mammella, che nelle prime 24 ore abbiano assunto una combinazione di aprepitant, un 5-HT3 antagonista e desametasone per prevenire il vomito acuto. [30-35]	**Positiva debole**
√	Le pazienti invece che hanno ricevuto fosaprepitant, netupitant e rolapitant nelle prime 24 ore non necessitano di altri farmaci per prevenire il vomito ritardato da AC/EC.	**Positiva debole**
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Uno studio di non-inferiorità ha confrontato desametasone in dose unica al giorno 1 (12 mg ev) versus desametasone per 3 giorni consecutivi (12 mg ev il giorno 1 e 8 mg ev o os nei giorni 2 e 3 dopo la somministrazione della chemioterapia) [36].

Il desametasone era associato a palonosetron 0,75 mg ev il giorno 1 e ad un NK1 antagonista (fosaprepitant 150 mg ev il giorno 1 o aprepitant orale 125 mg il giorno 1 e 80 mg i giorni 2 e 3). I pazienti erano sottoposti per la prima volta a chemioterapia con cisplatino ≥ 50 mg/m_2 (23%) o una combinazione di antracicline + ciclofosfamide (77%). L'endpoint primario dello studio, che mirava a ridurre l'uso del desametasone, era la percentuale di risposte complete nei giorni 1-5. Globalmente sono stati arruolati 396 pazienti e la risposta completa nei giorni 1-5 non era significativamente diversa tra i due bracci dello studio (46,9% con 3 giorni di desametasone versus 44,0% con un giorno di desametasone). Non differenze si evidenziavano inoltre nel giorno 1 (63,3% versus 64,5%) e nei giorni 2-5 (56,6% versus 51,5%, rispettivamente). L'analisi per sottogruppi dimostrava una non-inferiorità tra i due regimi nei pazienti sottoposti ad antracicline più ciclofosfamide, ma non nei pazienti sottoposti a cisplatino. Per quanto riguarda la tossicità vampate di calore e tremori nei giorni 4 e 5 erano più frequenti con 3 giorni di desametasone mentre anoressia, depressione e fatigue erano più frequenti nei giorni 2 e 3 con 1 giorno di desametasone.

Questo è importante sottolinearlo perché conferma che la profilassi con desametasone del vomito ritardato (giorni 2 e 3 dopo la chemioterapia) è raccomandata sempre nei pazienti sottoposti a cisplatino (in associazione ad aprepitant, nei pazienti che hanno ricevuto al giorno 1 questo NK1 antagonista, o da solo nei pazienti che hanno ricevuto gli altri NK1 antagonisti). Nelle pazienti con cancro della mammella trattate con antracicline + ciclofosfamide, il desametasone si può usare in alternativa all'aprepitant nei giorni 2-3 quando quest'ultimo è stato utilizzato al giorno 1, ma non è raccomandato con tutti gli altri NK 1 antagonisti.

Anche una metanalisi pubblicata di recente conferma le stesse conclusioni [37], pur avendo preso in considerazione sia studi che includevano pazienti sottoposte ad antracicline e ciclofosfamide, sia pazienti che ricevevano regime a moderato potenziale emetogeno.

5. Prevenzione dell'emesi da chemioterapia con moderato potenziale emetogeno (dosi singole per via endovenosa di ciclofosfamide, adriamicina, epirubicina, carboplatino, oxaliplatino e irinotecan usati da soli o in combinazione)

Questo gruppo di chemioterapici include diversi farmaci, cui viene attribuito un potenziale emetogeno tra il 30 e il 90%, per cui viene quindi raccomandato di utilizzare una profilassi antiemetica, sia per l'emesi acuta che per quella ritardata.

La dose, la via e la modalità di somministrazione ottimale dei corticosteroidi nella prevenzione dell'emesi acuta da farmaci di moderato potenziale emetogeno è stata determinata da uno studio doppio cieco controllato [38] in cui 587 pazienti sono stati randomizzati a ricevere nelle prime 24 ore tre diverse dosi e modalità di somministrazione del desametasone: 1) 8 mg ev 30 minuti prima della chemioterapia e 4 mg per via orale, iniziati contemporaneamente alla somministrazione della chemioterapia, ripetuti ogni 6 ore per 4 volte nelle prime 24 ore; 2) 24 mg ev in dose singola e 3) 8 mg ev in dose singola immediatamente prima della chemioterapia. Tutti i pazienti ricevevano ondansetron 8 mg ev associato al desametasone nelle prime 24 ore e desametasone 4 mg os due volte al giorno nei giorni 2-5 dopo la chemioterapia.

La protezione completa dal vomito / nausea nelle prime 24 ore non era significativamente diversa nei tre gruppi di pazienti: 85% / 67%, 84% / 57%, 89% / 61% rispettivamente, con 8 mg ev + 16 mg os, 24 mg ev e 8 mg ev. Anche la protezione completa dal vomito / nausea ritardati era simile tra i tre trattamenti: 81% / 47%, 81% / 45%, 80% / 46%, rispettivamente.

Gli effetti collaterali erano lievi e non significativamente differenti diversi fra i tre gruppi; gli eventi avversi più frequenti e sono stati astenia e mal di testa.

La dose ottimale di desametasone per prevenire l'emesi acuta indotta da farmaci moderatamente emetogeni è 8 mg ev immediatamente prima della chemioterapia [38].

Quesito 7: ***Per la prevenzione dell'emesi acuta da chemioterapia con moderato potenziale emetogeno può essere impiegata la combinazione di palonosetron + desametasone?***

Il palonosetron si differenzia dagli altri 5-HT3 antagonisti per una maggiore emivita. Il suo utilizzo con i farmaci a moderato potenziale emetogeno è stato valutato in tre differenti studi, che però includevano anche pazienti con carcinoma della mammella sottoposte a AC/EC, regimi che sono stati poi riclassificati come ad alto potenziale emetogeno.

Nei primi due studi, dosi differenti di palonosetron (0.25 e 0.75 mg ev) sono state confrontate con dolasetron 100 mg ev [39] e ondansetron 32 mg ev [40] in pazienti naive o pretrattati, sottoposti a regimi moderatamente emetizzanti. Il palonosetron in ambedue gli studi è risultato superiore agli altri 5-HT3 antagonisti.

Il primo studio [39] ha valutato 569 pazienti sottoposti a terapia moderatamente emetogena (di cui oltre il 60% antracicline e ciclofosfamide). La risposta completa nella fase acuta è risultata deli . 63,0% con palonosetron 0,25 mg, 57,1% per palonosetron 0,75 mg, e 52,9% con dolasetron 100 mg. La risposta completa nella fase ritardata è risultata superiore per il palonosetron (54,0% con palonosetron 0,25 mg, 56,6% con palonosetron 0,75 mg e 38,7% con dolasetron).Non si sono registrati effetti collaterali gravi relati al farmaco e la maggior parte di quelli riportati erano di grado lieve-moderato, non correlati al farmaco e con incidenza simile tra i bracci.

Il secondo studio [40] ha valutato 563 pazienti. La risposta completa CR è risultata superiore con palonosetron sia nella fase acuta (81,0% con palonosetron 0,25 mg versus 68,6%, con ondansetron) che nella fase ritardata (74,1% versus 55,1%) La risposta completa ottenuta con palonosetron 0,75 mg non è risultata significativamente superiore rispetto all'ondansetron. Entrambi i trattamenti sono risultati ben tollerati.

Nel terzo studio il palonosetron 0.75 mg ev è stato confrontato con granisetron, ambedue combinati a 16 mg ev di desametasone in pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetogena con cisplatino o regime AC/EC [28].

Lo studio ha randomizzato 1114 pazienti. Nella fase acuta la risposta completa è risultata 75.3% con palonosetron rispetto a 73.3% con granisetron (differenza non significativa). Nella fase

ritardata, la risposta complete è risultata di 56.8% con palonosetron verso 44.5% con granisetron. L'evento avverso più frequente correlato al trattamento è risultato la stipsi ed un aumento transitorio delle transaminasi, con un'incidenza simile nei due bracci.

Nel 2014, una metanalisi di 16 studi randomizzati ha valutato palonosetron rispetto agli altri 5-HT3 antagonisti.concludendo che il palonosetron era superiore ad altri 5-HT3 antagonisti. Tale lavoro ha però il limite importante di aver incluso studi con pazienti sottoposti a chemioterapici a diverso potenziale emetogeno, [41].

Nel 2018 è stata pubblicata una revisione sistematica e metanalisi di 24 studi clinici randomizzati [42] da cui emerge che palonosetron è statitisticamente superiore rispetto agli altri 5-HT3 antagonisti per 10 di 19 endpoint valutati; solo per 1 endpoint riguardante l'emesi nell'intero periodo e per 2 endpoint sulla nausea (nell'intero periodo e nella fase ritardata) il beneficio si avvicinava alla soglia del 10% in differenza di rischio specificata da MASCC/ESMO come livello di significatività clinica.

La revisione conclude pertanto che il palonosetron non sembrerebbe superiore in efficacia e sicurezza rispetto agli altri 5-HT3 antagonisti.

Limiti: nei primi 2 studi [39, 40] il 5-HT3 era associato come da linee guida al desametasone nella prevenzione del vomito acuto solo nel 5% dei pazienti; non veniva somministrato desametasone per la profilassi dell'emesi ritardata; veniva arruolata una percentuale importante di pazienti pretrattati senza riportare l'incidenza nei gruppi di trattamenti della nausea e del vomito acuto e ritardato prima della randomizzazione.

Il terzo studio riportato [28] ha messo insieme pazienti sottoposti a regimi ad alto e a moderato potenziale emetogeno, che richiedono una differente profilassi antiemetica sia per il vomito acuto che ritardato; sono state usate inoltre dosi non standard del desametasone associato ai 5-HT3 antagonisti sia nella profilassi del vomito acuto che ritardato.

Tra le limitazione della metanalisi [41, 42], oltre ai limiti dei singoli studi considerati, va sottolineato il fatto che molti degli studi sul palonosetron non associavano la somministrazione degli steroidi e che la metanalisi include studi su pazienti sottoposti a chemioterapici a diverso potenziale emetogeno.

Bilancio beneficio/danno:, alla luce dei limiti sopra riportati, viene raccomandata la combinazione di un 5-HT3 antagonista + desametasone, senza che sia possibile suggerirne uno rispetto ad un altro. Gli effetti collaterali sono modesti e sovrapponibili tra i diversi farmaci.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Per prevenire l'emesi acuta indotta da chemioterapia di moderato potere emetogeno un regime a base di un 5-HT3 antagonista e desametasone può essere preso in considerazione come prima opzione [28;38;39-42].	**Positiva debole**
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Recentemente è stato pubblicato uno studio randomizzato, doppio cieco, per identificare la dose di palonosetron da utilizzare per via orale in 639 pazienti sottoposti a chemioterapia di moderato potenziale emetogeno [43]. Questi ricevevano dosi di 0.25 o 0.50 o 0.75 di palonosetron per via orale che erano confrontate con 0.25 mg per via endovenosa. La percentuale di risposte complete ottenute nei giorni 1, 1-5 e 2-5 non era significativamente differente tra le tre dosi orali e quella endovena di palonosetron. È stata scelta una dose di 0.50 mg in quanto dava una percentuale numericamente superiore di risposte complete rispetto alla dose di 0.25 e 0.75 mg. Questa è la dose che è stata utilizzata in associazione al netupitant negli studi di fase II e III.

Quesito 8: ***Per la prevenzione dell'emesi acuta da chemioterapia con moderato potenziale emetogeno possono essere utilizzati gli NK1 antagonisti?***

Per valutare il ruolo degli NK1 antagonisti nella prevenzione dell'emesi da farmaci moderatamente emetogeni, sono stati eseguiti due studi randomizzati doppio cieco controllati.

Il primo studio, condotto su 848 pazienti, ha valutato la combinazione di un 5-HT3 antagonista più desametasone più o meno un NK1 antagonista [44]. Circa metà dei pazienti ha ricevuto AC che all'epoca era considerato un regime moderatamente emetogeno. L'endpoint primario, no vomito nei giorni 1-5, era significativamente superiore nei pazienti che erano sottoposti al NK1 antagonista. In particolare, la percentuale di pazienti sottoposti a regimi non AC con assenza di vomito nei giorni 1-5 era più frequente nel gruppo aprepitant (giorni 1- 5: 83% versus 71%; giorno 1: 96% versus 92%; giorno 2-5: 84% versus 74%). Non è stata eseguita una valutazione statistica perché questa era un'analisi post hoc. In ogni caso non tutti i pazienti MEC trattati potrebbero richiedere un NK1 antagonista già fin dal primo ciclo di chemioterapia.

Il secondo studio, doppio-cieco, placebo-controllato ha confrontato fosaprepitant (150 mg ev) più ondansetron per os (8 mg prima della chemioterapia e 8 mg dopo 8 ore) più desametasone per os (12 mg) versus ondansetron per os alle stesse dosi nelle prime 24 ore più 8 mg ogni 12 ore nei giorni 2 e 3, più desametasone (20 mg) in 1015 pazienti riceventi chemioterapia moderatamente emetogena non AC [45]. Il fosaprepitant aumentava significativamente la percentuale di risposte complete nei giorni 2-5, endpoint primario, (79% versus 68%), così come le risposte complete nei giorni 1-5 (77% versus 67%) ma non le risposte complete nel giorno 1 (93% versus 91%).

Due farmaci meritano una riflessione particolare, cioè il carboplatino e l'oxaliplatino.

Nel 2018 è stata pubblicata una metanalisi degli studi che hanno valutato l'efficacia degli NK1 antagonisti nella prevenzione della nausea e del vomito in pazienti sottoposti a chemioterapia con carboplatino. Tale lavoro ha preso in considerazione 9 studi: di questi, 6 studi avevano incluso solo pazienti sottoposti a carboplatino (di questi 6 studi, solo due pubblicati in una rivista peer-reviewed, di cui uno studio di fase III) ed altri 3 studi su pazienti sottoposti a vari regimi moderatamente emetogeni, con analisi per sottogruppi specifiche per il carboplatino.

Rispetto alla combinazione di desametasone e un 5-HT3 antagonista l'aggiunta di un NK1 aumenta significativamente la risposta completa nei giorni 1 (94,5% versus 90,1%), nei giorni 2-5 (76,4% versus 61,7%) e nei giorni 1-5 (75,3% versus 60,4%) [46].

Infine, alcuni studi hanno valutato il ruolo degli NK1 antagonisti nei pazienti sottoposti a chemioterapia con **oxaliplatino**. Uno studio doppio-cieco, eseguito in 710 pazienti affetti da carcinoma del colonretto sottoposti a chemioterapia a base di oxaliplatino, ha valutato il ruolo del casopitant 90 mg ev nel giorno 1 rispetto al placebo, ambedue associati a ondansetron (8 mg 2 volte die nei giorni 1-3) più desametasone (8 mg ev il giorno 1). La risposta completa nei giorni 1-5 era 86% con casopitant e 85% con placebo. L'incidenza di non vomito nei giorni 1-5 era alta in ambedue i bracci dello studio (90% e 89%, rispettivamente), mentre l'incidenza di non nausea nei giorni 1-5 era 55% e 63% [47].

Uno studio randomizzato in aperto eseguito in 413 pazienti sottoposti a chemioterapia a base di oxaliplatino ha confrontano un 5-HT3 antagonista somministrato solo nel giorno 1 associato al desametasone (somministrato nei giorni 1-4) e all'aprepitant rispetto al 5-HT3 antagonista più desametasone [48]. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti con non vomito. La percentuale di pazienti con non vomito era significativamente superiore nel braccio con aprepitant sia nei giorni 1-5 che 2-5 (96% versus 84%, e 96% versus 85%, rispettivamente).

Limiti: gli studi che hanno valutato una combinazione comprendente gli NK1 antagonisti per la prevenzione dell'emesi acuta da farmaci a moderato potenziale emetogeno hanno considerato regimi chemioterapici diversi.

Degli studi che hanno considerato il carboplatino, solo uno è di fase III e per 3 studi i dati sul carboplatino derivano da analisi per sottogruppi.

Riguardo ai 2 studi con oxaliplatino, i dati non sono concordanti.

Bilancio beneficio/danno: in generale, come per altri regimi chemioterapici, l'aggiunta di un NK1 antagonista per la prevenzione dell'emesi non comporta tossicità aggiuntiva. Dai dati ad ora disponibili, l'aggiunta di un NK1 antagonista si traduce in un beneficio chiaro solo per i pazienti sottoposti a carboplatino.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La combinazione di un NK1 antagonista, un 5-HT3 antagonista ed il desametasone dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione per la prevenzione dell'emesi acuta indotta da carboplatino [44-48].	**Positiva forte**
Moderata	La combinazione di un NK1 antagonista, un 5-HT3 antagonista ed il desametasone non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione per la prevenzione dell'emesi acuta indotta da oxaliplatino [47, 48].	**Negativa debole**
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 9: ***Per la prevenzione dell'emesi ritardata da chemioterapia con moderato potenziale emetogeno può essere utilizzato il desametasone?***

Come sottolineato prima, in questi pazienti il grado di protezione dall'emesi acuta ha una grande influenza sull'incidenza dell'emesi ritardata.

Uno studio doppio cieco controllato ha dimostrato la necessità di eseguire una profilassi antiemetica per il vomito ritardato nei pazienti sottoposti a chemioterapia di moderato potere emetogeno [34].

Lo studio non aveva come endpoint se trattare tutti i pazienti o meno, ma era stratificato in due popolazioni a basso ed alto rischio di emesi.

Nell'alto rischio (pazienti che avevano presentato vomito o nausea moderata-severa durante le prime 24 ore) tutti i pazienti ricevevano una profilassi antiemetica per il vomito ritardato confrontando due diversi trattamenti (desametasone 4 mg due volte al giorno nei giorni 2-3 oppure lo stesso desametasone in combinazione con ondansetron 8 mg). L'arruolamento di pazienti ad alto rischio nello studio che hanno completato l'intero corso di chemioterapia prevista è risultato basso e non sufficiente a dimostrare una differenza significativa tra i due bracci, per cui in questo sottogruppo di pazienti la migliore profilassi dell'emesi ritardata resta da chiarire.

Nei pazienti a basso rischio (cioè quelli che non avevano presentato vomito o nausea moderata-severa nelle prime 24 ore), erano previsti gli stessi due bracci di trattamento più un braccio con solo placebo. In questi pazienti lo studio ha dimostrato un beneficio da una profilassi rispetto al placebo (protezione completa

dall'emesi ritardata nel 87,4% con desametasone, nel 91,8% con desametasone+ondansetron, nel 76,8% con placebo), senza una differenza statisticamente significativa tra i due bracci con desametasone o desametasone+ondansetron. Non sono stati riportati eventi avversi seri o non attesi.

In anni più recenti, data la disponibilità dei nuovi regimi antiemetici, si sono resi disponibili anche maggiori dati circa la necessità ed il possibile ruolo del desametasone nella prevenzione dell'emesi ritardata da farmaci moderatamente emetogeni.

Nel 2015 è stata pubblicata una revisione sistematica comprendete 9 studi clinici randomizzati con NK1 antagonisti, palonosetron o olanzapina [49] con vari regimi moderatamente emetogeni, che conclude che manca una solida evidenza riguardo la migliore protezione per l'emesi ritardata in questi pazienti, pur considerando la buona tollerabilità del desametasone.

I dati specifici disponibili riguardo al carboplatino riportati in precedenza [46] non sembrano indicare un vantaggio dall'uso del desametasone nella prevenzione dell'emesi ritardata quando nelle prime 24 ore viene somministrato un NK1 antagonista in dose singola prima della chemioterapia.

Ci sono anche altri lavori, non compresi nella metanalisi sopra riportata, che vanno nella stessa direzione.

Uno studio osservazionale in 44 pazienti, affetti da neoplasie del colon-retto trattati con irinotecan, acido folinico e fluorouracile e che ricevevano desametasone e ondansetron nel giorno 1, ha dimostrato una risposta completa durante l'emesi ritardata nell''82% dei pazienti [50]**.** Se questi risultati fossero confermati da altri studi una profilassi per l'emesi ritardata indotta da irinotecan non sarebbe appropriata.

Un altro lavoro, oltre a quello di Celio *et al.* riportato nella metanalisi sopra citata, ha messo in discussione l'utilità del desametasone per la prevenzione dell'emesi ritardata in pazienti che utilizzavano palonosetron nelle prime 24 ore [51]. Tutti i pazienti ricevevano una combinazione di palonosetron 0.25 mg ev e desametasone 8 mg ev per la prevenzione dell'emesi acuta ed erano poi randomizzati a ricevere desametasone per os (8 mg in dose singola in uno studio e 4 mg due volte al giorno nell'altro studio) nei giorni 2-3 o placebo.

Lo studio, eseguito in 300 donne, affette da neoplasia della mammella in trattamento chemioterapico con regimi includenti antracicline e/o ciclofosfamide, la risposta completa nel giorno 1 era 68 % e 69%, rispettivamente, in pazienti che successivamente ricevevano desametasone o placebo, mentre era 66% e 62% nei giorni 2-5 e 54% verso 54% nei giorni 1-5.

Limiti: gli studi descritti sono diversi tra loro nel disegno, nel tipo di trattamento chemioterapico considerato, nel regime antiemetico utilizzato, nella popolazione inclusa. La metanalisi considera 9 studi, di cui 2 con il palonosetron, uno studio con palonosetron desametasone-sparing, 3 studi con gli NK1 antagonisti, 1 studio con il NEPA, 1 con olanzapina ed 1 con megestrolo acetato, in differenti tipi di MEC.
Il rischio di bias è molto alto.

Bilancio beneficio/danno:gli studi disponibili suggeriscono la possibilità che in alcune condizioni sia possibile non utilizzare il desametasone per la profilassi dell'emesi ritardata da farmaci moderatamente emetogeni non AC, ma al momento le evidenze non ci permettono di modificare la raccomandazione generale circa l'uso del desametasone, considerando anche la sua buona tollerabilità.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nella prevenzione del vomito ritardato da farmaci moderatamente emetogeni con un conosciuto potenziale per l'emesi ritardata, desametasone 4 mg os due volte die nei giorni 2-3 dopo la chemioterapia dovrebbe essere considerato come prima opzione. [34]	**Positiva forte**
COI: Nessun conflitto dichiarato		

6. Prevenzione dell'emesi in pazienti sottoposti a chemioterapia in più giorni consecutivi

Recentemente è stata approvata la formulazione di granisetron come cerotto transdermico nella prevenzione dell'emesi da chemioterapia moderatamente o altamente emetogena della durata di 3-5 giorni consecutivi, in

pazienti in cui la somministrazione di antiemetici per via orale sia complicata da fattori che rendono difficoltosa la deglutizione. Il cerotto contiene 34.3 mg di granisetron, rilascia 3.1 mg di farmaco ogni 24 ore per 7 giorni e deve essere applicato 24-48 ore prima dell'inizio della chemioterapia. L'autorizzazione è stata ottenuta sulla base di uno studio [52] randomizzato disegnato per dimostrare la non inferiorità del cerotto di granisetron rispetto a granisetron orale alla dose di 2 mg/die per 3-5 giorni, in 641 pazienti sottoposti a giorni multipli di chemioterapia ad alto o moderato potere emetogeno. L'obiettivo primario dello studio era la risposta completa (no emesi, no farmaci rescue) dall'inizio fino a 24 ore dopo la fine della terapia; il cerotto di granisetron è risultato non inferiore al granisetron orale (65% verso 60%). Gli effetti collaterali erano simili, con un'incidenza maggiore di stitichezza (7% verso 3%) e minore di mal di testa (0.3% verso 2.5%) per il cerotto. Questo studio ha diverse limitazioni (una parte di pazienti era pretrattata e non sappiamo se avesse o meno avuto emesi; i regimi antiemetici usati erano variabili, gli schemi di chemioterapia erano differenti) e quindi ulteriori studi sono necessari per comprendere i possibili ulteriori impieghi di questo farmaco.

Un gruppo di pazienti che merita un'attenzione particolare è quello dei pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino a basse dosi ripetute, poiché si tratta spesso di persone giovani, in genere operate per tumori del testicolo, più a rischio di presentare nausea e vomito da chemioterapia. Negli ultimi anni l'aggiunta degli NK1 antagonisti è stata valutata proprio in questo specifico setting di terapia.

Quesito 10: ***Per la prevenzione dell'emesi in pazienti sottoposti a cisplatino a basse dosi ripetute (20-40 mg/m2/giorno per 3-5 giorni) può essere utilizzato il desametasone + un 5-HT3 antagonista? Possono essere utilizzati anche gli NK1 antagonisti?***

Una combinazione per via endovenosa di un 5-HT3 antagonista più desametasone, considerata standard in questi pazienti prima dell'arrivo degli NK1 antagonisti, si è dimostrata efficace ed in grado di determinare circa il 55%-83% di protezione completa durante i 3-5 giorni di somministrazione del cisplatino. Tale combinazione si è dimostrata superiore alla metoclopramide ad alte dosi per via endovenosa più desametasone, all'alizapride più desametasone e ad un 5-HT3 antagonista da solo.

Nel 2012 è stato pubblicato uno studio doppio-cieco di valutazione dell'efficacia dell'aprepitant in combinazione con un 5-HT3 antagonista e desametasone rispetto alla sola associazione di un 5-HT3 antagonista più desametasone in 69 pazienti con tumori del testicolo sottoposti a cisplatino per più giorni consecutivi [53].

Tutti i pazienti ricevevano un 5-HT3 antagonista per 5 giorni e desametasone 20 mg i primi due giorni della chemioterapia. Nei giorni successivi i pazienti sono stati randomizzati a ricevere aprepitant 125 mg os il giorno 3 e 80 mg os nei giorni 4-7 più desametasone 4 mg os due volte die nei giorni 6-8 oppure placebo nei giorni 4-7 più desametasone 8 mg due volte die i giorni 6-7 e 4 mg due volte die il giorno 8. La risposta completa era significativamente superiore con aprepitant rispetto a placebo (42% versus 13% dei pazienti). Aprepitant era inoltre preferito dai pazienti (38 versus 11 pazienti). Non è stata riportato un aumento della tossicità con aprepitant rispetto al placebo (un paziente è stato ospedalizzato con una febbre grado 3, nel braccio con il placebo, un paziente ha avuto fatigue grado 3. Lo studio ha purtroppo arruolato solo pochi pazienti e la dose e la schedula dell'aprepitant non era stata testata in precedenti studi.

Due studi di fase II, eseguiti in Australia e Giappone, hanno confermato i dati di questo studio [54, 55]. Il primo studio[54], su 50 pazienti, ha evidenziato assenza di emesi al giorno 1, assenza di emesi nei giorni 1-7, assenza di nausea nel giorno 1 e assenza di nausea nei giorni 1-7 rispettivamente nel 96, 82, 71, and 27%, senza che siano stati riportati eventi avversi seri o inattesi. Il secondo studio [55] è stato condotto su 30 pazienti ed ha evidenziato una protezione completa del 90.0% al 1 ciclo di chemioterapia, del 82,1 e78,3%,al II e III ciclo. Gli eventi avversi sono stati singhiozzo (13,3%), anoressia (3,3%), ed epigastralgia (3,3%); non sono stati riportati eventi avversi inattesi o di grado 3-4.

Nel 2016, è stato pubblicato uno studio di fase II da parte degli stesso autori dello studio di fase III del 2012 soprariportato, che ha valutato la combinazione di fosaprepitant+5-HT3 antagonista + desametasone in 65 pazienti. Lo studio ha riportato una risposta completa del 24,1%; sembrerebbe quindi da questo studio, che il fosaprepitant non fornisca la stessa protezione di aprepitant, ma si tratta di un dato proveniente da un unico studio, non randomizzato e per tanto da verificare in ulteriori studi [56].

Nel 2018 uno studio di fase II ha valutato aprepitant (125 mg il g.1, 80 mg i giorni 2-7) in associazione a palonosetron (0,75 mg ev al g.1) e desametasone (6,6 mg nei giorni 1-7) su 25 pazienti con carcinoma del testicolo sottoposti a chemioterapia con cisplatino per 5 giorni. L'endpoint primario era la risposta completa,che è risultata del 62,5%; l'evento avverso più frequente è risultato il singhiozzo [57].

Sempre nel 2018, un altro studio, prospettico, di dose-escalation, ha valutato olanzapina nei giorni 1-5 (alla dose di 2,5, 5 o 10 mg) in aggiunta a granisetron ev e a desametasone su 9 pazienti [58]. Tutti i dosaggi sono stati ben tollerati (gli eventi avversi più frequenti sono stati secchezza del cavo orale e stipsi). Olanzapina dovrà essere valutata in ulteriori studi, possibilmente di confronto o associazione con aprepitant.

Limiti: gli studi che hanno valutato una combinazione comprendente gli NK1 antagonisti per la prevenzione dell'emesi da cisplatino a basse dosi ripetute in pazienti operati per carcinoma del testicolo, sono piccoli e solo uno è di fase III. I dati però sono concordi nell'indicare una maggiore protezione dall'emesi. Non ci sono studi di dose-finding che abbiamo identificato le dosi e la durata ottimali dei 5-HT3 antagonisti e del desametasone, sia per la fase acuta che ritardata.

Bilancio beneficio/danno: i pazienti affetti da neoplasia del testicolo riceventi cisplatino a basse dosi per più giorni consecutivi dovrebbero ricevere aprepitant, un 5-HT_3 antagonista e desametasone per prevenire l'emesi acuta e aprepitant più desametasone per prevenire l'emesi ritardata, in considerazione della maggiore protezione dall'emesi e dei minimi effetti collaterali.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	I pazienti affetti da neoplasia del testicolo riceventi cisplatino a basse dosi per più giorni consecutivi potrebbero ricevere aprepitant, un 5-HT_3 antagonista e desametasone per prevenire l'emesi acuta e aprepitant più desametasone per prevenire l'emesi ritardata [53-58].	**Positiva debole**
COI: Nessun conflitto dichiarato		

7. Prevenzione dell'emesi da chemioterapia a potere emetogeno basso e minimo

Quesito 11: ***Per la prevenzione dell'emesi da farmaci a potere emetogeno basso e minimo, si può utilizzare desametasone o metoclopramide o un 5-HT3 antagonista?***

Molte delle nuove terapie a bersaglio molecolare rientrano nella categoria dei farmaci di basso o minimo potenziale emetogeno. Per pazienti sottoposti a chemioterapia di basso o minimo potenziale emetogeno ci sono poche evidenze che supportano la scelta di un determinato antiemetico o di qualsiasi farmaco. Inoltre, il grado di nausea e vomito correlato a questi agenti non è stato ben documentato, né ci sono studi clinici randomizzati che descrivano chiaramente l'incidenza e l'intensità della nausea e del vomito indotto da questi farmaci.

Nel 2013 uno studio ha confrontato il granisetron rispetto al desametasone e alla metoclopramide in pazienti sottoposti a chemioterapia di basso potenziale emetogeno [59]. Il granisetron determinava una più alta percentuale di risposte complete nelle prime 24 ore, ma non vi erano differenze in termini di protezione dalla nausea acuta e dalla nausea e dal vomito ritardato. Inoltre, un altro studio del 2011 ha dimostrato che con una profilassi dell'emesi acuta solo il 6% dei pazienti presenta emesi acuta ma il 23% dei pazienti presentano emesi ritardata [60].

Limiti: mancano evidenze riguardo all'effettiva incidenza di emesi acuta e ritardta in questi pazienti, riguardo alla migliore profilassi antiemetica. Qualunque indicazione può derivare soltanto dall'opinione degli esperti.

Bilancio beneficio/danno: si può consigliare un antiemetico appartenente alla classe dei 5-HT3 antagonisti oppure desametasone oppure metoclopramide, in base al tipo di trattamento e al singolo paziente, in considerazione dei modesti effetti collaterali attesi dall'uso di un antiemetico.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	I pz sottoposti a farmaci a basso potere emetogeno possono ricevere un antiemetico (desametasone, un 5-HT3 antagonista o un antagonista dei recettori della dopamina) immediatamente prima della loro somministrazione. Si può inoltre consigliare un antiemetico di salvataggio nel caso in cui si dovesse presentare emesi ritardata.	**Positiva debole**
*	Nei pazienti sottoposti a chemioterapia a minimo potere emetogeno può essere considerata una terapia di salvataggio nel momento in cui presentassero emesi acuta e/o ritardata.	**Positiva debole**
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* opinione espressa dal panel

9. Terapia antiemetica di salvataggio ed emesi refrattaria

Quesito 12: ***Olanzapina può essere utilizzata come terapia antiemetica di salvataggio?***

In generale, è importante ricordare che gli antiemetici sono più efficaci quando somministrati in profilassi, pertanto, è preferibile usare la terapia più efficace fin dal primo ciclo di chemioterapia piuttosto che eseguire un trattamento antiemetico di salvataggio, che dovrebbe comunque avere un diverso meccanismo d'azione rispetto a quelli usati in profilassi.

Il trattamento antiemetico di salvataggio è quello che viene somministrato, a richiesta del paziente, in presenza di nausea e vomito, nonostante una profilassi antiemetica. Solo di recente sono stati condotti studi doppio-cieco controllato versus placebo per valutare l'efficacia dei farmaci antiemetici in questa condizione. In particolare, di seguito prenderemo in considerazione i dati riguardanti olanzapina, farmaco promettente in questa particolare condizione.

Negli ultimi anni sono state pubblicate diverse revisioni sistematiche che hanno valutato il ruolo di olanzapina in generale nella prevenzione dell'emesi da chemioterapia in pazienti adulti.

Due revisioni in particolare hanno considerato anche il possibile ruolo di olanzapina come terapia di salvataggio, evidenziandone il possibile beneficio [61-62]. Tali revisioni hanno incluso, per questo quesito, 3

studi randomizzati, tutti quanti pubblicati da Navari *et al.*, di cui uno del 2013 doppio-cieco controllato (in pazienti sottoposti a terapia altamente emetogena) e 2 precedenti non in cieco (in pazienti sottoposti a terapia moderatamente emetogena) e presentati solo in forma di abstract. Gli studi evidenziavano un beneficio di olanzapina. In particolare, nello studio del 2013, 108 di 276 pazienti trattati con chemioterapia altamente emetogena hanno presentato nausea e vomito nonostante una profilassi con palonosetron 0.25 mg ev più fosaprepitant 150 mg ev e desametasone 12 mg ev nel giorno 1 e 8 mg per via orale nei giorni 2-4 [63]. Questi 108 pazienti sono stati randomizzati a ricevere olanzapina 10 mg os per 3 giorni versus una bassa dose di metoclopramide, 10 mg os 3 volte die per 3 giorni. Non ulteriori episodi di vomito sono stati osservati durante le 72 ore di osservazione dal 70% dei pazienti sottoposti a olanzapina versus 31% di quelli trattati con metoclopramide. Inoltre, il 68% dei pazienti non ha presentato nausea con olanzapina rispetto al 23% di quelli trattati con metoclopramide. Olanzapina ha indotto sedazione lieve-moderata.

Nel 2014 è stato pubblicato uno studio di supporto di fase II [64], che ha valutato olanzapina alla dose di 5 mg due volte al giorno in 46 pazienti con emesi refrattaria. Il controllo dell'emesi si è avuto nel 60,9% dei pazienti, quello della nausea nel 50% dei casi; gli eventi avversi riportati più di frequente sono vertigini, fatigue e dispepsia, in genere di grado moderato.

Nel 2017, uno studio randomizzato ha valutato su 62 pazienti sottoposti a trapianto di midollo olanzapina 10 mg/die (in aggiunta a ondansetron 8 mg x3/die ev) rispetto ad una dose unica di palonosetron 0,25 mg/ev, rispetto a 32 mg di infusione continua di ondansetron 32 mg/die come terapia antiemetica di salvataggio [65]. L'endpoint primario era un endpoint composito di no emesi, no rescue medication e riduzione della nausea: tale endpoint è stato raggiunto nel 45% verso 6% verso 18% dei pazienti.

Limiti: dei tre studi considerati dalle metanalisi, uno solo era doppio cieco e pubblicato per esteso, mentre degli altri due non conosciamo i dettagli e soprattutto non erano in cieco. I 2 studi riportati e non inclusi nelle metanalisi sono piccoli ed uno di essi non è randomizzato.

Bilancio beneficio/danno: nonostante i dati a disposizione in favore di olanzapina non siano molto solidi, non esistono valide alternative terapeutiche e il beneficio rispetto al placebo e ad altri antiemetici appare consistente, a fronte di effetti collaterali, principalmente la sonnolenza, ben gestibili.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pz che hanno sofferto di nausea e/o vomito nonostante una profilassi antiemetica standard, può essere considerato il trattamento con olanzapina alla dose di 10 mg die per 3 giorni. La presenza di sedazione lieve-moderata specie in pazienti anziani è un potenziale problema dell'uso dell'olanzapina [62-65].	**Positiva debole**
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Per quanto riguarda invece l'emesi refrattaria, definita come presenza di nausea e vomito nel precedente ciclo di chemioterapia, ma in assenza di emesi prima del ciclo successivo (non vomito anticipatorio., numerosi approcci sono stati testati tra cui il passare ad un differente 5-HT3 antagonista, o l'aggiunta di un antagonista della dopamina o una benzodiazepina [1]. Due studi randomizzati [66-67] hanno valutato pazienti con emesi refrattaria. In questi studi, la metopimazina ha aumentato l'efficacia dell'ondansetron e dell'ondansetron più metilprednisolone nei pazienti con emesi refrattaria, ma sono necessari maggiori dati prima di poter trarre conclusioni definitive. Alcuni studi hanno documentato l'attività antiemetica degli NK1 antagonisti in pazienti che non hanno ottenuto una risposta completa dall'emesi quando trattati con desametasone ed un 5-HT3 antagonista [1].

Uno studio del 2017 ha valutato olanzapina, in combinazione con palonosetron e desametasone, rispetto ad aprepitant+palonosetron+desametasone, nei cicli successivi con terapia altamente emetogena, in 54 pazienti che avevano presentato nausea ritardata ≥G2 con o senza vomito al ciclo precedente con aprepitant [68]. La risposta completa è risultata del 80% verso 20% nella fase acuto, 90% verso 18% nella fase ritardata e 74% verso 5% nell'intero periodo. Nel braccio con olanzapina è stata riportata una maggiore sonnolenza di grado moderato.

Anche in questi casi sembra ragionevole aggiungere un antiemetico con un altro meccanismo di azione rispetto a quello usato nel ciclo precedente ciclo di chemioterapia.

10. Prevenzione dell'emesi anticipatoria

Quesito 13: ***Per la prevenzione dell'emesi anticipatoria possono essere utilizzate tecniche di desensibilizzazione, ipnosi o benzodiazepine?***

Insorge solo se il paziente ha sofferto precedentemente di frequente e/o severa nausea e vomito post-chemioterapia. Pertanto, la migliore prevenzione dell'emesi anticipatoria è il controllo ottimale dell'emesi acuta e ritardata post-chemioterapia. I trattamenti farmacologici attualmente disponibili non sono in grado di determinare una protezione completa dalla nausea e dal vomito anticipatorio.

Anche se non sono molti gli studi che hanno valutato possibili trattamenti per l'emesi anticipatoria, nel 2014 è stata pubblicata una revisione che ha cercato di fare il punto riguardo ai possibili rimedi sia farmacologici che non farmacologici [69].

Tra i farmaci, le benzodiazepine (alprazolam, lorazepam) hanno dimostrato di ridurre l'incidenza dell'emesi anticipatoria in maniera significativa e gli effetti collaterali riportati sono modesti (leggera sedazione e amnesia). Si tratta di studi piccoli e risalenti agli anni Novanta: uno studio del 1993 doppio-cieco, placebo-controllato ha valutato alprazolam alle dosi di 0,5-2 mg che ha dimostrato di ridurre l'incidenza di emesi anticipatoria del 18% verso lo 0% del placebo; uno studio del 1995 ha valutato lorazepam che ha dimostrato di ridurre l'emesi anticipatoria significativamente di più rispetto al placebo.

Tra gli interventi non farmacologici, si sono dimostrati efficaci gli interventi psicologici-comportamentali, quali tecniche di desensibilizzazione e l'ipnosi, anche in questo caso in pochi studi su pochi pazienti.

Una revisione sistematica e metanalisi del 2007 ha considerato in modo particolare l'ipnosi per la nausea/vomito da chemioterapia: anche se 5 su 6 degli studi valutati riguardavano i bambini, l'ipnosi sembra poter avere un ruolo in questo campo, da valutare in ulteriori studi [70]

Limiti: gli studi con le benzodiazepine per prevenire l'emesi anticipatoria sono pochi e piccoli, per cui il beneficio che hanno dimostrato rispetto al placebo, non si basa su dati solidi.

La revisione sistematica e metanalisi del 2007 sull'ipnosi ha dimostrato un beneficio significativo nella riduzione dell'emesi anticipatoria, soprattutto nei bambini. Cinque dei sei studi inclusi, infatti, riguardavano i bambini. Anche in questo caso, quindi, sarebbero necessari studi di conferma più ampi.

Bilancio beneficio/danno: in considerazione della mancanza di alternative terapeutiche efficaci e della sostanziale assenza di importanti effetti collaterali, si possono prendere in considerazione le benzodiazepine o l'ipnosi per ridurre l'incidenza dell'emesi anticipatoria.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti che hanno sofferto di frequente o severo nausea/vomito post-chemioterapia, a rischio di nausea e vomito anticipatori possono essere considerate sia tecniche di desensibilizzazione e ipnosi sia la somministrazione di benzodiazepine [69-70].	**Positiva debole**
COI: Nessun conflitto dichiarato		

11. Prevenzione dell'emesi da alte dosi di chemioterapia

Quesito 14: ***Per la prevenzione dell'emesi in pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi può essere utilizzato un regime a tre farmaci comprendente un NK1 antagonista, il desametasone e un 5-HT3 antagonista? Può essere considerata anche l'aggiunta di olanzapina?***

Solo pochi studi hanno descritto la storia naturale dell'emesi indotta da alte dosi di chemioterapia. L'emesi in questi casi ha parecchie concause, quali l'uso profilattico di antibiotici e oppioidi, prescritti per combattere il dolore da mucosite. o l'uso dell'irradiazione corporea totale.

Tre piccoli studi randomizzati, hanno evidenziato una superiorità dei 5-HT3 antagonisti rispetto ai vecchi antiemetici e diversi piccoli studi hanno valutato l'attività di un 5-HT3 antagonista associato al desametasone. L'interpretazione di questi studi è problematica a causa dei diversi trattamenti chemioterapici usati, delle piccole dimensioni del campione, della durata delle alte dosi di chemioterapia, delle differenti popolazioni di pazienti e di neoplasia.

Negli ultimi anni, data l'incidenza comunque elevata di emesi in questi pazienti nonostante la combinazione di 5HT3 antagonisti e desametasone, si è cercato di valutare se l'aggiunta di un NK1 antagonista potesse aumentare la protezione.

Uno studio pilota doppio cieco, randomizzato, placebo-controllato, in 40 pazienti sottoposti ad alte dosi di ciclofosfamide prima del trapianto di midollo, ha evidenziato la superiorità dell'aprepitant più ondansetron e desametasone rispetto all'ondansetron più desametasone (risposte complete nel 40% versus 20% dei pazienti) [71].

Un altro studio più grande ha valutato 179 pazienti trattati con alte dosi di ciclofosfamide prima del trapianto di midollo [72]. I pazienti erano randomizzati a ricevere ondansetron e desametasone con o senza aprepitant somministrato ogni giorno e per 3 giorni dopo il completamento del trapianto. Lo studio ha dimostrato una significativa riduzione dell'emesi senza un aumento della tossicità o della terapia di salvataggio. Infatti, la percentuale di risposte complete (no vomito e no o solo lieve nausea) era 82% con l'aprepitant rispetto al 66% con il placebo. Purtroppo, non vi era differenza nell'intensità di nausea e nella quantità di trattamenti di salvataggio.

Diversi studi hanno valutato l'aggiunta degli NK1 antagonisti in pazienti sottoposti a terapia con alte dosi di melphalan e trapianto autologo di midollo.

Nel 2019 è stata pubblicata una revisione sistematica riguardante la prevenzione della nausea e del vomito in questi pazienti, che ha incluso 11 lavori, di cui 8 che valutavano l'aggiunta degli NK1 antagonisti. Di questi, 2 studi confrontavano un regime a 3 farmaci rispetto ad un regime a 2 farmaci (desametasone + 5-HT3 antagonista), dimostrando la maggiore efficacia dell'aggiunta degli NK1 antagonisti, con effetti collaterali modesti e ben gestibili; anche i trial non comparativi evidenziavano un beneficio degli NK1 antagonisti. Lo studio più grande e meglio disegnato compreso nella revisione è uno studio randomizzato, doppio-cieco pubblicato nel 2019 che ha valutato 362 pazienti sottoposti ad alte dosi di melphalan e trapianto autologo di midollo che confrontava l'aggiunta dell'aprepitant (125 mg per os il giorno 1 e 80 mg nei giorni 2-4) al desametasone (4 mg per os nel giorno 1 e 2 mg per os nei giorni 2-3) e al granisetron (2 mg per os nei giorni

1-4) rispetto alla combinazione di desametasone (8 mg per os nel giorno 1 e 4 mg nei giorni 2-3) e granisetron. La risposta completa nei giorni 1-5 era significativamente superiore con aprepitant (59% versus 42%). Anche l'incidenza di vomito (22% versus 35%) e di nausea significativa (6% versus 12%) era inferiore nei pazienti che ricevevano aprepitant.

Limiti: degli studi disponibili, uno è ampio e ben disegnato, gli altri sono più piccoli e presentano dei limiti metodologici; ciò nonostante, i risultati evidenziano tutti un beneficio dall'aggiunta degli NK1 antagonisti alla doppietta con desametasone e 5-HT3 antagonista, in questo gruppo di pazienti che presentano un rischio molto elevato di emesi.

Bilancio beneficio/danno: in considerazione del beneficio e dei modesti effetti collaterali, l'aggiunta di un NK1 antagonista potrebbe essere considerata.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La combinazione di aprepitant più desametasone e un 5HT3 antagonista potrebbe essere considerata nella prevenzione dell'emesi da alte dosi di chemioterapia [71-73].	**Positiva debole**
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Successivamente, è stata valutata anche l'aggiunta di olanzapina, il cui ruolo in questo setting di pazienti non è stato ancora del tutto chiarito.

La revisione sopra citata [73] include uno studio retrospettivo che confrontava olanzapina verso aprepitant o fosaprepitant (in aggiunta a desametasone + 5-HT3 antagonista) evidenziando una maggiore protezione dall'emesi con olanzapina.

Recentemente uno studio doppio cieco, controllato con placebo, ha valutato efficacia e tossicità dell'olanzapina associata alla tripletta di farmaci antiemetici standard (fosaprepitant, ondansetron e desametasone) rispetto alla stessa tripletta standard in pazienti ematologici sottoposti a chemioterapia altamente emetogena somministrata in dose singola o per più giorni (melfalan, BEAM, BuCy, BuFlu,

BuMel, etc) [74]. L'endpoint primario dello studio era la risposta completa dal giorno della somministrazione della chemioterapia per 5 giorni consecutivi. Olanzapina era somministrata alla dose di 10 mg al giorno durante tutti i giorni della chemioterapia e fino tre giorni dopo. Sono entrati nello studio 101 pazienti. La durata media dell'olanzapina era 7,7 giorni (4-11 giorni). Nessun paziente sottoposto ad olanzapina interrompeva il trattamento. La risposta completa globale era significativamente superiore con olanzapina (55% versus 26%) così come lo era per l'emesi ritardata (60,8% versus 30%) ma non per l'emesi acuta. Risultati altrettanto importanti erano ottenuti nel controllo della nausea.

Limiti: non abbiamo molti dati a disposizione, perché uno studio retrospettivo ha confrontato olanzapina rispetto agli NK1antagonisti; l'aggiunta vera e propria di olanzapina agli NK1 antagonisti è stata valutata in un solo studio, comunque ampio**,** ben disegnato, randomizzato, i cui risultati evidenziano un beneficio significativo dall'aggiunta di olanzapina alla tripletta con NK1 antagonisti, desametasone e 5-HT3 antagonisti, in questo gruppo di pazienti che presentano un rischio molto elevato di emesi. L'unico limite riscontrato è l'imprecisione delle stime dovute alla numerosità campionaria (OIS non raggiunta).

Bilancio beneficio/danno: in considerazione del beneficio e dei modesti effetti collaterali, l'aggiunta di olanzapina potrebbe essere considerata.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	La combinazione di un NK1 antagonista, desametasone, un 5HT3 antagonista e olanzapina potrebbe essere considerata nella prevenzione dell'emesi da alte dosi di chemioterapia. [74]	**Positiva debole**
COI: Nessun conflitto dichiarato		

12. Nausea e vomito radioindotti

Nausea e vomito indotti dalla radioterapia (RINV) sono ancora spesso sottovalutati dai radioterapisti oncologi sebbene il fenomeno riguardi circa un terzo dei pazienti sottoposti a radioterapia [75-76].

Oltre all'impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti, la RINV, in particolare negli schemi di radioterapia frazionata, può causare ritardi o interruzioni del trattamento, con ripercussioni negative sull'evoluzione della neoplasia. Incidenza e gravità di nausea e vomito dipendono da fattori legati alla radioterapia (sede corporea irradiata, dosi singola e totale, frazionamento della dose, volume irradiato, tecnica radiante) e da fattori correlati al malato (sesso, condizioni generali, età, pregressa chemioterapia, condizioni psicologiche e stadio di malattia) [76-77].

Il rischio di emesi in radioterapia è diviso in 4 livelli di rischio: alto, moderato, basso e minimo (Tabella 4 Tabella 5). Il livello di rischio dipende dal sito di irradiazione e non prende in considerazione la dose di radiazione, il frazionamento o altri fattori di rischio, come le dimensioni del campo. Il rischio viene classificato in base all'incidenza di emesi in studi clinici ed opinioni di esperti. Due studi osservazionali dell'Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy, hanno identificato che la regione irradiata (addome superiore), le dimensioni del campo > 400 cm_2, e la chemioterapia concomitante sono fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di RINV [76-77]. Il solo fattore di rischio identificato, correlato al paziente, è il precedente trattamento con la chemioterapia: in pazienti sottoposti a chemio-radioterapia gli antiemetici vanno prescritti in rapporto al rischio emetogeno della chemioterapia a meno che il rischio di nausea o vomito da radioterapia sia superiore.

Quesito 15: ***Per la prevenzione dell'emesi da radioterapia all'alto e moderato potere emetogeno può essere considerato un 5-HT3 antagonista?***

Le linee-guida MASCC, ASCO, NCCN sull'uso degli antiemetici in radioterapia sono piuttosto diverse fra loro sia nella classificazione del rischio che nella prescrizione farmacologica suggerita [78].

Questa diversità nelle raccomandazioni riflette la scarsità di pubblicazioni scientifiche con alto livello di evidenza sull'argomento (pochi studi randomizzati e un numero basso di malati entrati in ciascuna sperimentazione).

Le linee-guida MASCC/ESMO dividono le sedi d'irradiazione in 4 livelli di rischio emetogeno: alto, moderato, basso, minimo. Nella tabella 5 il potenziale emetogeno associato alla radioterapia e le raccomandazioni per l'uso appropriato dei farmaci antiemetici sono riportati in base alla regione corporea irradiata e all'eventuale associazione della chemioterapia concomitante. La maggior parte degli studi disponibili ha valutato un 5HT3 antagonista nei pazienti sottoposti a radioterapia; minori sono i dati riguardanti gli steroidi associati al 5HT3 antagonista; di recente (nel 2016), è stato pubblicato il primo studio randomizzato, doppio cieco in donne con carcinoma della cervice che ha confrontato palonosetron più desametasone e fosaprepitant rispetto al palonosetron più desametasone [79]. Vi era un rischio cumulativo di emesi significativamente inferiore nel gruppo di pazienti che ricevevano fosaprepitant rispetto a quelli che ricevevano il placebo. Sono necessari ulteriori studi che possano valutare l'aggiunta di desametasone e di un NK1 antagonista nei pazienti a maggiore rischio di emesi da radioterapia.

Nel 2012 una revisione sistematica degli studi randomizzati disponibili ha valutato la profilassi con 5-HT3 in pazienti sottoposti a dosi singole o multiple di radioterapia. Nove studi sono stati inclusi ed analizzati considerati per una metanalisi che ha dimostrato un vantaggio con i 5-HT3 antagonisti rispetto al placebo o agli antagonisti della dopamina nel prevenire l'emesi da radioterapia, mentre l'evidenza è meno solida per il controllo della nausea [80].

La dose e la durata della profilassi con un 5-HT3 antagonista rimane non chiara così come il confronto fra differenti 5-HT3 antagonisti.

Nello stesso anno, una revisione sistematica di studi randomizzati e non randomizzati, focalizzata sul tempo e la durata della profilassi con 5-HT3 antagonisti dell'emesi indotta da radioterapia, ha valutato 25 studi [81]. Sono state identificate 33 coorti di pazienti, 11 di pazienti sottoposti a radioterapia altamente emetogena, 22 coorti di pazienti sottoposti a radioterapia a potere emetogeno moderato o basso; le diverse coorti hanno

ricevuto i 5-HT3 antagonisti per una durata superiore, uguale o inferiore alla durata della radioterapia. A causa dell'eterogeneità degli studi inclusi (diverse popolazioni di pazienti, diversi schemi di radioterapia, diversi endopoints considerati), non è risultata una correlazione tra la durata della profilassi e la percentuale di risposta.

Nel 2017 è stata pubblicata un'ulteriore revisione sistematica che ha analizzato 17 studi clinici randomizzati [82]. Nei pazienti sottoposti a radioterapia dell'addome/pelvi, la profilassi con 5HT3 antagonisti si è dimostrata superiore rispetto al placebo o alla metoclopramide e anche rispetto alla combinazione di desametasone e metoclopramide; l'aggiunta di desametasone al 5HT3 antagonista fornisce un modesto beneficio aggiuntivo rispetto al 5HT3 antagonista da solo; nei pazienti sottoposti a Total Body Irradiation TBI, i 5HT3 antagonisti sono più efficaci di altri agenti (placebo, combinazione di metoclopramide, desametasone e lorazepam).

Limiti: gli studi disponibili sono molto eterogenei e rendono difficile identificare il dosaggio e la durata ottimale dei 5HT3 antagonisti, ma dimostrano comunque una superiorità nella protezione dell'emesi da radioterapia con il loro impiego.

Bilancio beneficio/danno: in considerazione del beneficio e dei modesti effetti collaterali, l'uso di un 5-HT3 antagonista dovrebbe essere considerata.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Un 5HT3 antagonista dovrebbe essere considerato nella prevenzione dell'emesi da radioterapia [80-82]. L'aggiunta di desametasone fornisce un modesto beneficio aggiuntivo.	**Positiva forte**
COI: Nessun conflitto dichiarato		

13. Bibliografia

1. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy-and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Ann Oncol. 2016;27(Suppl. 5):119-33.
2. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Cancer 2003;97: 3090-8.
3. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin – The Aprepitant Protocol 052 Study Group. J Clin Oncol. 2003;21:4112-9.
4. Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study Protocol-EASE. J Clin Oncol. 2011;29:1495-1501.
5. Saito H, Yoshizawa H, Yoshimori K, et al. Efficacy and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Ann Oncol. 2013;24:1067-73.
6. Navari RM. HTX-019: polysorbate 80- and synthetic surfactant-free neurokinin 1 receptor antagonist for chemotherapy-induced nausea and vomiting prophylaxis. Future Oncol 2019;15:241-55.
7. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized, dose-ranging pivotal study. Ann Oncol 2014;25:1340-6.
8. Schwartzberg L, Roeland E, Andric Z, et al. Phase III safety of intravenous NEPA: a novel fixed antiemetic combination of fosnetupitant and palonosetron in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. Ann Oncol. 2018;29:1535-40.
9. Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. Lancet Oncol. 2015;16:1079-89.
10. Wang X, Zhang Z, Powers D, et al. Bioequivalence of intravenous and oral rolapitant: results from a randomized, open-label pivotal study. J Clin Pharmacol. 2017;57:1600-6.
11. Zhang L, Lu S, Feng J, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). Ann Oncol. 2018;29:452-8.
12. Chow R, Tsao M, Chiu L, et al. Efficacy of the combination neurokinin-1 receptor antagonist, palonosetron, and dexamethasone compared to others for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Palliat Med. 2018;7:221-33.
13. Zhang Y, Yang Y, Zhang Z. Neurokinin-1 receptor antagonist-based triple regimens in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting: A network meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2017;109(2):1-11.
14. Abdel-Rahman O, Neurokinin-1 inhibitors in the prevention of nausea and vomiting from highly emetogenic chemotherapy: a network meta-analysis. Ther Adv Med Oncol. 2016;8:396-406.
15. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. J Support Oncol. 2011; 9:188-95.
16. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. J Support Oncol. 2011;9(5):188-95.
17. Abe M, Hirashima Y, Kasamatsu Y, et al. Efficacy and safety of olanzapine combined with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy in gynecological cancer: KCOG-G1301 phase II trial. Support Care Cancer 2016;24:675-82.
18. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med. 2016;375:134-42.
19. Yanai T, Iwasa S, Hashimoto H, et al. A double-blind randomized phase II dose-finding study of olanzapine 10 mg or 5 mg for the prophylaxis of emesis induced by highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. Int J Clin Oncol. 2018;23:382-8.

20. Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21:242-9.
21. Ithimakin S, Theeratrakul P, Laocharoenkiat A. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of aprepitant versus two dosages of olanzapine with ondansetron plus dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer 2020;1-8 [Epub ahead of print].
22. Sutherland A, Naessens K, Plugge E, et al. Olanzapine for the prevention and treatment of cancer-related nausea and vomiting in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;9:CD012555.
23. Yokoe T, Hayashida T, Nagayama A, et al. Effectiveness of antiemetic regimens for highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review and network meta-analysis. Oncologist 2019;4: e347-57.
24. Zhang Z, Zhang Y, Chan G, et al. Olanzapine-based triple regimens versus neurokinin-1 receptor antagonist-based triple regimens in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with highly emetogenic chemotherapy: A network meta-analysis. Oncologist 2018;23:603-16.
25. Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. Ann Oncol. 2006;17:1000-6.
26. Roila F, Ruggeri B, Ballatori E, et al. Aprepitant versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, for the prevention of cisplatin-induced delayed emesis: a randomized double-blind study. Ann Oncol. 2015;26:1248-53.
27. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron, compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. Ann Oncol. 2006;17;1441-9.
28. Saito M, Aogi K, Sekine I, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. Lancet Oncol. 2009;10:115-24.
29. Suzuki K, Yamanaka T, Hashimoto H, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of palonosetron versus granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy: TRIPLE study. Ann Oncol. 2016;27:1601-6.
30. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. J Clin Oncol. 2005;23:2822-30.
31. Aapro M, Rugo H, Rossi G, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. Ann Oncol. 2014;25:1328-33.
32. Schwartzberg L, Navari R, Clark-Snow R, et al. Safety of intravenous (IV) NEPA and oral NEPA for prevention of CINV in patients (pts) with breast cancer (BC) receiving anthracycline/cyclophosphamide (AC) chemotherapy (CT). J Clin Oncol 2019; 37:e589-97.
33. Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active –controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16:1071-8.
34. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. N Engl J Med. 2000;342:1554-9.
35. Roila F, Ruggeri B, Ballatori E, et al. Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis induced by anthracyclines + cyclophosphamide chemotherapy in patients with breast cancer patients: a randomized double-blind, multicenter, randomized study. J Clin Oncol. 2014;32:101-6.
36. Ito Y, Tsuda T, Minatogawa H, et al. Placebo-controlled, double-blinded phase III study comparing dexamethasone on day 1 with dexamethasone on days1 to 3 with combined neurokinin-1 receptor antagonist and palonosetron in high emetogenic chemotherapy. J Clin Oncol. 2018;36:1000-6.
37. Celio L, Bonizzoni E, Zattarin E, et al. Impact of dexamethasone-sparing regimens on delayed nausea caused by moderately or highly emetogenic chemotherapy: A meta-analysis of randomised evidence. BMC Cancer 2019;19:1268-80.
38. The Italian Group for Antiemetic Research. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. J Clin Oncol. 2004;22:7259.

39. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT3 receptor antagonist. Results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. Cancer 2003;98:2473-82.
40. Gralla R, Lichinitser M, Van der Vegt S, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. Ann Oncol. 2003;14:1570-7.
41. Popovic M, Warr DG, Deangelis C, et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Support Care Cancer 2014;22:1685-97.
42. Chow R, Warr DG, Navari RM, et al. Should palonosetron be a preferred 5-HT3 receptor antagonist for chemotherapy-induced nausea and vomiting? An updated systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer 2018;26:2519-49.
43. Boccia R, Grunberg S, Franco-Conzales E, et al. Efficacy of oral palonosetron compared to intravenous palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: a phase 3 trial. Support Care Cancer 2013;21:1453-60.
44. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. Support Care Cancer 2010;18:423-31.
45. Weinstein C, Jordan K, Green SA, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial. Ann Oncol. 2016;27:172-8.
46. Di Maio M, Baratelli C, Bironzo P, et al. Efficacy of neurokinin-1 receptor antagonists in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Critical Review Oncol/Hematol 2018;124:21-8.
47. Hesketh PJ, Wright O, Rosati G, et al. Single-dose intravenous casopitant in combination with ondansetron and dexamethasone for the prevention of oxaliplatin-induced nausea and vomiting: a multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, two arm, parallel group study. Support Care Cancer 2012;2(7):1471-8.
48. Nishimura J, Satoh T, Fukunaga M, et al. Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): a multicenter, randomized, controlled phase III trial. Eur J Cancer 2015;51:1274-82.
49. van der Vorst MJ, Neefjes EC, Konings IR, et al. Prophylactic treatment for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting after non-AC based moderately emetogenic chemotherapy: a systematic review of randomized controlled trials. Supp Care Cancer 2015;23:2499-2509.
50. Hesketh PJ, Bosnjak SM, Nikolic V, et al. Incidence of delayed nausea and vomiting in patients with colorectal cancer receiving irinotecan-based chemotherapy. Support Care Cancer 2011;19:2063-6.
51. Aapro M, Fabi A, Nolè F, et al. Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexametasone for day 1, with or without dexametasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. Ann Oncol. 2010;21:1083-8.
52. Boccia RV, Gordan LN, Clark G, et al. Efficacy and tolerability of transdermal granisetron for the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately and highly emetogenic multi-day chemotherapy: a randomized, double.blind, phase III study. Support Care Cancer 2011;19:1609-17.
53. Albany C, Brames MJ, Fausel C, et al. Randomized phase III, placebo-controlled crossover study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5-HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a Hoosier Oncology Group (HOG) study. J Clin Oncol. 2012;30:3998-4003.
54. Olver I, Grimson P, Chatfield M, et al. Results of a 7-day aprepitant schedule for the prevention of nausea and vomiting in a 5-day cisplatin-based germ cell tumor chemotherapy. Support Care Cancer 2013;21:1561-8.
55. Hamada S. Hinotsu S, Kawaj K, et al. Antiemetic efficacy and safety of a combination of palonosetron, aprepitant and dexamethasone in patients with testicular germ cell tumor receiving 5-day cisplatin-based combination chemotherapy. Support Care Cancer 2014;22:2161-6.
56. Adra N, Albany C, Brames MJ, et al. Phase II study of fosaprepitant + 5HT3 receptor antagonist + dexamethasone in patients with germ cell tumors undergoing 5-day cisplatin-based chemotherapy: a Hoosier Cancer Research Network study. Support Care Cancer 2016;24:2837-42.
57. Ioroi T, Furukawa J, Kume M, et al. Phase II study of palonosetron, aprepitant and dexamethasone to prevent nausea and vomiting induced by multiple-day emetogenic chemotherapy. Support care Cancer 2018;26:1419-23.

58. Bun S, Yonemori K, Akagi T, et al. Feasibility of olanzapine, multi acting receptor targeted antipsychotic agent, for the prevention of emesis caused by continuous cisplatin- or ifosfamide-based chemotherapy. Invest New Drugs 2018;36:151-5.
59. Keat CH, Phua G, Kassim MSA, et al. Can granisetron injection used as a primary prophylaxis improve the control of nausea and vomiting with low-emetogenic chemotherapy? Asia Pacific J Cancer Prev. 2013;14:469-73.
60. Fabi A, Barduagni M, Lauro S, et al. Is delayed chemotherapy-induced emesis well managed in oncological clinical practice? An observational study. Support Care Cancer 2011;11:156-61.
61. Hocking CM, Kichenadasse G. Olanzapine for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. Support Care Cancer 2014; 22: 1143-51.
62. Chiu L, Chow R, Popovic M, et al. Efficacy of olanzapine for the prophylaxis and rescue of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis. Support Care cancer 2016;24:2381-92.
63. Navari RM, Nagy CK, Gray SE, et al. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer 2013;21:1655-63.
64. Chanthawong S, Subongkot S, Sookprasert A. Effectiveness of olanzapine for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting. J Med Assoc Thai. 2014;97:349-55.
65. Nakagaki M, Barras M, Curley C, et al. A randomized trial of olanzapine versus palonosetron versus infused ondansetron for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Support Care Cancer 2017;25:607-13.
66. Herrstedt J, Sigsgaard T, Boesgaard M, et al. Ondansetron plus metopimazine compared with ondansetron alone in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. N Engl J Med. 1993;328:1076-80
67. Lebeau B, Depierre A, Giovannini M, et al. The efficacy of a combination of ondansetron, methylprednisolone and metopimazine in patients previously uncontrolled with a dual antiemetic treatment in cisplatin-based chemotherapy. Ann Oncol. 1997;8:887-92.
68. Mehra N, Gasenas P, Ganesan TS. Effectiveness of olanzapine in patients who fail therapy with aprepitant while receiving highly emetogenic chemotherapy. Med Oncol. 2017;35:12.
69. Kamen C, Tejani MA, Chandwani K, et al. Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. Eur J Pharmacol. 2014;722:172-9.
70. Richardson J, Smith JE, McCall G, et al. Hypnosis for nausea and vomiting in cancer chemotherapy: A systematic review of the research evidence. Eur J Cancer Care 2007;16:402-12.
71. Bubalo J, Mulverhill K, Meyers G, et al. A randomized, placebo-controlled pilot trial of aprepitant combined with standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients undergoind-based conditioning regimens prior to hematopoietic stem cell transplant (HSCT). Bone Marrow Transplant 2018;53:1010-8.
72. Stiff PJ, Fox-Geiman MP, Kiley K, et al. Prevention of nausea and vomiting associated with stem cell transplant: results of a prospective, randomized trial of aprepitant used with highly emetogenic preparative regimens. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19: 49-55.
73. Tendas A, Marchesi F, Mengarelli A, et al. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after high-dose melphalan and stem cell transplantation: review of the evidence and suggestions. Support Care Cancer 2019; 27:793-803
74. Clemmons AB, Orr J, Andrick B, et al. Randomized, placebo-controlled, phase III trial of fosaprepitant, ondansetron, dexamethasone (FOND) versus FOND plus olanzapine (FOND-O) for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with hematologic malignancies receiving highly emetogenic chemotherapy and hematopoietic cell transplantation regimens: the FOND-O trial. Biol Blood Marrow Transplant 2018;24:2065-71.
75. Enblom A, Bergius Axelsson B, Steineck G, et al. One third of patients with radiotherapy-induced nausea consider their antiemetic treatment insufficient. Support Care Cancer 2009;17:23-32.
76. Italian Group for Antiemetic Research. Radiation-induced emesis: a prospective observational multicenter Italian trial. The Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;44:619-25.
77. Maranzano E, De Angelis V, Pergolizzi S, et al. A prospective observational trial on emesis in radiotherapy: analysis of 1020 patients recruited in 45 Italian radiation oncology centres. Radiother Oncol. 2010;94:36-41.
78. McKenzie E, Zaki P, Raman S, et al. Radiation-induced nausea and vomiting: a comparison between MASCC/ESMO, and ASCO, and NCCN antiemetic guidelines. Support Care Cancer 2019;27:783-91.
79. Ruhlmann CH, Christensen TB, Dohn LH, et al. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17:509-18.

80. Salvo N, Doble B, Khan L, et al. Prophylaxis of radiation-induced nausea and vomiting using 5-hydroxytryptamine-3 serotonin receptor antagonists: a systematic review of randomized trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82:408-17.
81. Dennis K, Makhani L, Maranzano E, et al. Timing and duration of 5-HT3 receptor antagonist therapy for the prophylaxis of radiotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review of randomized and non-randomized studies. J Radiat Oncol. 2012;2:271-84.
82. Li, WS, van der Velden JM, Ganesh V, et al. Prophylaxis of radiation-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Palliat Med. 2017;6:104-17.

14. Tabelle

Tabella 1: Potenziale emetogeno dei farmaci antitumorali (somministrati per via endovenosa).

GRADO	FARMACO
Alto	Cisplatino Mecloretamina StreptozocinaCiclofosfamide > 1500 mg/m^2 Carmustina Dacarbazina Regimi AC o EC (in pazienti con ca mammella)
Moderato	Oxaliplatino Citarabina > 1 gr/m^2 Carboplatino Ifosfamide Ciclofosfamide ≤ 1500 mg/m^2 Adriamicina Epirubicina Daunorubicina Idarubicina Irinotecan Bendamustina Clofarabina Azacitidina Romidepsina Temozolomide Thiotepa Trabectedina Alentuzumab
Basso	Docetaxel Paclitaxel Mitoxantrone Topotecan Etoposide Pemetrexed Metotrexate Mitomicina Gemcitabina Citarabina ≤ 1000 mg/m^2 Fluorouracile Adriamicina liposomiale Bortezomib Cetuximab Temsirolimus Cabazitaxel Catumaxumab Ixabepilone Panitumumab Aflibercept

GRADO	FARMACO
Basso	Belinostatat Blinatumomab Brentuximab Carfilzomib Eribulin Ipilimumab Nab-paclitaxel Pertuzumab Trastuzumab-emtansine Vinflunina
Minimo	Bleomicina Busulfano 2-Clorodeossiadenosina Fludarabina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Trastuzumab Bevacizumab Cladribina Nivolumab Ofatumumab Pembrolizumab Pixantrone Pralatrexate Rituximab

Tabella 2: Potenziale emetogeno dei farmaci antitumorali (somministrati per via orale).

GRADO	FARMACO
Alto	Exametilmelamina Procarbazina
Moderato	Ciclofosfamide Temozolomide Vinorelbina Imatinib Bosutinib Ceritinib Crizotinib
Basso	Capecitabina Etoposide Fludarabina Tegafur uracile Everolimus Lapatinib Sunitinib Lenalidomide Talidomide Afatinib Axatinib Dabrafenib Dasatinib Ibrutinib Idelalisib Olaparib Nilotinib Pazopanib Ponatinib Regorafenib Vandetanib Vorinostat
Minimo	Clorambucil Idrossiurea L-Fenilalanina mostarda 6-Tioguanina Metotrexate Gefitinib Sorafenib Erlotinib Melfalan Pomalidomide Ruxolitinib Vemurafemib Vismodegib

Tabella 3: Linee guida di profilassi antiemetica*

Chemioterapia	Antiemetici
Dosi singole di cisplatino	
Emesi acuta	– Aprepitant o fosaprepitant o netupitant o rolapitant + 5-HT3 antagonista + desametasone ± olanzapina***
Emesi ritardata	- Aprepitant** + desametasone*** - Metoclopramide + desametasone - 5-HT3 antagonista + desametasone
	–
Chemioterapia contenente ciclofosfamide ± epirubicina o adriamicina in donne con carcinoma della mammella	
Emesi acuta	– Aprepitant o fosaprepitant o netupitant o rolapitant + 5-HT3 antagonista + desametasone ± olanzapina***
Emesi ritardata	– Aprepitant** o desametasone
Chemioterapia di moderato potere emetogeno	
Carboplatino	
Emesi acuta	– Aprepitant o fosaprepitant o netupitant o rolapitant + 5-HT3 antagonista + desametasone
Altra	
Emesi acuta	– 5-HT3 antagonista + desametasone
Emesi ritardata	– Desametasone ***
Dosi basse e ripetute di cisplatino	- Aprepitant + 5-HT3 antagonista + desametasone - (desametasone per vomito ritardato)***

Chemioterapia	Antiemetici
Chemioterapia con basso potere emetogeno	
Emesi acuta	- (Desametasone, o un antagonista della dopamina o un 5-HT3 antagonista)***
Emesi ritardata	− Solo terapia di salvataggio
Chemioterapia con minimo potere emetogeno	
Emesi acuta	− Solo terapia di salvataggio
Emesi ritardata	− Solo terapia di salvataggio
Qualsiasi chemioterapia	
Emesi anticipatoria	- tecniche di desensibilizzazione - ipnosi - benzodiazepine
Alte dosi di chemioterapia	
Emesi acuta e ritardata	- aprepitant + 5-HT3 antagonista + desametasone ± olanzapina

N.B. L'aprepitant nella prevenzione di dosi basse e ripetute di cisplatino e di alte dosi di chemioterapia non è stato approvato dagli enti regolatori;
* Vedi testo e tabelle per dosi, via e modalità di somministrazione consigliate
** Se somministrato aprepitant os nelle prime 24 ore
*** Vedi testo per questa indicazione

Tabella 4: Dose, via e modalità di somministrazione dei 5-HT3 antagonisti nella prevenzione dell'emesi acuta.

Farmaco	Dose Giornaliera	Modalità di Somministrazione	Via
Ondansetron	8 mg o 0.15 mg/kg * 16 mg**	Dose singola Dose singola	EV Orale
Granisetron	1 mg o 0.01 mg/kg 2 mg (o 1 mg***)	Dose singola Dose singola	EV Orale
Tropisetron	5 mg 5 mg	Dose singola Dose singola	EV Orale
Dolasetron	100 mg	Dose singola	Orale
Palonosetron	0.25 mg 0.50 mg	Dose singola Dose singola	EV Orale

*Non superare la dose singola massima di 16 mg ev
** Studi randomizzati hanno testato ondansetron 8 mg due volte die per via orale
*** Dose preferita da alcuni

Tabella 5: Nausea e vomito da radioterapia*

Livello di rischio emetogeno	Area di trattamento	Linee-guida	Grado di raccomandazione SIGN	Forza della raccomandazione clinica
Alto	Irradiazione corporea totale	Profilassi con 5-HT$_3$ antagonisti + DEX	A (per l'aggiunta di DEX: D)	Positiva forte (per l'aggiunta di DEX: positiva debole)
Moderato	Addome superiore, Craniospinale	Profilassi con 5-HT$_3$ antagonisti + DEX opzionale	A (per l'aggiunta di DEX: D)	Positiva forte (per l'aggiunta di DEX: positiva debole)
Basso	Cranio	Profilassi o salvataggio con DEX	C	Positiva debole
	H&N, regione torace, pelvi	Profilassi o salvataggio con DEX, antagonisti dei recettori della dopamina o dei 5-HT3	C (Per il salvataggio: D)	Per il salvataggio: positiva debole
Minimo	Estremità, mammella	Salvataggio con DEX, antagonisti dei recettori della dopamina o dei 5-HT$_3$	D	Positive debole

H&N: testa-collo, DEX: desametasone.

*In caso di radio – chemioterapia concomitante, la profilassi antiemetica va prescritta in base alle categorie delle linee-guida dell'emesi indotta dalla chemioterapia. Fanno eccezione i casi in cui il rischio emetogeno radioindotto sia maggiore di quello chemioindotto.

Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi



Q1: Per la prevenzione dell'emesi acuta da cisplatino può essere utilizzato un regime a tre farmaci comprendente un NK1 antagonista, il desametasone e un 5-HT3 antagonista?
Q11: Per la prevenzione dell'emesi da farmaci a potere emetogeno basso e minimo, si può utilizzare desametasone o metoclopramide o un 5-HT3 antagonista?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 23 marzo 2020)

((((((((("Antiemetics"[Mesh]) OR "Nausea"[Mesh:NoExp]) OR "Vomiting"[Mesh:NoExp])) OR ('Antiemetic Drugs'[Title/Abstract] OR 'Anti-emetics'[Title/Abstract] OR 'Anti emetics'[Title/Abstract] OR 'Antiemetic Agents'[Title/Abstract] OR 'Antiemetic Effect'[Title/Abstract] OR 'Anti-Emetic Effects'[Title/Abstract] OR 'Anti Emetic Effects'[Title/Abstract] OR 'Antiemetic Effects'[Title/Abstract] OR 'Anti-Emetic Effect'[Title/Abstract] OR 'Anti Emetic Effect'[Title/Abstract] OR Antiemetic*[Title/Abstract] OR Emetics[Title/Abstract] OR nausea[Title/Abstract] OR vomiting[Title/Abstract]))) AND (((((((("Neurokinin-1 Receptor Antagonists"[Mesh]) OR "rolapitant" [Supplementary Concept])) OR (("Aprepitant"[Mesh]) OR "fosaprepitant" [Supplementary Concept])) OR ('NK1 receptor antagonists'[Title/Abstract] OR NK1[Title/Abstract] OR 'Neurokinin-1 (NK1)'[Title/Abstract] OR 'Neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists'[Title/Abstract] OR 'NK1 receptor antagonist'[Title/Abstract] OR 'neurokinin 1'[Title/Abstract] OR 'neurokinin 1 receptor antagonist'[Title/Abstract] OR 'neurokinin 1 receptor antagonists'[Title/Abstract] OR varubi[Title/Abstract] OR rolapitant[Title/Abstract] OR emend[Title/Abstract] OR aprepitant[Title/Abstract] OR Cinvanti[Title/Abstract] OR 'Emend for injection'[Title/Abstract] OR 'fosaprepitant dimeglumine'[Title/Abstract] OR fosaprepitant[Title/Abstract]))) AND (((((((("itasetron" [Supplementary Concept]) OR "Mirtazapine"[Mesh]) OR "Palonosetron"[Mesh]) OR "Tropisetron"[Mesh]) OR "Vortioxetine"[Mesh])) OR ('itasetron hydrochloride'[Title/Abstract] OR itasetron[Title/Abstract] OR Rexer[Title/Abstract] OR Remeron[Title/Abstract] OR Norset[Title/Abstract] OR Remergil[Title/Abstract] OR Zispin[Title/Abstract] OR Esmirtazapine[Title/Abstract] OR Mirtazapine[Title/Abstract] OR Aloxi[Title/Abstract] OR Palonosetron[Title/Abstract] OR Navoban[Title/Abstract] OR Tropisetron[Title/Abstract] OR Brintellix[Title/Abstract] OR 'Vortioxetine Hydrobromide'[Title/Abstract] OR Vortioxetine[Title/Abstract]))) AND (("Dexamethasone"[Mesh]) OR ('Methylfluorprednisolone'[Title/Abstract] OR Hexadecadrol[Title/Abstract] OR Decameth[Title/Abstract] OR Decaspray[Title/Abstract] OR Dexasone[Title/Abstract] OR Dexpak[Title/Abstract] OR Maxidex[Title/Abstract] OR Millicorten[Title/Abstract] OR Oradexon[Title/Abstract] OR Decaject[Title/Abstract] OR Hexadrol[Title/Abstract])))))) AND (("Cisplatin"[Mesh]) OR ('cis-Diamminedichloroplatinum(II)'[Title/Abstract] OR 'Platinum Diamminodichloride'[Title/Abstract] OR 'cis-Platinum'[Title/Abstract] OR 'cis Platinum'[Title/Abstract] OR 'Dichlorodiammineplatinum'[Title/Abstract] OR 'cis-Diamminedichloroplatinum'[Title/Abstract] OR 'cis Diamminedichloroplatinum'[Title/Abstract] OR 'cis-Dichlorodiammineplatinum(II)'[Title/Abstract] OR Platino[Title/Abstract] OR Platinol[Title/Abstract] OR Biocisplatinum[Title/Abstract] OR Platidiam[Title/Abstract])))) AND ((((((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis "[Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*"[Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word]))) OR (("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type])))))))
Records: 58

Embase (Embase.com) (1974 a 23 marzo 2020)

#1 'antiemetics therapy'/exp/mj OR 'nausea and vomiting'/exp/mj
#2 'antiemetic drugs' OR 'anti-emetics' OR 'anti emetics' OR 'antiemetic agents' OR 'antiemetic effect' OR 'anti-emetic effects' OR 'anti emetic effects' OR 'antiemetic effects' OR 'anti-emetic effect' OR 'anti emetic effect' OR antiemetic* OR emetics OR nausea OR vomiting:ti,ab
#3 #1 OR #2

#4 'cisplatin'/exp/mj
#5 platino OR platinol OR biocisplatinum OR platidiam:ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 'neurokinin 1 receptor antagonist'/exp/mj
#8 'rolapitant'/exp/mj OR 'aprepitant'/exp/mj OR 'fosaprepitant'/exp/mj
#9 'nk1 receptor antagonists' OR nk1 OR 'neurokinin-1 (nk1)' OR 'neurokinin-1 (nk1) receptor antagonists' OR 'nk1 receptor antagonist' OR 'neurokinin 1' OR 'neurokinin 1 receptor antagonist' OR 'neurokinin 1 receptor antagonists' OR varubi OR rolapitant OR emend OR aprepitant OR cinvanti OR 'emend for injection' OR 'fosaprepitant dimeglumine' OR fosaprepitant:ti,ab
#10 #7 OR #8 OR #9
#11 'itasetron'/exp/mj OR 'mirtazapine'/exp/mj OR 'palonosetron'/exp/mj OR 'vortioxetine'/exp/mj
#12 'itasetron hydrochloride' OR itasetron OR rexer OR remeron OR norset OR remergil OR zispin OR esmirtazapine OR mirtazapine OR aloxi OR palonosetron OR navoban OR tropisetron OR brintellix OR 'vortioxetine hydrobromide' OR vortioxetine OR '5-ht3 receptor antagonists':ti,ab
#13 #11 OR #12
#14 'dexamethasone derivative'/exp/mj
#15 'methylfluorprednisolone' OR hexadecadrol OR decameth OR decaspray OR dexasone OR dexpak OR maxidex OR millicorten OR oradexon OR decaject OR hexadrol OR dexamethasone:ti,ab
#16 #14 OR #15
#17 #3 OR (#10 AND #13 AND #16)
#18 #17 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim
Records: 192

selezionati 13 records

Q2: Per la prevenzione dell'emesi acuta da cisplatino (o da antracicline-ciclofosfamide) può essere utilizzata olanzapina?
Q6: Per la prevenzione dell'emesi ritardata da antracicline e ciclofosfamide nelle pazienti con carcinoma della mammella possono essere utilizzati aprepitant o desametasone?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 23 marzo 2020)

(((((((("Antiemetics"[Mesh]) OR "Nausea"[Mesh:NoExp]) OR "Vomiting"[Mesh:NoExp])) OR (‘Antiemetic Drugs’[Title/Abstract] OR ‘Anti-emetics’[Title/Abstract] OR ‘Anti emetics’[Title/Abstract] OR ‘Antiemetic Agents’[Title/Abstract] OR ‘Antiemetic Effect’[Title/Abstract] OR ‘Anti-Emetic Effects’[Title/Abstract] OR ‘Anti Emetic Effects’[Title/Abstract] OR ‘Antiemetic Effects’[Title/Abstract] OR ‘Anti-Emetic Effect’[Title/Abstract] OR ‘Anti Emetic Effect’[Title/Abstract] OR Antiemetic*[Title/Abstract] OR Emetics[Title/Abstract] OR nausea[Title/Abstract] OR vomiting[Title/Abstract]))) AND ((((((((((("Cyclophosphamide"[Mesh])) OR (Sendoxan[Title/Abstract] OR ‘Cyclophosphamide Anhydrous’[Title/Abstract] OR Cytophosphane[Title/Abstract] OR ‘Cyclophosphamide Monohydrate’[Title/Abstract] OR Cytophosphan[Title/Abstract] OR Cytoxan[Title/Abstract] OR Endoxan[Title/Abstract] OR Neosar[Title/Abstract] OR Procytox[Title/Abstract] OR Cyclophosphane[Title/Abstract])))) AND ((Anthracyclines"[Mesh])) OR Anthracyclines[Title/Abstract])))) OR ((("Cisplatin"[Mesh]) OR (‘cis-Diamminedichloroplatinum(II)’[Title/Abstract] OR ‘Platinum Diamminodichloride’[Title/Abstract] OR ‘cis-Platinum’[Title/Abstract] OR ‘cis Platinum’[Title/Abstract] OR ‘Dichlorodiammineplatinum’[Title/Abstract] OR ‘cis-Diamminedichloroplatinum’[Title/Abstract] OR ‘cis Diamminedichloroplatinum’[Title/Abstract] OR ‘cis-Dichlorodiammineplatinum(II)’[Title/Abstract] OR Platino[Title/Abstract] OR Platinol[Title/Abstract] OR Biocisplatinum[Title/Abstract] OR Platidiam[Title/Abstract])))))))) AND ((("Aprepitant"[Mesh]) OR (Aprepitant[Title/Abstract] OR Emend[Title/Abstract])) OR (Dexamethasone"[Mesh]) OR (Decameth[Title/Abstract] OR

Decaspray[Title/Abstract] OR Dexasone[Title/Abstract] OR Dexpak[Title/Abstract] OR Maxidex[Title/Abstract] OR Millicorten[Title/Abstract] OR Oradexon[Title/Abstract] OR Decaject[Title/Abstract] OR dexamethasone[Title/Abstract])) OR Zyprexa[Title/Abstract] OR Zolafren[Title/Abstract]) OR ("Olanzapine"[Mesh]) Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review
Records: 767

Embase (Embase.com) (1974 a 23 marzo 2020)

#1 'antiemetics therapy'/exp/mj OR 'nausea and vomiting'/exp/mj
#2 'antiemetic drugs' OR 'anti-emetics' OR 'anti emetics' OR 'antiemetic agents' OR 'antiemetic effect' OR 'anti-emetic effects' OR 'anti emetic effects' OR 'antiemetic effects' OR 'anti-emetic effect' OR 'anti emetic effect' OR antiemetic* OR emetics OR nausea OR vomiting:ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'cisplatin'/exp/mj
#5 platino OR platinol OR biocisplatinum OR platidiam:ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 'cyclophosphamide'/exp/mj OR sendoxan OR 'cyclophosphamide anhydrous' OR cytophosphane OR 'cyclophosphamide monohydrate' OR cytophosphan OR cytoxan OR endoxan OR neosar OR procytox OR cyclophosphane:ti,ab
#8 'anthracycline'/exp/mj OR 'anthracycline':ti,ab
#9 #7 AND #8
#10 #6 OR #9
#11 'aprepitant'/exp/mj OR 'olanzapine'/exp/mj 'aprepitant' OR 'dexamethasone'/exp/mj OR emend OR desametasone OR zyprexa OR zolafren OR 'olanzapine pamoate' OR olanzapine OR Decameth OR Decaspray OR Dexasone OR Dexpak OR Maxidex OR Millicorten OR Oradexon OR Decaject:ti,ab
#12 #3 AND #10
Records: 619

selezionati 11 records

Q3: Per la prevenzione dell'emesi ritardata da cisplatino possono essere utilizzati NK1 antagonisti e desametasone oppure metoclopramide + desametasone?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 23 marzo 2020)

(((((((("Antiemetics"[Mesh]) OR "Nausea"[Mesh:NoExp]) OR "Vomiting"[Mesh:NoExp])) OR ('Antiemetic Drugs'[Title/Abstract] OR 'Anti-emetics'[Title/Abstract] OR 'Anti emetics'[Title/Abstract] OR 'Antiemetic Agents'[Title/Abstract] OR 'Antiemetic Effect'[Title/Abstract] OR 'Anti-Emetic Effects'[Title/Abstract] OR 'Anti Emetic Effects'[Title/Abstract] OR 'Antiemetic Effects'[Title/Abstract] OR 'Anti-Emetic Effect'[Title/Abstract] OR 'Anti Emetic Effect'[Title/Abstract] OR Antiemetic*[Title/Abstract] OR Emetics[Title/Abstract] OR nausea[Title/Abstract] OR vomiting[Title/Abstract]))))) AND (((((("Dexamethasone"[Mesh]) OR ('Methylfluorprednisolone'[Title/Abstract] OR Hexadecadrol[Title/Abstract] OR Decameth[Title/Abstract] OR Decaspray[Title/Abstract] OR Dexasone[Title/Abstract] OR Dexpak[Title/Abstract] OR Maxidex[Title/Abstract] OR Millicorten[Title/Abstract] OR Oradexon[Title/Abstract] OR Decaject[Title/Abstract] OR Hexadrol[Title/Abstract]) OR Dexamethasone[Title/Abstract]))) AND (("Metoclopramide"[Mesh]) OR (Metaclopramide[Title/Abstract] OR Maxolon[Title/Abstract] OR Rimetin[Title/Abstract] OR 'Metoclopramide Hydrochloride'[Title/Abstract] OR 'Metoclopramide Monohydrochloride'[Title/Abstract] OR Primperan[Title/Abstract] OR Reglan[Title/Abstract] OR Cerucal[Title/Abstract] OR 'Metoclopramide Dihydrochloride' OR)))) OR (((((("Neurokinin-1 Receptor Antagonists"[Mesh]) OR "rolapitant"

[Supplementary Concept])) OR (("Aprepitant"[Mesh]) OR "fosaprepitant" [Supplementary Concept])) OR ('NK1 receptor antagonists'[Title/Abstract] OR NK1[Title/Abstract] OR 'Neurokinin-1 (NK1)'[Title/Abstract] OR 'Neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists'[Title/Abstract] OR 'NK1 receptor antagonist'[Title/Abstract] OR 'neurokinin 1'[Title/Abstract] OR 'neurokinin 1 receptor antagonist'[Title/Abstract] OR 'neurokinin 1 receptor antagonists'[Title/Abstract] OR varubi[Title/Abstract] OR rolapitant[Title/Abstract] OR emend[Title/Abstract] OR aprepitant[Title/Abstract] OR Cinvanti[Title/Abstract] OR 'Emend for injection'[Title/Abstract] OR 'fosaprepitant dimeglumine'[Title/Abstract] OR fosaprepitant[Title/Abstract]))))) AND ((((((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis "[Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*"[Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word]))) OR (("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type])))))))
Records: 63

Embase (Embase.com) (1974 a 23 marzo 2020)

#1 'antiemetics therapy'/exp/mj OR 'nausea and vomiting'/exp/mj
#2 'antiemetic drugs' OR 'anti-emetics' OR 'anti emetics' OR 'antiemetic agents' OR 'antiemetic effect' OR 'anti-emetic effects' OR 'anti emetic effects' OR 'antiemetic effects' OR 'anti-emetic effect' OR 'anti emetic effect' OR antiemetic* OR emetics OR nausea OR vomiting:ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'cisplatin'/exp/mj
#5 platino OR platinol OR biocisplatinum OR platidiam:ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 metaclopramide OR maxolon OR rimetin OR 'metoclopramide hydrochloride' OR 'metoclopramide monohydrochloride' OR primperan OR reglan OR cerucal OR 'metoclopramide dihydrochloride':ti,ab
#8 'metoclopramide'/exp/mj
Records: 105

selezionati 14 records

Q4: Per la prevenzione dell'emesi acuta da antracicline e ciclofosfamide nelle pazienti con carcinoma della mammella può essere utilizzato un regime a tre farmaci comprendente un NK1 antagonista, il desametasone e un 5-HT3 antagonista?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 23 marzo 2020)

((((((((((((((((("Antiemetics"[Mesh]) OR "Nausea"[Mesh:NoExp]) OR "Vomiting"[Mesh:NoExp])) OR ('Antiemetic Drugs'[Title/Abstract] OR 'Anti-emetics'[Title/Abstract] OR 'Anti emetics'[Title/Abstract] OR 'Antiemetic Agents'[Title/Abstract] OR 'Antiemetic Effect'[Title/Abstract] OR 'Anti-Emetic Effects'[Title/Abstract] OR 'Anti Emetic Effects'[Title/Abstract] OR 'Antiemetic Effects'[Title/Abstract] OR 'Anti-Emetic Effect'[Title/Abstract] OR 'Anti Emetic Effect'[Title/Abstract] OR Antiemetic*[Title/Abstract] OR Emetics[Title/Abstract] OR nausea[Title/Abstract] OR vomiting[Title/Abstract])))))))))) AND ((((Dexamethasone"[Mesh]) OR (Decameth[Title/Abstract] OR Decaspray[Title/Abstract] OR Dexasone[Title/Abstract] OR Dexpak[Title/Abstract] OR Maxidex[Title/Abstract] OR Millicorten[Title/Abstract] OR Oradexon[Title/Abstract] OR Decaject[Title/Abstract] OR dexamethasone[Title/Abstract]))) OR (("Serotonin 5-HT3 Receptor Antagonists"[Mesh]) OR ("5-HT3 Antagonist" [Title/Abstract] OR "5 HT3 Antagonist"[Title/Abstract]))) OR (NK1 antagonist[Title/Abstract]))
Records: 35

Embase (Embase.com) (1974 a 23 marzo 2020)

#1 'antiemetics therapy'/exp/mj OR 'nausea and vomiting'/exp/mj
#2 'antiemetic drugs' OR 'anti-emetics' OR 'anti emetics' OR 'antiemetic agents' OR 'antiemetic effect' OR 'anti-emetic effects' OR 'anti emetic effects' OR 'antiemetic effects' OR 'anti-emetic effect' OR 'anti emetic effect' OR antiemetic* OR emetics OR nausea OR vomiting:ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'dexamethasone derivative'/exp/mj OR 'methylfluorprednisolone' OR hexadecadrol OR decameth OR decaspray OR dexasone OR dexpak OR maxidex OR millicorten OR oradexon OR decaject OR hexadrol OR dexamethasone:ti,ab
#5 'serotonin 3 antagonist'/exp/mj OR "5-HT3 Antagonist" OR "5 HT3 Antagonist" OR NK1 antagonist:ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
Records: 74

selezionati 7 records

Q5: Per la prevenzione dell'emesi acuta da ciclofosfamide + antraciclina si può utilizzare olanzapina per aumentare l'efficacia?
Q7: Per la prevenzione dell'emesi acuta da chemioterapia con moderato potenziale emetogeno può essere impiegata la combinazione di palonosetron + desametasone?
Q8: Per la prevenzione dell'emesi acuta da chemioterapia con moderato potenziale emetogeno possono essere utilizzati gli NK1 antagonisti?
Q9: Per la prevenzione dell'emesi ritardata da chemioterapia con moderato potenziale emetogeno può essere utilizzato il desametasone?
Q10: Per la prevenzione dell'emesi in pazienti sottoposti a cisplatino a basse dosi ripetute (20-40 mg/m2/giorno per 3-5 giorni) può essere utilizzato il desametasone + un 5-HT3 antagonista? Possono essere utilizzati anche gli NK1 antagonisti?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 23 marzo 2020)
((((((((((((((("Antiemetics"[Mesh]) OR "Nausea"[Mesh:NoExp]) OR "Vomiting"[Mesh:NoExp])) OR ('Antiemetic Drugs'[Title/Abstract] OR 'Anti-emetics'[Title/Abstract] OR 'Anti emetics'[Title/Abstract] OR 'Antiemetic Agents'[Title/Abstract] OR 'Antiemetic Effect'[Title/Abstract] OR 'Anti-Emetic Effects'[Title/Abstract] OR 'Anti Emetic Effects'[Title/Abstract] OR 'Antiemetic Effects'[Title/Abstract] OR 'Anti-Emetic Effect'[Title/Abstract] OR 'Anti Emetic Effect'[Title/Abstract] OR Antiemetic*[Title/Abstract] OR Emetics[Title/Abstract] OR nausea[Title/Abstract] OR vomiting[Title/Abstract])))))))))) AND ((((((("Aprepitant"[Mesh])) OR (emend[Title/Abstract] OR aprepitant[Title/Abstract]))) OR (((((((("Dexamethasone"[Mesh]) OR ('Methylfluorprednisolone'[Title/Abstract] OR Hexadecadrol[Title/Abstract] OR Decameth[Title/Abstract] OR Decaspray[Title/Abstract] OR Dexasone[Title/Abstract] OR Dexpak[Title/Abstract] OR Maxidex[Title/Abstract] OR Millicorten[Title/Abstract] OR Oradexon[Title/Abstract] OR Decaject[Title/Abstract] OR Hexadrol[Title/Abstract]) OR Dexamethasone[Title/Abstract])))))) OR ((((((((((("Cyclophosphamide"[Mesh])) OR (Sendoxan[Title/Abstract] OR 'Cyclophosphamide Anhydrous'[Title/Abstract] OR Cytophosphane[Title/Abstract] OR 'Cyclophosphamide Monohydrate'[Title/Abstract] OR Cytophosphan[Title/Abstract] OR Cytoxan[Title/Abstract] OR Endoxan[Title/Abstract] OR Neosar[Title/Abstract] OR Procytox[Title/Abstract] OR Cyclophosphane[Title/Abstract]))) OR ((Anthracyclines"[Mesh])) OR Anthracyclines[Title/Abstract]))) OR ((("Palonosetron"[Mesh]) OR Aloxi[Title/Abstract]))
Records: 232

Embase (Embase.com) (1974 a 23 marzo 2020)

#1 'antiemetics therapy'/exp/mj OR 'nausea and vomiting'/exp/mj

#2 'antiemetic drugs' OR 'anti-emetics' OR 'anti emetics' OR 'antiemetic agents' OR 'antiemetic effect' OR 'anti-emetic effects' OR 'anti emetic effects' OR 'antiemetic effects' OR 'anti-emetic effect' OR 'anti emetic effect' OR antiemetic* OR emetics OR nausea OR vomiting:ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'dexamethasone derivative'/exp/mj
#5 'methylfluorprednisolone' OR hexadecadrol OR decameth OR decaspray OR dexasone OR dexpak OR maxidex OR millicorten OR oradexon OR decaject OR hexadrol OR dexamethasone:ti,ab
#6 'anthracycline'/exp/mj OR 'anthracycline':ti,ab
#7 Aprepitant/ exp/mj OR (emend OR aprepitant:ti,ab)
#8 'cyclophosphamide'/exp/mj OR sendoxan OR 'cyclophosphamide anhydrous' OR cytophosphane OR 'cyclophosphamide monohydrate' OR cytophosphan OR cytoxan OR endoxan OR neosar OR procytox OR cyclophosphane:ti,ab
#9 'anthracycline'/exp/mj OR 'anthracycline':ti,ab
#10 #3 AND (OR #4-#9)
Records: 174

selezionati 22 records

Q12: Olanzapina può essere utilizzata come terapia antiemetica di salvataggio?
Q13: Per la prevenzione dell'emesi anticipatoria possono essere utilizzate tecniche di desensibilizzazione, ipnosi o benzodiazepine?
Q14: Per la prevenzione dell'emesi in pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi può essere utilizzato un regime a tre farmaci comprendente un NK1 antagonista, il desametasone e un 5-HT3 antagonista? Può essere considerata anche l'aggiunta di olanzapina?
Q15: Per la prevenzione dell'emesi da radioterapia può essere considerato il desametasone e un 5-HT3 antagonista?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 23 marzo 2020)
((((((((((((((("Antiemetics"[Mesh]) OR "Nausea"[Mesh:NoExp]) OR "Vomiting"[Mesh:NoExp])) OR ('Antiemetic Drugs'[Title/Abstract] OR 'Anti-emetics'[Title/Abstract] OR 'Anti emetics'[Title/Abstract] OR 'Antiemetic Agents'[Title/Abstract] OR 'Antiemetic Effect'[Title/Abstract] OR 'Anti-Emetic Effects'[Title/Abstract] OR 'Anti Emetic Effects'[Title/Abstract] OR 'Antiemetic Effects'[Title/Abstract] OR 'Anti-Emetic Effect'[Title/Abstract] OR 'Anti Emetic Effect'[Title/Abstract] OR Antiemetic*[Title/Abstract] OR Emetics[Title/Abstract] OR nausea[Title/Abstract] OR vomiting[Title/Abstract])))))))))) AND (((((((((("Dexamethasone"[Mesh]) OR ('Methylfluorprednisolone'[Title/Abstract] OR Hexadecadrol[Title/Abstract] OR Decameth[Title/Abstract] OR Decaspray[Title/Abstract] OR Dexasone[Title/Abstract] OR Dexpak[Title/Abstract] OR Maxidex[Title/Abstract] OR Millicorten[Title/Abstract] OR Oradexon[Title/Abstract] OR Decaject[Title/Abstract] OR Hexadrol[Title/Abstract]) OR Dexamethasone[Title/Abstract])))))) OR (("Olanzapine"[Mesh]) OR (Zyprexa[Title/Abstract] OR Zolafren[Title/Abstract] OR 'Olanzapine Pamoate'[Title/Abstract] OR olanzapine[Title/Abstract])) OR ('NK1 receptor antagonists'[Title/Abstract] OR NK1[Title/Abstract] OR 'Neurokinin-1 (NK1)'[Title/Abstract] OR 'Neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists'[Title/Abstract] OR 'NK1 receptor antagonist'[Title/Abstract] OR 'neurokinin 1'[Title/Abstract] OR 'neurokinin 1 receptor antagonist'[Title/Abstract] OR 'neurokinin 1 receptor antagonists'[Title/Abstract] OR 5-HT3 Antagonist[Title/Abstract]
Records: 411

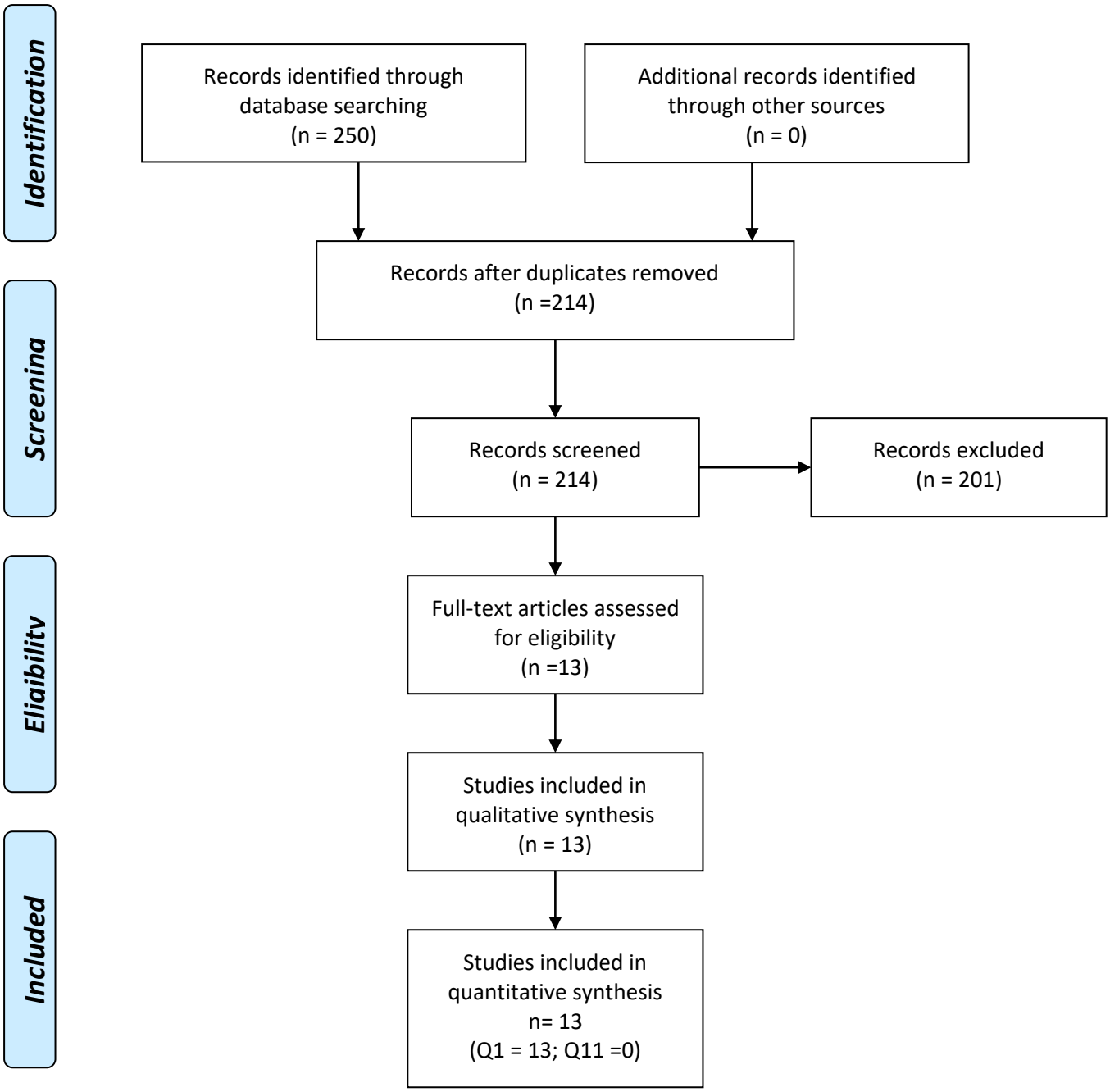
Embase (Embase.com) (1974 a 23 marzo 2020)

#1 'antiemetics therapy'/exp/mj OR 'nausea and vomiting'/exp/mj

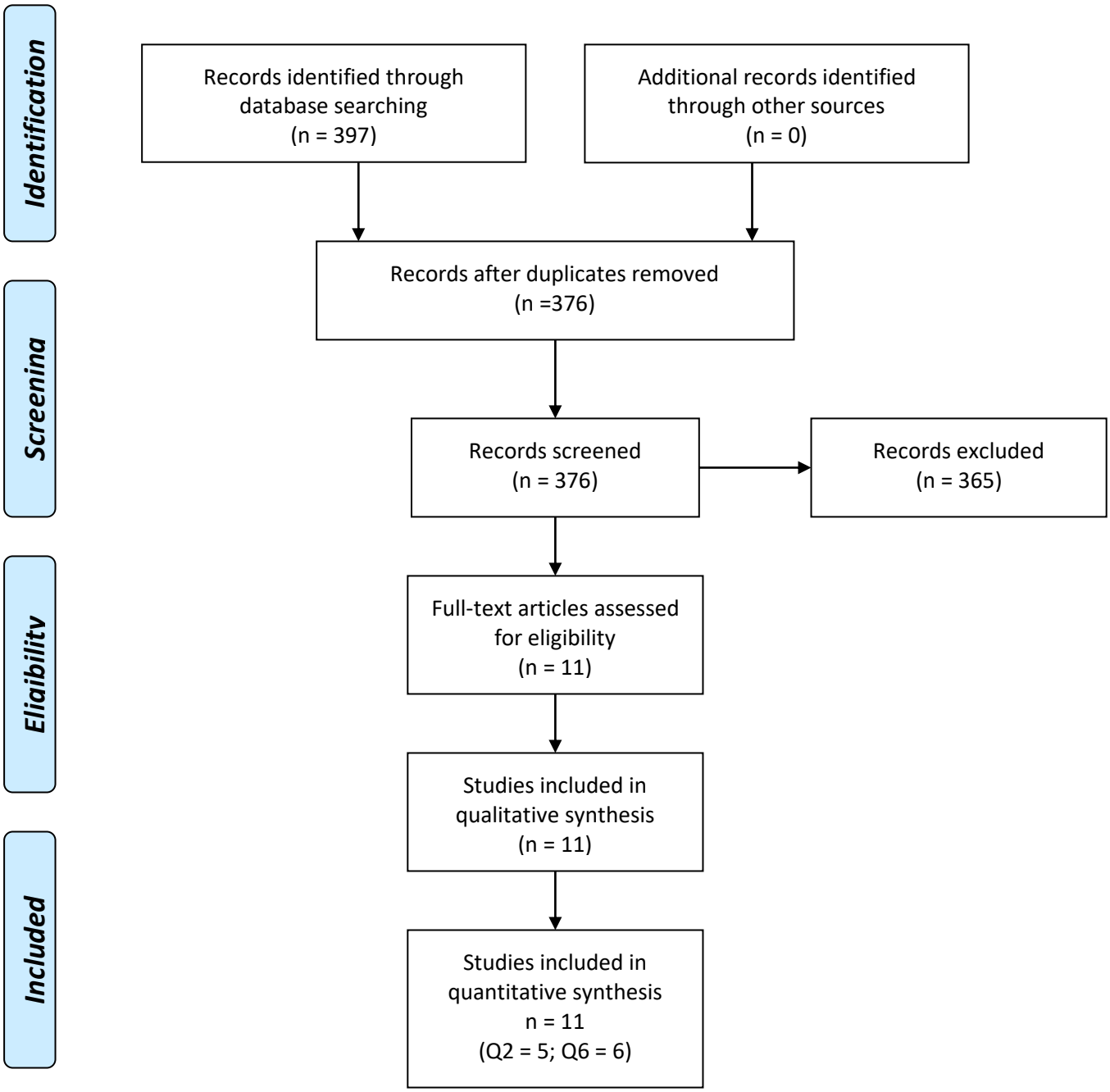
#2 'antiemetic drugs' OR 'anti-emetics' OR 'anti emetics' OR 'antiemetic agents' OR 'antiemetic effect' OR 'anti-emetic effects' OR 'anti emetic effects' OR 'antiemetic effects' OR 'anti-emetic effect' OR 'anti emetic effect' OR antiemetic* OR emetics OR nausea OR vomiting:ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'dexamethasone derivative'/exp/mj
#5 'methylfluorprednisolone' OR hexadecadrol OR decameth OR decaspray OR dexasone OR dexpak OR maxidex OR millicorten OR oradexon OR decaject OR hexadrol OR dexamethasone:ti,ab
#6 'olanzapine'/exp/mj OR zyprexa OR zolafren OR 'olanzapine pamoate' OR olanzapine:ti,ab
#7 ‘NK1 receptor antagonists’ OR NK1 OR ‘Neurokinin-1 (NK1)’ OR ‘Neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists’ OR ‘NK1 receptor antagonist’ OR ‘neurokinin 1’ OR ‘neurokinin 1 receptor antagonist’ OR ‘neurokinin 1 receptor antagonists’ OR 5-HT3 Antagonist:ti,ab
#8 #3 AND (OR#4-#7)
Records: 815

selezionati 13 records

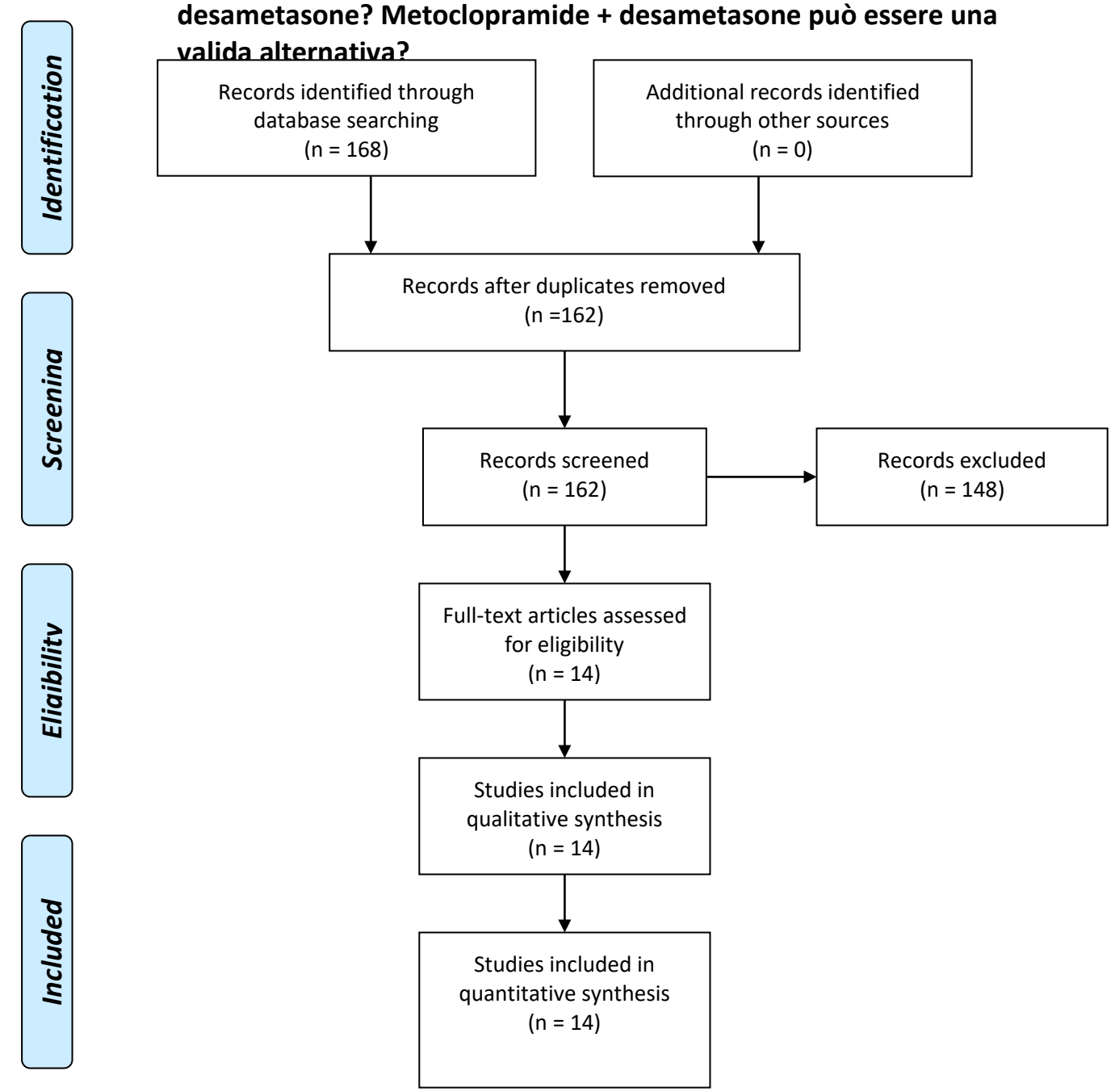
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1 & Q11



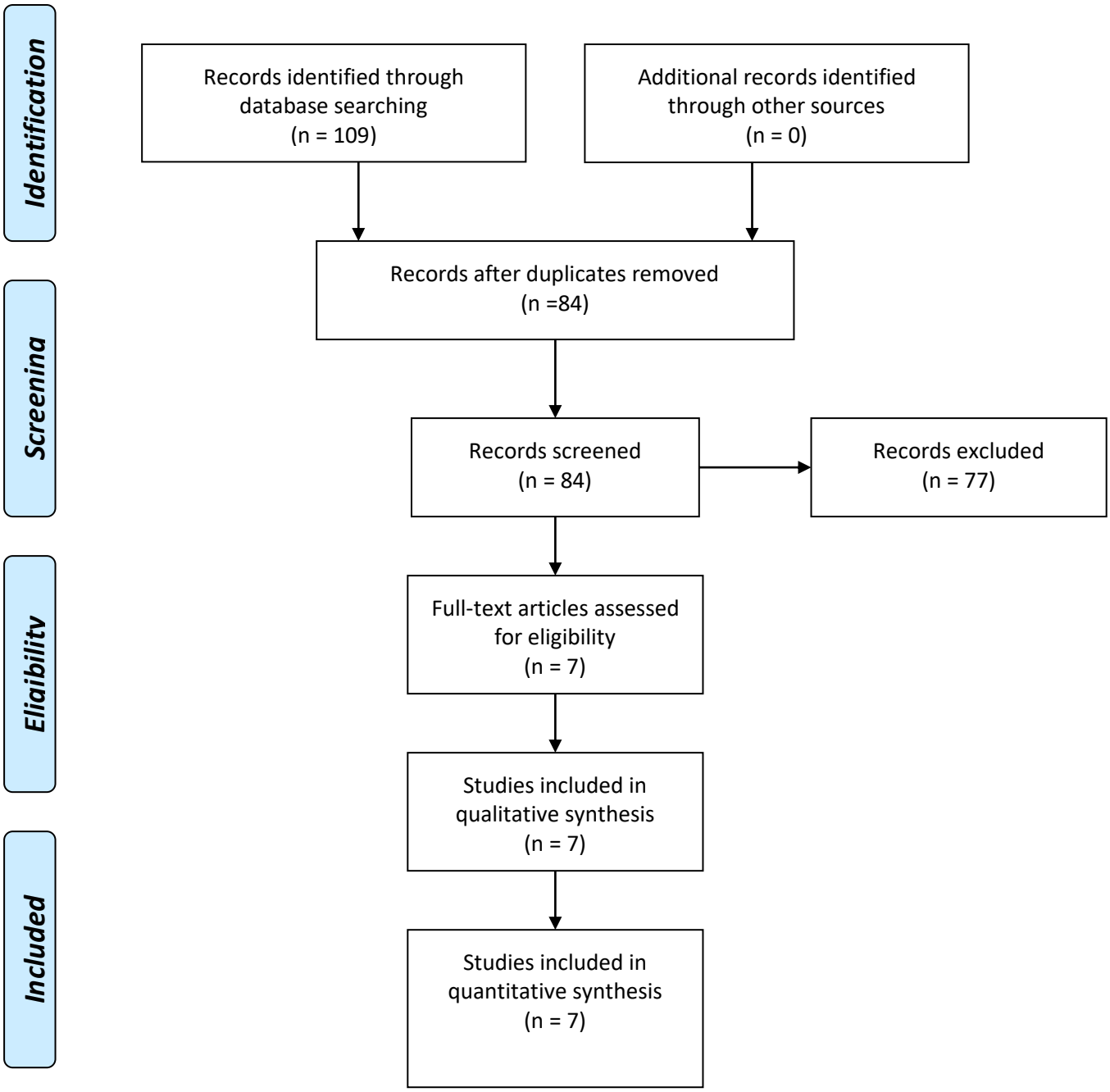
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2 & Q6



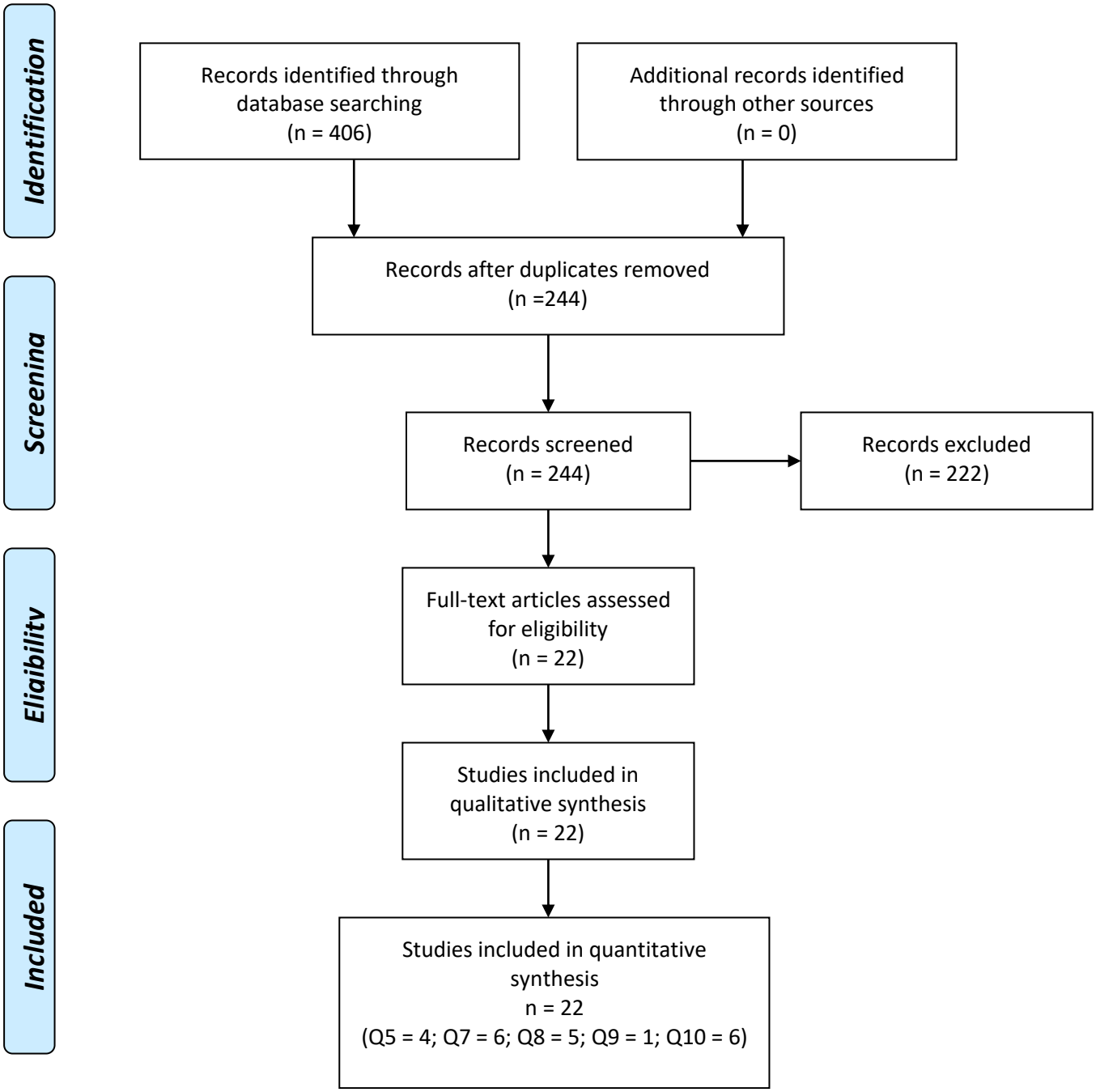
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3: Per la prevenzione dell'emesi ritardata da cisplatino possono essere utilizzati NK1 antagonisti eE desametasone? Metoclopramide + desametasone può essere una valida alternativa?



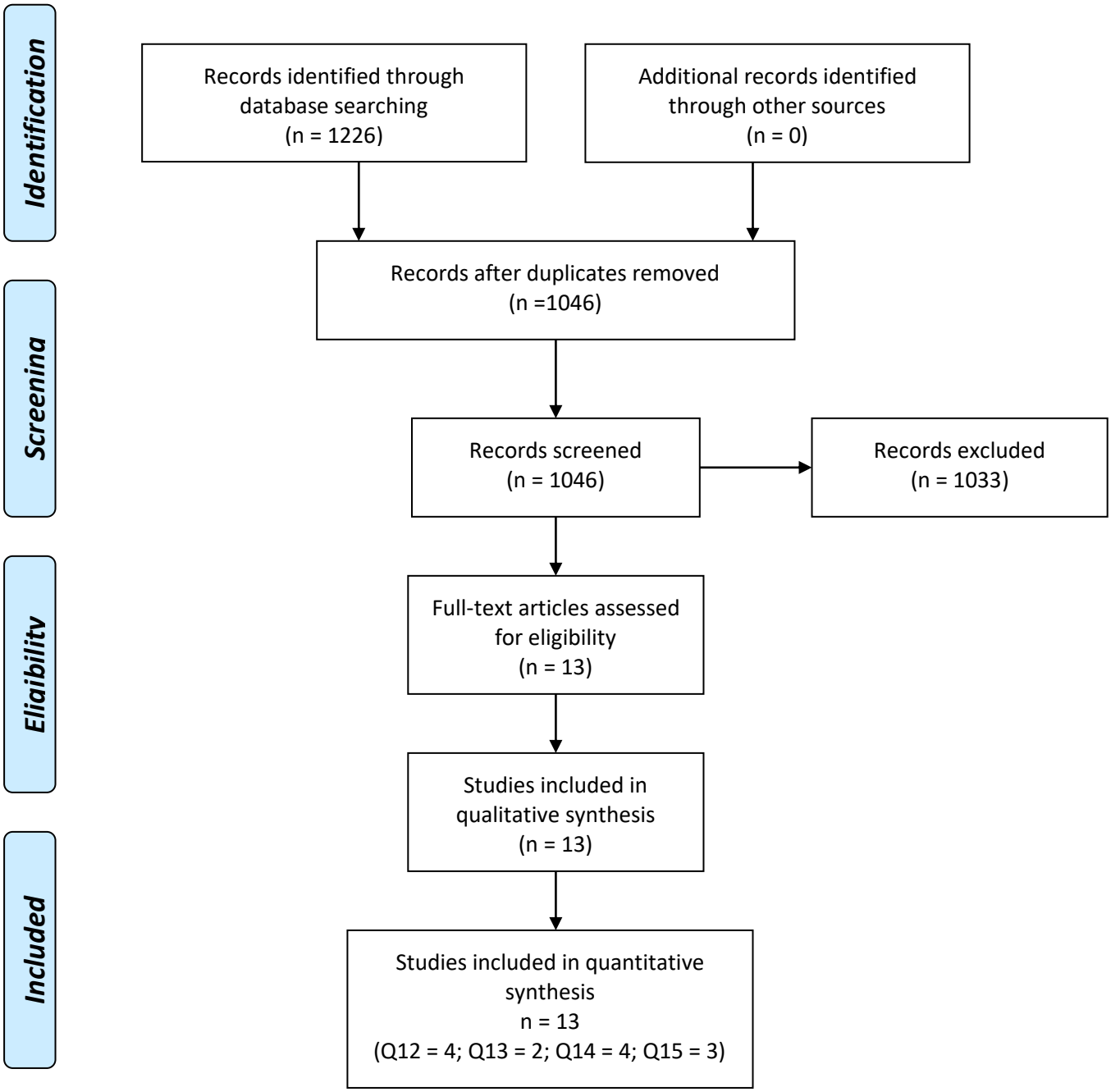
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4: Per la prevenzione dell'emesi acuta da antracicline e ciclofosfamide nelle pazienti con carcinoma della mammella può essere utilizzato un regime a tre farmaci comprendente un NK1 antagonista, il desametasone e un 5-HT3 antagonista?



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5 & Q7- Q10



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q12 - Q15



Associazione Italiana Oncologia Medica

LINEE GUIDA AIOM 2020.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.

17 gennaio 2019

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2020: FINALITÀ E CARATTERISTICHE 82

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET 82
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM 82
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA 82
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG 83
C. METODOLOGIA 83
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI 86
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE 86
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO 86
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM 86
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE 86
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI 87
4. BIBLIOGRAFIA 89

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM 90

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE 90
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA 90
2.1. Formulazione del Quesito Clinico 90
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche 91
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche 92
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso 92
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015 93
2.3.2.1. Considerazioni sulla "estrapolazione delle evidenze" 95
2.4. Qualità dell'evidenza (GRADE) 96
2.4.1. Bilancio tra benefici e danni 99
2.4.2. Evidence to Decision Framework (EtD) 100
3. Raccomandazioni cliniche 100
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche 101
3.2. Sintesi della raccomandazione e del rapporto beneficio/danno 104
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA 105
5. CRITICAL APPRAISAL 105
6. Voci bibliografiche 108

LINEE GUIDA AIOM 2020: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Stefania Gori, Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti, Valter Torri

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza e rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.
Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:
1. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica"
2. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura"
3. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

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

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.
E' inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.
Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.
Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 39 e la maggior parte è ancora composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).
Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al, 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In 6 Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o Associazione di pazienti.
Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2017, www.aiom.it) al contesto italiano.
Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del …..").

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

P: Nei pazienti con (*menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.*)

I: il trattamento con (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

C: è suscettibile di impiego in alternativa a (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)

O: con riferimento agli *outcome* di beneficio e di danno (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica*)"

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di un bibliometrista esperto.

- **Il panel indipendentemente dal Gruppo Metodologico** identifica gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 5/7 della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).
- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome ,** che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l'Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui manchino evidenze o una raccomandazione fosse per lo più basata sulle opinioni del panel, anche questo verrà esplicitato nel box della raccomandazione come di seguito: "* giudizio espresso dal panel" e la qualità delle evidenze sarà indicata con un asterisco (*).
- Inoltre alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	**Terminologia**	**Significato**
Positiva Forte	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) l'intervento xxx **dovrebbe** essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che **i benefici sono prevalenti sui danni**)
Positiva Debole	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) l'intervento xxx **può** essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy"	l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (**incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni**)

Negativa Debole	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) l'intervento xxx **non dovrebbe** essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy"	l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (**incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici**)
Negativa Forte	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) l'intervento xxx **non deve** essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che **i danni sono prevalenti sui benefici**)

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per "prendere in considerazione" non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc) e alle sue preferenze/attese/valori.
  L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo "non categorico" è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)
- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al, 2013*)
  Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegate Guidelines Network (SIGN) (vedi "Come leggere le raccomandazioni").
  Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti "ancora aperti". Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.
Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.
I panelisti si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.
L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM (www.aiom.it) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.
E' inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.
E' prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



Figura 2. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione *standard*) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfettibili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 2. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		"SIGN"	"GRADE"	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√		Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili		√	Per GRADE: Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze		√	Per GRADE: criteri di inclusione/esclusione evidenze esplicitati in corso d'opera; quasi mai a priori (quesiti a volte poco chiari)
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	Escludendo i quesiti risolti con GRADE, poche LG si attengono alla valutazione metodologica del corpo delle evidenze come espresso nel manuale operativo
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione		√	Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze)
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	√	Escludendo il GRADE, le raccomandazioni espresse raramente rispecchiano quanto descritto nel testo
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√		
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√		
14	Procedure di aggiornamento continuo	√		
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√		
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√		Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili			Richiesto ma non implementato dalla quasi totalità delle LG
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica			
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√		Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√		
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√		Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 3. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

		AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	√	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	√*	√		√	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	NR	NR	NR	√	NR

4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√[&]	NR	√	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	√[&]	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	NR	NR	NR	√	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√*	NR	NR	√	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√*	NR	NR	√	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√*	NR	NO	√	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√*	√	√	√	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√*	NR	√	√	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√	NA
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

*Solo per il processo GRADE;[&]solo per alcune LG (manca il paziente)
NR: non riportato; NA: non accessibile

4. BIBLIOGRAFIA

1- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research.Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21;4:13.
2- Haynes BR: Physycians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
3- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group.Incorporatingconsiderations of resources use intogradingrecommendations.BMJ. 2008 May24;336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
4- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ.GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence.J ClinEpidemiol. 2013 Feb;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo, Valter Torri

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.
Recentemente SIGN (Scottish Intercollegate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.
Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.
Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.
Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)

4.0 **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

4.1 **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?

4.2 **(con riferimento agli *outcome* di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (panelisti) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come "criticiper poter prendere una decisione clinica)")*
- *importanti ma non essenziali*
- *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei panelisti, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tab.1**.

Rating **(mediana del voto)**	**Importanza**	**Incluso in**
7 8 9	*outcome* importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	*outcome* importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	*outcome* non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab.1: Classificazione degli outcome

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I panelisti che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.
A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.
Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.
Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc, seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.
In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.
La strategia di ricerca deve essere esplicitata, disponibile (in appendice o *on demand*) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o

pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG..
Durante il processo di produzione di raccomandazioni con **il metodo GRADE**, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).
L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.
In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

E' auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.
È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)[1]. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.
Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti che ancora non saranno affrontati con metodologia GRADE, rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.
Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, etc.).
Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".
Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.

1 descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo **(-)** non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno **(-)** si intendono "risultati non affidabili". In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig.1**) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (-), (*rischio elevato*). Il ***Livello di Evidenza SIGN*** (**Tab.2**) viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.
I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.
La ***Qualità Globale delle Evidenze SIGN*** (**Tab.3**) viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.
Ogni lettera indica in sintesi la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

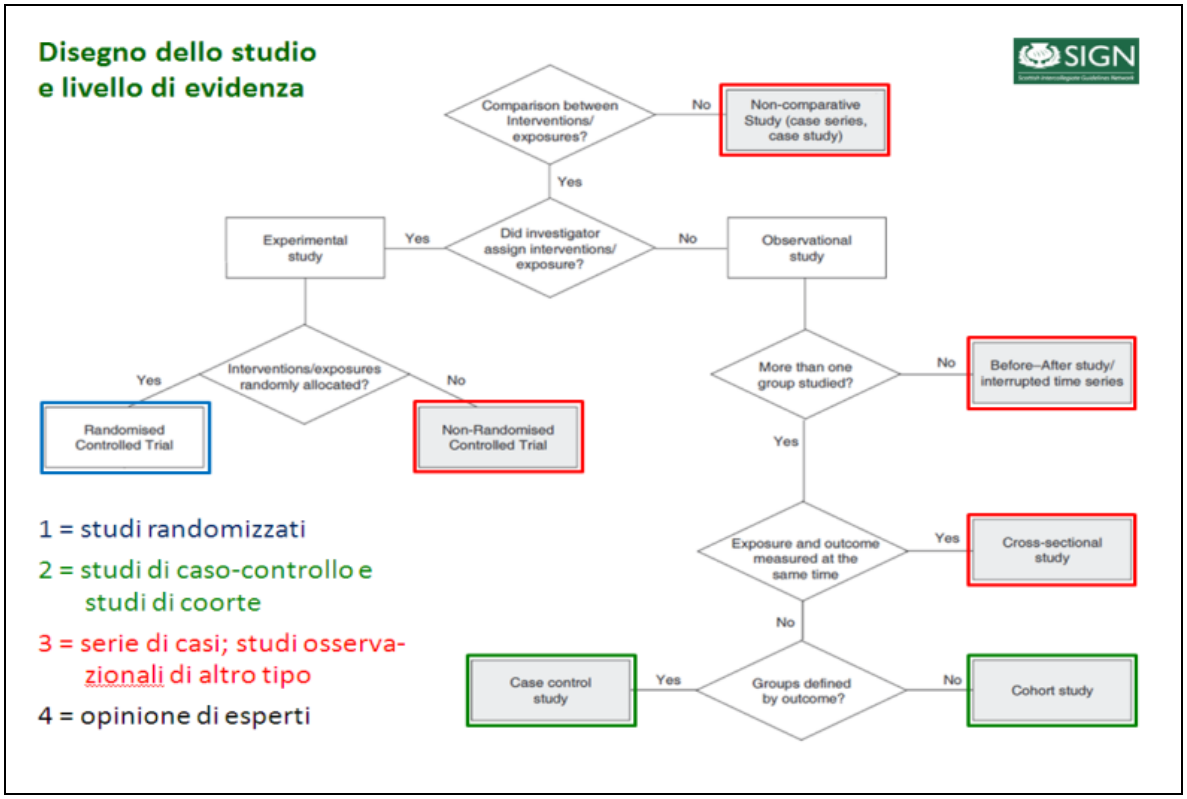


Fig.1

Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target *oppure*
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

2.3.2.1. **Considerazioni sulla "estrapolazione delle evidenze"**

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

a) studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
b) studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
c) popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, etc.
d) differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
e) differenze di etnia
f) etc

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti ($^{++}$), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A**[2] a **B**[3].

2 RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

3 RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

2.4. Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ ***Study design*** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
  - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (concealed) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
  - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
  - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
    - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
  - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
    - altri bias outcome specifici: *crossover.*
  - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.

- ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
  - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
  - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.

- ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
  - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
  - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
    - ***NB*** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti la

indirectness dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
- Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.

- ✓ ***Consistency*** – *valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo*: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- ✓ ***Publication bias*** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
    1. Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "*evidence profile o evidence table o ToEs*) che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.
A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).
In **Tab.4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato in **Tab.5**.

Tab.4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

Tipo di prove	**Studio controllato e randomizzato = alta** **Studio osservazionale = bassa** **Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso**
A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (*directness*) 4. Imprecisione o dati insufficienti (*sparse data*) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (*publication* e *reporting bias*) (-1 o -2 livelli)
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	1. Associazione intervento-*outcome* forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento-*outcome* molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello qualità	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto
Bassa	I risultati sono poco credibili	È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.
Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.
Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- ✓ se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- ✓ se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

2.4.1. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.
La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.
Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;

- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- ✓ favorevole
- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- ✓ sfavorevole

2.4.2. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell' EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.
Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

3. Raccomandazioni cliniche[4]

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli **(Tab.6)**:

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

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 tra le opzioni di prima scelta 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	l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo

4 A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave

		di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
Negativa Debole	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) l'intervento xxx **non dovrebbe** essere preso in considerazione come opzione terapeutica	l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) l'intervento xxx **non deve** essere preso in considerazione	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- ✓ Quando si decide per una raccomandazione "forte" si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
  - una raccomandazione "forte" dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- ✓ Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione "debole".
  - le raccomandazioni "deboli" sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni negative) ma c'è ancora una non trascurabile incertezza.
  - una raccomandazione "debole" può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione debole, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è verde **(Tab.7)**.

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3)[5]	**Positiva debole**

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull'importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d'intestazione della tabella diverrà arancione **(Tab.8)**.

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Positiva forte

Nel caso delle raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è arancione **(Tab.9).**

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica

5 A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione

MOLTO BASSA	Nei pazienti con adenocarcinoma della prostata metastatico, candidati inizialmente a terapia endocrina, un antiandrogeno non steroideo in aggiunta alla castrazione (BAT: Blocco Androgenico Totale) può essere preso in considerazione, in assenza di controindicazioni e se ben tollerato.	**Positiva debole**

A fine capitolo verrà inserita la tabella sinottica delle decisioni del panel nel merito della forza della raccomandazione e del rapporto tra benefici e danni.

3.2. Sintesi della raccomandazione e del rapporto beneficio/danno GRADE

QUESITO 1: Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr, il trattamento con **Nivolumab** può essere preso in considerazione in alternativa a un ritrattamento con inibitore di VEGF/VEGFr o un inibitore di mTOR?
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare pretrattati con un VEGFr-TKi, il trattamento con Nivolumab dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.
Forza della raccomandazione: **Positiva Forte**
Qualità delle Evidenze (confronto vs Everolimus): **Bassa.** *Outcome* di beneficio: Bassa; *Outcome* di danno: Bassa
Motivazioni/Commenti al rapporto Beneficio/Danno (Confronto vs Everolimus): *Outcome* di beneficio: 27% riduzione relativa del rischio di decesso, 22% riduzione relativa del rischio di progressione, miglioramento dei parametri di qualità della vita, della stomatite, della nausea e della anemia rispetto ad Everolimus. *Outcome* di danno: maggiore incidenza di prurito (14%) rispetto ad everolimus (9.8%). Fatigue sovrapponibile

Votazione rapporto Beneficio/Danno

Favorevole	Incerto (favorevole)	Incerto (sfavorevole)	Sfavorevole
8	0	0	0

Votazione Forza della Raccomandazione

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte
8	0	0	0

Implicazioni per le ricerche future:
Necessità di uno studio randomizzato *vs* Axitinib a progressione da una prima linea di trattamento con VEGFr-TKi; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.
Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (https://snlg.iss.it/) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.
Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far si che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio ≥70% dello strumento AGREE II e un punteggio ≥0% nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati in **Tab.10** e **Tab.11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab.10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	

E' presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc). Tuttavia queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	
QUALITA' STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.
SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)?	

Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
ETEROGENEITA' DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I^2), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensitività, meta-regressioni)

Tab.11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	**STUDI CASO-CONTROLLO**
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
MANTENIMENTO	
Adeguata percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
MISURAZIONE	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
Identificazione dei possibili fattori di confondi mento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla	Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla

dimensione e direzione dell'effetto osservato	dimensione e direzione dell'effetto osservato
ASSOCIAZIONE	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of s**ystematic reviews**, 2007 Shea et a. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.
PRISMA: Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher at al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.
CONSORT 2010: Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher,et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.
RISK OF BIAS: per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: http://handbook.cochrane.org.
NEWCASTLE-OTTAWA SCALE: per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali
STARD: linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica
QUADAS-2: per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica
EQUATOR network: Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito http://www.equator-network.org . Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio:da 1 a N).) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)
E' preferibile utilizzare il metodo "Vancouver" (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.
Link: https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver

Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastaticrenalcell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). Eur Urol. 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....CLAUDIA.....

Cognome.....CASERTA.....

Qualifica...DIRIGENTE MEDICO ONCOLOGIA.....

Ente di appartenenza AZIENDA OSPEDALIERA SANTA MARIA TERNI.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  .....

  .....

  .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  .....

  .....

  .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
  ...CONSULENTE IN ADVISORY BOARD PER: MSD. PFIZER. NOVARTIS. JANSEN.
  BRISTOL MYERS SQUIBB. MERCK SERONO.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:……Numero di azioni:……...

……

……

……

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  ……

  ……

  ……

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  ……

  ……

  ……

  ……

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

……

……..

……..

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. Alberto Data. 04/08/2020

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome LUIGI

Cognome CELIO

Qualifica DIRIGENTE MEDICO - ONCOLOGO MEDICO

Ente di appartenenza IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI - MILANO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  ITALFARMACO SpA

  KYOWA KIRIN S.R.L

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....no.....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....no.....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....no.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.28/01/2020...

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome…Silvana……

Cognome…Chiara……

Qualifica…dirigente medico in quiescenza dal 2020……

Ente di appartenenza…Policlinico San Martino- IRCCS Genova……

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  ……
  ……
  ……

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  ……
  ……
  ……

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  ……
  ……
  ……

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data...29/8/2020.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome…ALESSANDRA

Cognome FABI

Qualifica DIRIGENTE MEDICI I LIVELLO

Ente di appartenenza ISTITUTO FISOTERAPICI OSPITALIERI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
  NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:… NO

Tipo di azione:……Numero di azioni:……...

……

……

…….

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  NESSUNO

  fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  ADIVISORY BOARD, CONSULENZE SCIENTIFICHE ROCHE, NOVARTIS, AMGEN.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUNO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede

Data 31 LUGLIO 2020

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome SONIA

Cognome FATIGONI

Qualifica dirigente medico I livello, ONCOLOGIA

Ente di appartenenza A.O. Santa Maria della Misericordia PERUGIA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  No

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

NO

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  NO

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  Partecipazione a Congressi su invito di:
  Pharmamar, Ipsen, IST, Servier

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..08/01/2020 Data.....

Sara Bolognesi

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome MARIA CRISTINA

Cognome LOCATELLI

Qualifica ONCOLOGO MEDICO

Ente di appartenenza

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 1/9/2020

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome LUCIA

Cognome MENTUCCIA

Qualifica Dirigente Medico I Livello

Ente di appartenenza ASL ROMA 5

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  /

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  /

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  /

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....22/05/2020.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome……...…ALESSANDRO ……

Cognome……PARISI……

Qualifica……ONCOLOGO MEDICO…….

Ente di appartenenza UOC ONCOLOGIA MEDICA, OSPEDALE SAN SALVATORE – L'AQUILA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  ……

  ……

  ……

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  ……

  ……

  ……

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  ……

  ……

  ……

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:…….

Tipo di azione:…….Numero di azioni:……...

……

……

…….

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  ……

  ……

  ……

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  ……

  ……

  ……

  …….

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

……

……..

……..

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Alessandro Parisi Data……04/08/2020…..

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome: ANTONIO

Cognome: PONTORIERO

Qualifica DIRIGENTE MEDICO RADIOTERAPIA

Ente di appartenenza A.O.U. "G.MARTINO" - MESSINA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  NESSUNO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  NESSUNO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
  NESSUNO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

~~Nome dell'industria:~~ .....

~~Tipo di azione:~~ .....~~Numero di azioni:~~ .....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  NESSUNO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  PARTECIPAZIONE A CONGRESSI ELEKTA E AB MEDICA.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUNO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 12/03/2020

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Mimma

Cognome Raffaele

Qualifica Dirigente UOSD Oncologia Cervia 3. Anche

Ente di appartenenza Dipartimento Oncologico ASL Rome 1

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  .....

  .....

  .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  .....

  .....

  .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  .....

  .....

  .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....23/03/2022

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome FAUSTO

Cognome RAULA

Qualifica DIRETTORE S.C. ONCOLOGIA MEDICA

Ente di appartenenza AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA PISANA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  .....

  .....

  .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  .....

  .....

  .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  .....

  .....

  .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data...4/2/20.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Fabio

Cognome TRIPPA

Qualifica…Dirigente medico I° livello

Ente di appartenenza Azienda Ospedaliera "S.Maria" Terni

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  .....

  .....

  .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  .....

  .....

  .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  .....

  .....

  .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica:

  Discussant alla riunione del 16/9/2019 a Roma. "La gestione della CINV nella pratica quotidiana."

  Con il contributo di Kyowa Kirin

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 12/03/2020

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  .....
  .....
  .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  .....
  .....
  .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  .....
  .....
  .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...07/01/2020..

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome……Ivan……

Cognome……Moschetti……

Qualifica……Medico di Medicina Generale……

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  ……
  ……
  ……

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  ……
  ……
  ……

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  ……
  ……
  ……

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...07/01/2020..

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome……Veronica Andrea……

Cognome……Fittipaldo……

Qualifica……Information Specialist……

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  ……
  ……
  ……

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  ……
  ……
  ……

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  ……
  ……
  ……

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...07/01/2020..

Io sottoscritto, dott. Giordano Beretta, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

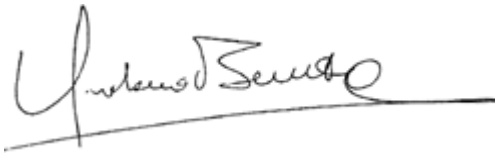
Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamente del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);

- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede



Dott. Giordano Beretta
Presidente AIOM

Associazione Italiana Oncologia Medica - Via E. Nöe, 23 – 20133 Milano
Tel. 02/70630279 Fax 02/2360018 Sito Internet: **www.aiom.it**
E-mail Segreteria: **aiom.segretario@aiom.it**