GRHTA
Glob Reg Health Technol Assess 2026; 13: 275-292
ISSN 2283-5733 | DOI: 10.33393/grhta.2026.4055
ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Il ruolo di osimertinib nel percorso terapeutico del NSCLC EGFR-mutato: i risultati di un Consensus Delphi italiano

Andrea Ardizzoni[1], Ilaria Attili[2], Federico Cappuzzo[3], Andrea De Giglio[1], Filippo De Marinis[2], Maristella Giammaruco[3], Cesare Gridelli[4], Vito Ladisa[5], Federica Maiocchi[6], Paolo Maione[4], Silvia Novello[7], Francesco Passiglia[7], Edoardo Sanna[6], Roberto Ravasio[6]

[1]Medical Oncology, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna - Italy
[2]Division of Thoracic Oncology, European Institute of Oncology (IEO), IRCCS, Milano - Italy
[3]Medical Oncology 2, IRCCS Regina Elena National Cancer Institute, Roma - Italy
[4]Division of Medical Oncology, S.G. Moscati Hospital, Avellino - Italy
[5]Department of Hospital Pharmacy, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano - Italy
[6]More Than Access S.r.l. Società Benefit, Milano - Italy
[7]Department of Oncology, University of Turin, San Luigi Hospital, Orbassano, Torino - Italy

The role of osimertinib in the therapeutic pathway of EGFR-mutated NSCLC: results from an Italian Delphi Consensus

Introduction: Osimertinib has become a key therapeutic option across multiple disease settings in epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC), supported by evidence from the AURA3, FLAURA, ADAURA, FLAURA2, and LAURA trials. However, uncertainties remain regarding its impact on quality of life (QoL), tolerability, and positioning as standard of care in clinical practice. This study assessed agreement among Italian experts on the role of osimertinib across the therapeutic continuum of EGFR-mutated NSCLC using a Delphi consensus methodology.

Methods: An 11-member *Steering Committee* developed and validated 35 statements covering four domains: standard of care, QoL, treatment manageability and adverse event management. The statements were evaluated through a two-round Delphi survey by an Italian Expert Panel of 28 clinicians experienced in managing EGFR-mutated NSCLC. Consensus was defined as ≥ 70% agreement (Likert scores 4-5).

Results: Among the initial 26 statements, the completion rate was 100% across both rounds, with consensus achieved for all statements. For the additional 9 statements, the completion rate was 89.3%, and consensus was again reached for all statements. High agreement supported osimertinib as a standard therapeutic option in advanced, adjuvant and unresectable stage III EGFR-mutated NSCLC. Experts also recognized its favorable impact on central nervous system disease control, QoL, treatment tolerability and long-term clinical manageability.

Conclusion: This Italian Delphi Consensus confirms broad expert agreement on the central role of osimertinib across the therapeutic continuum of EGFR-mutated NSCLC, supporting its use as a standard of care in multiple clinical settings.

Keywords: Adverse events, Delphi Consensus, EGFR-mutated NSCLC, Osimertinib, Quality of life, Standard of care

Introduzione

Il tumore del polmone rappresenta una delle principali cause di mortalità oncologica a livello mondiale e nazionale, configurandosi come una rilevante sfida di sanità pubblica. In Italia, nel 2023, sono state stimate circa 44.000 nuove diagnosi di tumore del polmone (circa 30.000 negli uomini e circa 14.000 nelle donne) (1). Si tratta della seconda neoplasia per frequenza negli uomini (14,3% dei tumori maschili), dopo il carcinoma della prostata, e della terza nelle donne (7,4% dei tumori femminili), dopo i tumori della mammella e del colon-retto (1). Nel 2022 sono stati inoltre stimati circa 35.700 decessi (23.600 maschi e 12.100 femmine), confermando il tumore del polmone tra le principali cause di morte per cancro nel nostro Paese (1).

Dal punto di vista istologico, il tumore del polmone si divide in due principali categorie: il carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC),

Received: July 14, 2026
Accepted: October 5, 2026
Published online: November 4, 2026

Indirizzo per la corrispondenza:
Roberto Ravasio
email: r.ravasio@morethanaccess.com

© 2026 The Authors. This article is published by AboutScience and licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).
Commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutscience.eu

che include adenocarcinoma, carcinoma squamoso e carcinoma a grandi cellule e che rappresenta circa il 90% dei casi, e il carcinoma a piccole cellule (*Small Cell Lung Cancer*, SCLC) o microcitoma, che rappresenta il restante 10% dei casi (2). Il fumo di sigaretta rappresenta il principale fattore di rischio, essendo responsabile dell'85-90% dei casi, mentre ulteriori contributi derivano da esposizioni ambientali e professionali (p. es., radon, amianto) e da fattori genetici (1).

Negli ultimi anni, la comprensione delle alterazioni molecolari ha profondamente modificato la classificazione e la gestione terapeutica del NSCLC (3). In particolare, le mutazioni attivanti del recettore per il fattore di crescita epidermico (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) rappresentano un *driver* oncogenico rilevante, riscontrabile nel 10-15% dei pazienti caucasici e in una percentuale che arriva fino al 40% delle popolazioni asiatiche (3). Tali alterazioni, localizzate prevalentemente negli esoni 18-21 del gene EGFR, determinano l'attivazione costitutiva di *pathway* proliferativi e anti-apoptotici, rendendo le cellule tumorali sensibili agli inibitori tirosin-chinasici (TKI) (1). Dal punto di vista clinico, il NSCLC EGFR-mutato è più frequentemente osservato in pazienti non fumatori o deboli fumatori, di sesso femminile e con istologia adenocarcinomatosa (1).

L'introduzione degli EGFR-TKI ha rappresentato una svolta terapeutica, migliorando significativamente gli *outcome* clinici rispetto alla chemioterapia standard. Tuttavia, le prime generazioni di EGFR-TKI (gefitinib ed erlotinib) sono caratterizzate dall'insorgenza di resistenze acquisite, in particolare la mutazione T790M, responsabile di circa il 60% delle progressioni (3). Inoltre, il controllo delle metastasi cerebrali e la gestione della tossicità hanno rappresentato bisogni clinici non completamente soddisfatti (4).

In questo contesto si è inserito l'osimertinib, TKI di terza generazione, caratterizzato da un'elevata selettività per le forme mutate di EGFR, inclusa la mutazione di resistenza T790M, e da un meccanismo d'azione irreversibile (5-10). La capacità di attraversare la barriera emato-encefalica consente un'efficace attività anche a livello del sistema nervoso centrale, distinguendolo dai TKI di prima e di seconda generazione e contribuendo a un migliore controllo della malattia e a un ritardo nella comparsa di resistenze (5-10).

A oggi, l'osimertinib rappresenta un'opzione terapeutica consolidata nel trattamento del NSCLC EGFR-mutato, con indicazioni che coprono diversi *setting* di malattia. In Italia, è attualmente approvato e rimborsato per le seguenti indicazioni (11):

- in monoterapia per il trattamento dei pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M dell'EGFR;
- in monoterapia per il trattamento di prima linea dei pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti l'EGFR;
- in monoterapia per il trattamento adiuvante dopo resezione completa del tumore in pazienti adulti con NSCLC allo stadio IB-IIIA il cui tumore presenta delezioni dell'esone 19 o una mutazione sostitutiva dell'esone 21 (L858R) dell'EGFR;
- in associazione con pemetrexed e chemioterapia a base di platino per il trattamento di prima linea dei pazienti adulti con NSCLC avanzato il cui tumore presenta delezioni dell'esone 19 o una mutazione sostitutiva dell'esone 21 (L858R) dell'EGFR;
- in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato, non resecabile, il cui tumore presenta delezioni dell'esone 19 o una mutazione sostitutiva dell'esone 21 (L858R) dell'EGFR e la cui malattia non è progredita durante o dopo la chemio-radioterapia a base di platino.

Le evidenze cliniche a supporto dell'osimertinib derivano da differenti studi registrativi quali AURA3 (12), FLAURA (13), ADAURA (14), FLAURA2 (15) e LAURA (16).

Nello studio AURA3 (12), nei pazienti con mutazione T790M dopo il fallimento degli EGFR-TKI, l'osimertinib ha determinato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da progressione (*Progression-Free Survival*, PFS) rispetto alla chemioterapia (10,1 vs 4,4 mesi; $p < 0,001$), associato a un più elevato tasso di risposta obiettiva (*objective response rate*, ORR), a un migliore controllo dei sintomi e a una minore tossicità.

Nello studio FLAURA (13), l'osimertinib ha dimostrato una PFS significativamente superiore rispetto agli EGFR-TKI di prima generazione (18,9 vs 10,2 mesi; HR 0,46; $p < 0,001$), con una riduzione degli eventi avversi di grado ≥ 3. I *patient-reported outcomes* hanno inoltre evidenziato un mantenimento o un miglioramento della qualità di vita e dei sintomi correlati alla malattia.

Nel *setting* adiuvante, lo studio ADAURA (14) ha mostrato un beneficio marcato in termini di sopravvivenza libera da malattia: a 24 mesi, il 90% dei pazienti allo stadio II-IIIA trattati con osimertinib risultava vivo e libero da malattia rispetto al 44% nel gruppo placebo (riduzione dell'83% del rischio di recidiva o morte). Nella popolazione complessiva IB-IIIA, le percentuali erano pari all'89% vs il 52%. È stata inoltre osservata una riduzione del rischio di recidiva a livello del sistema nervoso centrale, in assenza di nuovi segnali di sicurezza.

Lo studio FLAURA2 (15) ha dimostrato per l'osimertinib in associazione con la chemioterapia, rispetto all'osimertinib in monoterapia, un vantaggio statisticamente significativo sia in termini di PFS, con una riduzione del rischio di progressione o di morte del 38%, che di OS, con una riduzione del rischio di morte del 23%. Rispetto all'osimertinib in monoterapia, la combinazione ha inoltre mostrato un ORR più elevato (83% vs 76%) e una maggiore durata della risposta, a fronte di un aumento degli eventi avversi di grado ≥ 3, correlati principalmente alla chemioterapia e senza nuovi segnali di sicurezza.

Infine, nello studio LAURA (16), l'osimertinib ha dimostrato un beneficio rilevante nei pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile, con una PFS mediana di 39,1 mesi rispetto a 5,6 mesi con placebo (riduzione dell'84% del rischio di progressione o morte). A 12 mesi, il 74% dei pazienti trattati con osimertinib era vivo e libero da progressione rispetto al 22% nel gruppo placebo. I dati di sopravvivenza globale risultano ancora immaturi, mentre il profilo di sicurezza è coerente con quello noto del farmaco.

Nonostante i rilevanti progressi terapeutici, permangono alcune aree di incertezza nella pratica clinica quotidiana, in particolare rispetto all'impatto percepito sulla qualità di vita, alla gestione ottimale degli eventi avversi e al consolidamento

© 2026 The Authors. Global & Regional Health Technology Assessment - ISSN 2283-5733 - www.aboutscience.eu/grhta

del ruolo dell'osimertinib come *standard of care* nei diversi *setting* di malattia.

In questo contesto, l'impiego di metodologie strutturate di consenso, quali il metodo Delphi, consente di integrare le evidenze disponibili con l'esperienza clinica degli esperti, fornendo indicazioni condivise a supporto della pratica clinica.

Pertanto, il presente studio esplorativo si propone di valutare, attraverso un processo Delphi condotto su un *panel* selezionato di esperti italiani, il grado di accordo in merito a una serie di affermazioni riguardanti: (i) la conferma dell'osimertinib come *standard of care* nel trattamento del NSCLC EGFR-mutato; (ii) l'impatto del trattamento sulla qualità di vita; (iii) la maneggevolezza del trattamento nella pratica clinica; (iv) la gestione degli eventi avversi. Considerata la dimensione contenuta del *panel*, l'obiettivo non è fornire una stima rappresentativa dell'intera comunità oncologica italiana, ma integrare le evidenze scientifiche disponibili con il giudizio clinico degli esperti partecipanti, fornendo una sintesi esplorativa delle aree di consenso.

Metodi

Premessa

Il presente Consensus è stato realizzato mediante la metodologia Delphi, con l'obiettivo di misurare il grado di accordo o di disaccordo di esperti clinici su una serie di affermazioni (*statement*) riferite a specifici aspetti dell'utilizzo dell'osimertinib nel trattamento del NSCLC EGFR-mutato. Questa metodologia. integrando i diversi punti di vista degli esperti coinvolti, le evidenze scientifiche disponibili e l'esperienza clinica maturata, ha permesso di valutare in modo iterativo il grado di accordo o di disaccordo, consentendo, alla luce del feedback aggregato, ai *panelist* di riesaminare il proprio giudizio tramite due successivi *round* di valutazione.

Il Consensus è stato articolato in due fasi: una fase preparatoria e una successiva fase esecutiva. Nella fase preparatoria, un gruppo ristretto di esperti (*Steering Committee*) ha definito e validato 26 *statement* relativi all'attuale utilizzo dell'osimertinib in Italia. Nella successiva fase esecutiva, un secondo gruppo di esperti (*Expert Panel* o *panelist*) è stato invitato a esprimere il proprio giudizio di accordo o di disaccordo sugli *statement* proposti attraverso una *survey online*. Per ciascuno *statement*, oltre all'attribuzione del punteggio sulla scala Likert, i *panelist* avevano la possibilità di inserire facoltativamente un commento a testo libero, al fine di motivare la propria valutazione o di segnalare eventuali criticità di formulazione o di contenuto. Coerentemente con la metodologia Delphi, la *survey* è stata somministrata in due tornate (*round* 1 e *round* 2), al fine di consentire ai *panelist* una riflessione più approfondita sugli *statement* e la possibilità, nel secondo *round*, di confermare o di modificare la valutazione espressa nel primo *round*.

Per gli *statement* che non avessero raggiunto il consenso, lo *Steering Committee* avrebbe potuto valutare se il mancato accordo fosse riconducibile a criticità sintattiche o di formulazione. In tal caso, gli *statement* sarebbero stati riformulati prima della somministrazione del secondo e ultimo *round*.

Sulla base delle indicazioni fornite dai *panelist* e delle considerazioni emerse a conclusione del processo di valutazione, lo *Steering Committee* ha deciso di integrare i 26 *statement* iniziali con ulteriori 9 *statement*. Anche questi ultimi sono stati definiti e validati dallo *Steering Committee* e, al fine di garantire coerenza metodologica, sono stati sottoposti a valutazione dei *panelist* mediante due *round*.

L'intero processo è stato svolto garantendo l'anonimato sia delle risposte quantitative sia degli eventuali commenti a testo libero forniti dall'*Expert Panel*.

È opportuno precisare che la concettualizzazione del progetto Delphi, la definizione preliminare degli ambiti di indagine e la prima formulazione degli *statement* sono avvenute in un contesto regolatorio e di pratica clinica in evoluzione. Durante lo svolgimento del progetto sono infatti intervenuti aggiornamenti rilevanti relativi alle indicazioni approvate e/o rimborsate dell'osimertinib in Italia, con un potenziale impatto sul suo posizionamento nel percorso terapeutico del NSCLC EGFR-mutato. Tali aggiornamenti hanno reso necessario un processo di integrazione degli *statement* iniziali, al fine di garantirne la coerenza con il quadro clinico-regolatorio più aggiornato al momento della somministrazione della *survey*. In particolare, alcune formulazioni inizialmente sviluppate nella fase di disegno del progetto riflettevano il contesto disponibile al momento della loro elaborazione e sono state successivamente integrate per recepire l'evoluzione delle evidenze e delle indicazioni terapeutiche. Questo aspetto va considerato nell'interpretazione del percorso metodologico, in quanto il timing tra ideazione del progetto, validazione degli *statement* e realizzazione dei *round* Delphi ha coinciso con una fase di aggiornamento del ruolo dell'osimertinib nel continuum terapeutico del NSCLC EGFR-mutato.

Partecipanti

Il Consensus è stato progettato e condotto da tre differenti gruppi di lavoro: i) *Steering Committee*, ii) Facilitatore e iii) *Expert Panel*.

Lo *Steering Committee*, composto da 11 clinici di comprovata esperienza nella gestione del NSCLC EGFR-mutato, ha contribuito alla progettazione del Consensus, ha definito e validato gli *statement* sulla base delle evidenze scientifiche disponibili e ha analizzato le risposte fornite dall'*Expert Panel*.

Il Facilitatore, un ricercatore di *More Than Access* (MTA), ha collaborato con lo *Steering Committee* alla progettazione del Consensus e ha supervisionato l'intero processo Delphi, gestendo e coordinando le comunicazioni con lo *Steering Committee* e con l'*Expert Panel*. MTA si è inoltre occupato della somministrazione dei *round* della *survey* tramite un *tool online*, fornendo supporto all'*Expert Panel* durante la diffusione degli *statement* e la raccolta delle relative risposte, per eventuali necessità tecniche o metodologiche.

La dimensione dell'*Expert Panel* è stata proposta dal Facilitatore e approvata dallo *Steering Committee*. Considerata la diffusione della patologia e con l'obiettivo di includere esperienze provenienti da differenti aree geografiche, è stato deciso di coinvolgere 28 clinici con comprovata esperienza nella gestione del tumore del polmone. Gli esperti sono stati inclusi sulla base dei seguenti criteri predefiniti: (i) specializzazione in Oncologia o Medicina Interna, con specifico coinvolgimento clinico nel tumore del polmone; (ii) esperienza clinica nella gestione di pazienti con NSCLC EGFR-mutato;

© 2026 The Authors. Published by AboutScience - www.aboutscience.eu

(iii) attività clinica presso centri di riferimento o di secondo livello per la gestione del tumore del polmone.

Per preservare l'indipendenza del giudizio clinico, l'*Expert Panel* è stato composto esclusivamente da clinici operanti in istituzioni accademiche o in ospedali pubblici. Non sono stati inclusi rappresentanti dell'industria farmaceutica. Al fine di favorire un'ampia distribuzione geografica del *panel*, sono stati inclusi clinici provenienti da diverse aree del territorio italiano (Nord, Centro, Sud e Isole). La Tabella 1 riporta la distribuzione geografica dei *panelist* confrontata con la distribuzione geografica della popolazione italiana (gennaio 2025).

TABELLA 1 - Distribuzione Dei *Panelist* Per Area Geografica

Area geografica	Popolazione italiana %	*Panelist* %
Nord	45,2%	39,2%
Centro	19,8%	17,9%
Sud	23,4%	28,6%
Isole	11,6%	14,3%
Totale	**100,0%**	**100,0%**

I nominativi dei membri dell'*Expert Panel* sono stati proposti dallo *Steering Committee* e successivamente sono stati contattati da MTA. Tutti i membri dell'*Expert Panel* hanno contribuito in modo equivalente al processo di valutazione, poiché ogni voto ha avuto lo stesso peso nella valutazione degli *statement*. A ciascun *panelist* è stato richiesto di esprimere il proprio giudizio su tutti gli *statement* in tutti i *round* Delphi.

Definizione del consenso

Il grado di consenso o di disaccordo espresso dell'*Expert Panel* sugli *statement* è stato valutato utilizzando una scala Likert a 5 punti (17), così articolata:

- punteggio 1: "Assolutamente in disaccordo";
- punteggio 2: "In disaccordo";
- punteggio 3: "Abbastanza in accordo";
- punteggio 4: "In accordo";
- punteggio 5: "Assolutamente in accordo".

Dal momento che non esiste una definizione universalmente accettata (18), in linea con la letteratura disponibile (19-22), il consenso sull'accordo per uno specifico *statement* è stato considerato raggiunto quando almeno il 70% delle risposte dei *panelist* ricadeva nei punteggi 4 e 5 della scala Likert. Analogamente, il consenso sul disaccordo è stato raggiunto quando almeno il 70% delle risposte dei *panelist* ricadeva nei punteggi 1 e 2 della scala Likert. Le risposte con punteggio 3 non sono state considerate contributive né per il consenso sull'accordo né per il consenso sul disaccordo; sono state comunque incluse nel denominatore per il calcolo delle percentuali di consenso sull'accordo o sul disaccordo per ciascuno *statement*.

Gli *statement* che non hanno raggiunto il consenso al termine del secondo *round* sono stati mantenuti e riportati come aree di incertezza o di eterogeneità di opinione tra gli esperti. A conclusione del secondo *round* di valutazione relativo ai 26 *statement* iniziali, lo *Steering Committee* ha definito e incluso nell'analisi 9 ulteriori *statement* integrativi. Dal momento che 25 dei 28 *panelist* che avevano completato la valutazione (due *round*) dei 26 *statement* iniziali hanno successivamente completato la valutazione dei 9 *statement* integrativi, il denominatore utilizzato per il calcolo del consenso è risultato differente tra le due fasi di valutazione.

Statement

Durante la fase preparatoria, lo *Steering Committee* ha sviluppato i 26 *statement* attraverso un processo strutturato e iterativo. La formulazione degli *statement* è stata guidata: (i) da una revisione delle Linee Guida AIOM sulle neoplasie del polmone (1); (ii) da una selezione mirata delle principali pubblicazioni relative agli studi clinici registrativi di fase III che hanno definito il posizionamento terapeutico dell'osimertinib nel NSCLC EGFR-mutato nei diversi *setting* di malattia (12-16); (iii) dall'esperienza clinica dei membri dello *Steering Committee* nella gestione dei pazienti con tumore del polmone. Non è stata condotta una revisione sistematica della letteratura né è stata utilizzata una strategia di ricerca bibliografica predefinita. Gli studi sono stati selezionati a priori dallo *Steering Committee* sulla base della loro rilevanza per le indicazioni cliniche dell'osimertinib considerate nel progetto, privilegiando gli studi registrativi di fase III che hanno supportato o modificato il suo posizionamento terapeutico nei *setting* di malattia avanzata, adiuvante e localmente avanzata non resecabile.

In particolare, per gli *statement* iniziali sono stati considerati gli studi AURA3 (12), FLAURA (13) e ADAURA (14), mentre FLAURA2 (15) e LAURA (16) sono stati successivamente inclusi per recepire l'evoluzione delle evidenze cliniche e del contesto regolatorio intervenuta durante lo svolgimento del progetto. La selezione ha privilegiato studi randomizzati di fase III con osimertinib, direttamente pertinenti ai *setting* clinici oggetto del Consensus e rilevanti per le indicazioni approvate e/o rimborsate in Italia. Sono stati inoltre considerati gli studi che fornivano evidenze sui principali domini esplorati dal Delphi, inclusi efficacia, controllo della malattia a livello del sistema nervoso centrale, qualità di vita e sicurezza.

L'elenco iniziale dei potenziali item è stato generato attraverso discussioni interne tra i membri dello *Steering Committee*, con il coinvolgimento del Facilitatore. Gli *statement* sono stati successivamente affinati per garantirne chiarezza, rilevanza clinica e coerenza con la pratica clinica reale. Non è stato condotto alcun test pilota formale esterno.

In accordo con la metodologia Delphi, dopo il completamento del *round* 1, lo *Steering Committee* ha revisionato i risultati aggregati e gli eventuali commenti a testo libero, raccolti in forma anonimizzata, forniti dai *panelist* durante la compilazione della *survey*. Nei casi in cui la mancanza di consenso fosse ritenuta potenzialmente attribuibile ad ambiguità nella formulazione, piuttosto che a un reale disaccordo concettuale, sono stati discussi eventuali chiarimenti; tuttavia, nessuno *statement* ha richiesto modifiche sostanziali tra i due *round*.

I 26 *statement* iniziali sono stati sviluppati principalmente sulla base delle Linee Guida AIOM (1) e delle evidenze

derivanti dagli studi registrativi AURA3 (12), FLAURA (13) e ADAURA (14). Durante lo svolgimento del progetto, l'evoluzione delle evidenze cliniche e del contesto regolatorio italiano ha portato lo *Steering Committee*, anche sulla base delle indicazioni emerse dai *panelist*, a integrare il set iniziale con 9 ulteriori *statement* riferiti principalmente agli studi FLAURA2 (15) e LAURA (16).

I 35 *statement* definiti dallo *Steering Committee* sono stati suddivisi in 4 sottogruppi, al fine di garantire un processo di compilazione chiaro e logicamente strutturato: i) conferma dell'osimertinib come *standard of care* nel trattamento del NSCLC EGFR-mutato; ii) impatto del trattamento sulla qualità di vita; iii) maneggevolezza del trattamento nella pratica clinica; iv) gestione degli eventi avversi. L'elenco completo e la formulazione dei 35 *statement* sottoposti alla valutazione dell'*Expert Panel* sono riportati di seguito.

Statement iniziali

Standard of care nel trattamento del nsclc egfr-mutato

- ***Statement* 1** - Nel trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni classiche (delezioni dell'esone 19 [Ex19dels] e mutazione puntiforme L858R dell'esone 21 [L858R]) attivanti del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR), l'osimertinib ha dimostrato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto agli inibitori tirosin-chinasici (TKI) del recettore EGFR di prima generazione gefitinib o erlotinib (PFS mediana: 18,9 mesi vs 10,2 mesi - HR per progressione della malattia o morte: 0,46; $p < 0,001$), costituendo una delle terapie di riferimento attualmente disponibili per questo *setting* (23).
- ***Statement* 2** - Nel trattamento di prima linea di pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato o metastatico EGFR-mutato (Ex19del, L858R) (studio FLAURA), l'osimertinib ha dimostrato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale (OS) rispetto agli EGFR-TKI di prima generazione gefitinib o erlotinib (OS mediana: 38,6 mesi vs 31,8 mesi - HR per il decesso 0,80; $p = 0,046$), rappresentando una delle opzioni terapeutiche di riferimento in questo *setting* (13).
- ***Statement* 3** - Alla luce delle raccomandazioni AIOM 2024, l'osimertinib può essere considerato lo standard terapeutico di riferimento di prima linea per i pazienti con NSCLC avanzato con mutazioni attivanti classiche del gene EGFR (Ex19dels e L858R) (1).
- ***Statement* 4** - Alla luce delle evidenze disponibili e delle raccomandazioni AIOM 2024, l'osimertinib può essere considerato lo standard terapeutico di riferimento nel trattamento di pazienti affetti da NSCLC avanzato in progressione rispetto agli anti-EGFR di prima e seconda generazione con presenza di mutazione di resistenza T790M (1).
- ***Statement* 5** - Nel trattamento adiuvante dopo resezione completa del tumore in pazienti adulti con NSCLC in stadio IB-IIIA (VII classificazione IASLC) il cui tumore presenti delezioni dell'esone 19 (Ex19dels) o mutazione puntiforme dell'esone 21 (L858R) dell'EGFR, l'osimertinib ha ridotto dell'83% il rischio di recidiva di malattia o di morte rispetto al placebo, rappresentando uno standard terapeutico in questo *setting* (14).
- ***Statement* 6** - Alla luce delle evidenze disponibili e delle raccomandazioni AIOM 2024, la terapia adiuvante con osimertinib può essere considerata lo standard terapeutico, come unico trattamento o successivamente alla chemioterapia adiuvante, nei pazienti con NSCLC radicalmente operato allo stadio IB-IIIA (VII classificazione IASLC) che presentano delezione dell'esone 19 [Ex19dels] o mutazione puntiforme L858R dell'esone 21 (L858R) dell'EGFR (1).
- ***Statement* 7** - Nello studio FLAURA, un numero inferiore di pazienti trattati in prima linea con osimertinib ha ricevuto una seconda linea di terapia rispetto a quelli trattati con un EGFR-TKI di prima generazione (48% vs 65%). Inoltre, solo una parte dei pazienti del braccio di controllo ha poi ricevuto l'osimertinib in seconda linea, suggerendo che molti non accedono a terapie successive potenzialmente efficaci a causa di un rapido deterioramento clinico. Questi dati rafforzano ulteriormente la scelta dell'osimertinib come trattamento di prima linea, con l'obiettivo di massimizzare il beneficio clinico complessivo (13).
- ***Statement* 8** - La profilazione molecolare precoce per le mutazioni dell'EGFR rappresenta un passaggio cruciale per una corretta stratificazione terapeutica nel NSCLC. Gli studi AURA3 (12), FLAURA (13) e ADAURA (14) hanno dimostrato l'efficacia clinica dell'osimertinib in diversi *setting* di malattia EGFR-mutata. L'identificazione tempestiva del profilo mutazionale consente di orientare le scelte terapeutiche verso trattamenti mirati con comprovata efficacia.
- ***Statement* 9** - Grazie all'elevata capacità di attraversare la barriera emato-encefalica, l'osimertinib, nei pazienti con NSCLC avanzato EGFR-mutato non precedentemente trattati, riduce significativamente il rischio di progressione a carico del Sistema Nervoso Centrale (CNS) rispetto agli EGFR-TKI di prima generazione gefitinib o erlotinib (incidenza di progressione: 6% vs 15%; HR= 0,48; 95% CI, 0,26-0,86; $p = 0,014$ [*nominally statistically significant*]). Questo risultato rafforza ulteriormente il ruolo dell'osimertinib nel trattamento del NSCLC avanzato, in accordo con le Linee Guida AIOM 2024 (1, 24).
- ***Statement* 10** - Nel *setting* adiuvante, il trattamento con osimertinib ha dimostrato una riduzione significativa del rischio di recidive a carico del CNS. Lo studio ADAURA ha evidenziato una riduzione dell'82% del rischio di recidiva cerebrale o di morte nei pazienti con NSCLC EGFR-mutato allo stadio II-IIIA, confermando il valore clinico della molecola nella prevenzione delle recidive a carico del CNS (14).

Impatto del trattamento sulla qualità di vita dei pazienti con nsclc egfr-mutato

- ***Statement* 11** - Le metastasi cerebrali rappresentano una condizione frequente nei pazienti con NSCLC allo stadio avanzato, in particolare nei casi con mutazione di EGFR.

© 2026 The Authors. Published by AboutScience - www.aboutscience.eu

Numerose evidenze di letteratura mostrano che la presenza della malattia nel CNS è associata a un impatto negativo sulla qualità di vita (QoL), con peggioramento dei sintomi neurologici e delle performance fisiche (25,26).

- ***Statement* 12** - Grazie all'elevata capacità di attraversare la barriera emato-encefalica, l'osimertinib riduce significativamente il rischio di progressione a livello cerebrale nei pazienti con NSCLC avanzato EGFR-mutato con o senza metastasi cerebrali alla diagnosi, contribuendo non solo a un migliore controllo della malattia nel CNS, ma anche al mantenimento della QoL, che spesso potrebbe essere compromessa dalla sintomatologia neurologica e dal *burden* terapeutico associato alle metastasi cerebrali (27).
- ***Statement* 13** - Oltre all'efficacia, nello studio FLAURA, il trattamento con osimertinib ha determinato un beneficio clinico nei pazienti con NSCLC avanzato EGFR-mutato, grazie al miglioramento di sintomi respiratori quali tosse, dispnea e dolore toracico, con un conseguente impatto positivo sulla QoL (28).
- ***Statement* 14** - Il trattamento con osimertinib ha dimostrato di migliorare la QoL nei pazienti con NSCLC avanzato EGFR-mutato. Nello studio FLAURA, l'analisi dei risultati dei questionari EORTC QLQ-C30 e LC13 ha riportato un miglioramento dei domini funzionali come il benessere emotivo, sociale e cognitivo, con un conseguente impatto positivo sulla QoL (28).
- ***Statement* 15** - Lo studio FLAURA ha dimostrato che, nei pazienti con NSCLC avanzato EGFR-mutato, rispetto agli EGFR-TKI di prima generazione, il trattamento di prima linea con osimertinib consente un prolungamento significativo del controllo della malattia, mantenendo o migliorando la QoL (13).
- ***Statement* 16** - Nel *setting* adiuvante, l'osimertinib ha dimostrato di mantenere la QoL nei pazienti con NSCLC EGFR-mutato allo stadio IB-IIIA (VII classificazione IASLC) liberi da malattia dopo resezione chirurgica completa. I risultati dell'analisi di QoL dello studio ADAURA hanno indicato (nonostante una durata mediana del trattamento di 22,5 mesi) un impatto minimo sulle attività quotidiane e l'assenza di un impatto clinicamente rilevante sulla funzione fisica e mentale (29).

Maneggevolezza del trattamento nei pazienti con nsclc egfr-mutato

- ***Statement* 17** - L'osimertinib viene somministrato per via orale una volta al giorno (80 mg/die), rendendo il trattamento agevole per il paziente (14).
- ***Statement* 18** - Nello studio FLAURA, l'osimertinib ha mostrato una durata mediana di trattamento significativamente superiore rispetto a quella degli EGFR-TKI di prima generazione (20,7 mesi vs 11,5 mesi), evidenziando non solo un beneficio clinico prolungato, ma anche un eccellente profilo di tollerabilità. In accordo con le Linee Guida AIOM 2024, questi dati confermano l'osimertinib come il trattamento di riferimento di prima linea nel NSCLC EGFR-mutato (13).
- ***Statement* 19** - Nel trattamento di prima linea dei pazienti con NSCLC avanzato EGFR-mutato, l'osimertinib ha dimostrato un profilo di sicurezza simile, ma con tassi inferiori di eventi avversi gravi rispetto al gefitinib o all'erlotinib. Questo dato, in aggiunta alla durata del trattamento osservata, conferma l'osimertinib come un'opzione terapeutica adeguata alla gestione nel lungo periodo per questo *setting* di pazienti (23).
- ***Statement* 20** - Nello studio ADAURA, l'osimertinib ha mostrato un basso tasso di interruzione del trattamento per eventi avversi (11%), a conferma della sua elevata tollerabilità. La bassa incidenza di riduzioni del dosaggio o di sospensioni riflette un buon profilo di maneggevolezza nel *setting* adiuvante (14).
- ***Statement* 21** - Le Linee Guida AIOM 2024 raccomandano l'osimertinib come trattamento di prima scelta nei pazienti con NSCLC avanzato EGFR-mutato. Oltre all'efficacia clinica, il farmaco si distingue per un profilo di tollerabilità favorevole e per la facilità di gestione, grazie alla monosomministrazione orale giornaliera (una compressa al giorno) (1).

Gestione degli eventi avversi nei pazienti trattati con nsclc egfr-mutato

- ***Statement* 22** - L'osimertinib, somministrato una volta al giorno, presenta un profilo di tollerabilità favorevole con una bassa incidenza di eventi avversi gravi, semplificando la gestione terapeutica rispetto agli EGFR-TKI di prima generazione (23).
- ***Statement* 23** - Nonostante una durata di trattamento significativamente più lunga rispetto agli EGFR-TKI di prima generazione (20,7 mesi vs 11,5 mesi), nello studio FLAURA, l'osimertinib ha dimostrato un buon profilo di sicurezza. Infatti, gli eventi avversi di grado ≥ 3 sono risultati numericamente meno frequenti con osimertinib (42% vs 47%), confermando una buona tollerabilità e una sostenibilità del trattamento nel lungo periodo (13).
- ***Statement* 24** - Nel trattamento di prima linea del NSCLC EGFR-mutato, l'osimertinib è generalmente ben tollerato. Gli eventi avversi più comuni, come diarrea e rash cutaneo, si manifestano prevalentemente in forma lieve o moderata (grado 1 o 2). Solo una piccola percentuale dei pazienti sviluppa eventi di grado ≥ 3 per diarrea (2%) e per rash cutaneo (< 1%), situazione in cui la gestione clinica si mantiene agevole senza richiedere nella maggior parte dei casi l'interruzione definitiva del trattamento, come riportato nello studio FLAURA (23).
- ***Statement* 25** - Nel *setting* adiuvante, l'osimertinib ha dimostrato un profilo di sicurezza favorevole. Nello studio ADAURA, le reazioni avverse gravi correlate al trattamento si sono verificate nel 16% dei pazienti, senza alcun evento fatale riportato, a supporto della sicurezza dell'impiego a lungo termine anche in pazienti potenzialmente guariti (14).
- ***Statement* 26** - Le Linee Guida AIOM 2024 raccomandano l'osimertinib come trattamento di prima scelta nei pazienti con NSCLC avanzato EGFR-mutato (delezioni dell'esone 19 [Ex19del] e mutazione puntiforme L858R dell'esone 21). Oltre alla superiore efficacia clinica, all'osimertinib viene associato un profilo di tollerabilità migliore rispetto al gefitinib o all'erlotinib, con meno eventi avversi di grado ≥ 3 (1).

Statement integrativi

Standard of care nel trattamento del nsclc egfr-mutato

- ***Statement* 27** - Nei pazienti con NSCLC EGFR-mutato allo stadio III non resecabile, l'impiego dell'osimertinib come trattamento successivo alla chemio-radioterapia migliora in modo significativo il controllo della malattia rispetto allo standard terapeutico attuale (quale chemio-radioterapia esclusiva) (16).
- ***Statement* 28** - Nei pazienti con NSCLC EGFR-mutato allo stadio III non resecabile, l'impiego dell'osimertinib dopo chemio-radioterapia risponde a un importante *unmet need*, rappresentando la prima terapia target efficace disponibile in questo *setting* e dimostrando un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione rispetto al placebo nello studio LAURA (39,1 mesi con osimertinib vs 5,6 mesi con placebo; HR: 0,16 [95% IC, 0,10-0,24]; *p-value* < 0,001) (16).
- ***Statement* 29** - L'associazione di osimertinib e chemioterapia, come valutata nello studio FLAURA2, amplia le opzioni terapeutiche disponibili, offrendo ai clinici una strategia di combinazione che può essere considerata nei pazienti con NSCLC EGFR-mutato allo stadio avanzato rispetto allo standard terapeutico (15).
- ***Statement* 30** - Nello studio FLAURA2, l'associazione di osimertinib e chemioterapia ha mostrato un prolungamento della sopravvivenza libera da progressione rispetto alla monoterapia con osimertinib nei pazienti con NSCLC EGFR-mutato allo stadio avanzato (25,5 mesi con osimertinib più chemioterapia vs 16,7 mesi con osimertinib; HR: 0,62 [95% IC, 0,49-0,79]; *p-value* < 0,001) (15).
- ***Statement* 31** - Nello studio FLAURA2, l'associazione di osimertinib e chemioterapia ha mostrato un prolungamento della sopravvivenza globale rispetto alla monoterapia con osimertinib nei pazienti con NSCLC EGFR-mutato allo stadio avanzato (47,5 mesi con osimertinib più chemioterapia vs 37,6 mesi con osimertinib; HR: 0,77 [95% IC, 0,61-0,96]; *p-value* = 0,02) (30).

Impatto del trattamento sulla qualità di vita dei pazienti con nsclc egfr-mutato

- ***Statement* 32** - Nello studio FLAURA2, in entrambi i bracci dello studio, si sono osservati miglioramenti non clinicamente significativi dello stato di salute globale/qualità di vita e di diversi sintomi chiave (31).
- ***Statement* 33** - L'associazione di osimertinib e chemioterapia ha mostrato un prolungato tempo di esposizione alla terapia rispetto alla monoterapia con osimertinib (durata mediana dell'esposizione totale alla terapia di 30,5 mesi e 21,2 mesi, rispettivamente) (30).

Gestione degli eventi avversi nei pazienti trattati con nsclc egfr-mutato

- ***Statement* 34** - L'associazione di osimertinib e chemioterapia presenta un profilo di sicurezza coerente con quello dei singoli trattamenti, caratterizzato dalla sommatoria di eventi avversi già noti e generalmente prevedibili e gestibili nella pratica clinica (30).
- ***Statement* 35** - Nello studio LAURA, il profilo di sicurezza complessivo dell'osimertinib dopo chemio-radioterapia è risultato coerente con quello già consolidato dell'osimertinib e della chemio-radioterapia; ciò significa che non sono emersi nuovi profili di tossicità rispetto ai singoli trattamenti. La durata mediana dell'esposizione totale al trattamento è stata più lunga con osimertinib che con il placebo (24,0 mesi vs 8,3 mesi); inoltre, la maggior parte degli eventi avversi riportati con osimertinib è stata di grado lieve o moderato. Nel complesso, la tollerabilità è risultata in linea con quanto osservato negli studi precedenti (16).

Analisi dei dati

La presenza o l'assenza di consenso, in termini di accordo o di disaccordo, è stata valutata per ciascuno dei 35 *statement* in 2 *round*, analizzando la distribuzione percentuale delle risposte fornite dall'*Expert Panel* sulla base dei cinque punteggi previsti dalla scala Likert. A supporto dell'interpretazione dei risultati, è stata inoltre calcolata quale misura di statistica descrittiva di base la mediana, al fine di fornire una misura robusta di tendenza centrale, appropriata per dati ordinali derivanti da scale Likert.

Per limitare il rischio di abbandono dei *panelist*, il tempo necessario per l'elaborazione e la preparazione tra il primo e il secondo *round* è stato sempre ridotto al minimo (circa 2 settimane). In linea con la metodologia Delphi e indipendentemente dai risultati ottenuti nel primo *round*, tutti gli *statement* sono stati nuovamente sottoposti alla valutazione dell'*Expert Panel* nel secondo *round*.

Non sono state pre-specificate né effettuate analisi formali per sottogruppi (per esempio, per area geografica o per *setting* istituzionale), poiché l'obiettivo principale dello studio era valutare il consenso complessivo degli esperti piuttosto che confrontare eventuali sottogruppi. Considerate la limitata dimensione del campione e la natura esplorativa della metodologia Delphi, i confronti statistici tra sottogruppi non sono stati ritenuti appropriati.

Risultati

Con riferimento ai primi 26 *statement*, il tasso di adesione a entrambi i *round* e di completamento della *survey* da parte dell'*Expert Panel* è stato del 100% (28 su 28), senza alcun *drop-out* (0%). In entrambi i *round*, la valutazione dell'*Expert Panel* ha evidenziato il raggiungimento del consenso sull'accordo per tutti i 26 *statement* proposti (100%). Tutti gli *statement* che avevano raggiunto il consenso nel primo *round* lo hanno mantenuto anche nel secondo *round* (Fig. 1). Per quanto riguarda i successivi 9 *statement* integrativi, il tasso di adesione a entrambi i *round* e di completamento della *survey* da parte dell'*Expert Panel* è stato dell'89,3% (25 su 28), con un *drop-out* del 10,7%. Anche in questo secondo processo di valutazione, sia nel primo che nel secondo *round*, è stato raggiunto da parte dell'*Expert Panel* il consenso sull'accordo per tutti i 9 *statement* proposti (100%). Tutti gli *statement* che avevano raggiunto il consenso nel primo *round* lo hanno mantenuto anche nel secondo *round* (Fig. 1).

© 2026 The Authors. Published by AboutScience - www.aboutscience.eu

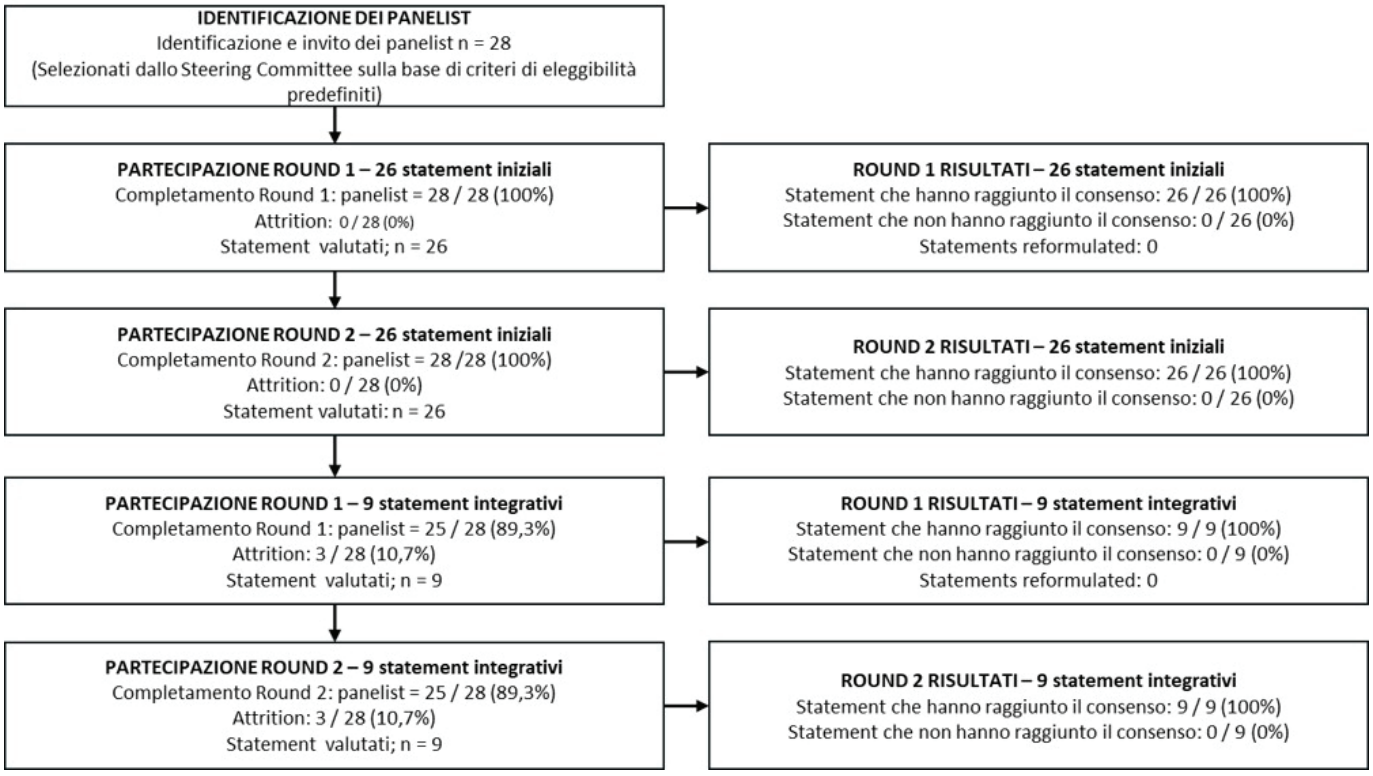


FIGURA 1 - Diagramma di flusso del Delphi.

TABELLA 2 - Risultati della *survey round* 1 e *round* 2

Sottogruppo	*Statement*	Consensus - *Round* 1			Consensus - *Round* 2		
		Sì/No	% punteggio 4-5	Mediana	Sì/No	% punteggio 4-5	Mediana
***Standard of care* nel trattamento del NSCLC EGFR-mutato**	*Statement 1*	Sì	100,0%	5,0	Sì	89,3%	5,0
	Statement 2	Sì	100,0%	5,0	Sì	92,9%	5,0
	Statement 3	Sì	89,3%	5,0	Sì	75,0%	4,0
	Statement 4	Sì	100,0%	5,0	Sì	85,7%	5,0
	Statement 5	Sì	100,0%	5,0	Sì	89,3%	5,0
	Statement 6	Sì	100,0%	5,0	Sì	89,3%	5,0
	Statement 7	Sì	96,4%	5,0	Sì	85,7%	4,5
	Statement 8	Sì	100,0%	5,0	Sì	92,9%	5,0
	Statement 9	Sì	100,0%	5,0	Sì	92,9%	5,0
	Statement 10	Sì	100,0%	5,0	Sì	96,4%	5,0
	Statement 27	Sì	100,0%	5,0	Sì	92,0%	5,0
	Statement 28	Sì	96,0%	5,0	Sì	88,0%	5,0
	Statement 29	Sì	96,0%	5,0	Sì	96,0%	5,0
	Statement 30	Sì	96,0%	5,0	Sì	92,0%	5,0
	Statement 31	Sì	96,0%	5,0	Sì	92,0%	5,0

© 2026 The Authors. Global & Regional Health Technology Assessment - ISSN 2283-5733 - www.aboutscience.eu/grhta

Sottogruppo	*Statement*	Consensus - *Round* 1			Consensus - *Round* 2		
		Sì/No	% punteggio 4-5	Mediana	Sì/No	% punteggio 4-5	Mediana
Impatto del trattamento sulla QoL dei pazienti con NSCLC EGFR-mutato	*Statement 11*	Sì	100,0%	5,0	Sì	96,4%	5,0
	Statement 12	Sì	100,0%	5,0	Sì	100,0%	5,0
	Statement 13	Sì	96,4%	5,0	Sì	100,0%	5,0
	Statement 14	Sì	100,0%	5,0	Sì	100,0%	5,0
	Statement 15	Sì	100,0%	5,0	Sì	100,0%	5,0
	Statement 16	Sì	89,3%	4,5	Sì	89,3%	4,0
	Statement 32	Sì	92,0%	4,0	Sì	92,0%	4,0
	Statement 33	Sì	92,0%	5,0	Sì	92,0%	5,0
Maneggevolezza del trattamento nei pazienti con NSCLC EGFR-mutato	*Statement 17*	Sì	100,0%	5,0	Sì	100,0%	5,0
	Statement 18	Sì	96,4%	5,0	Sì	92,9%	5,0
	Statement 19	Sì	100,0%	5,0	Sì	96,4%	5,0
	Statement 20	Sì	100,0%	5,0	Sì	100,0%	5,0
	Statement 21	Sì	100,0%	5,0	Sì	96,4%	5,0
Gestione degli eventi avversi nei pazienti trattati con NSCLC EGFR-mutato	*Statement 22*	Sì	100,0%	5,0	Sì	100,0%	5,0
	Statement 23	Sì	100,0%	5,0	Sì	100,0%	5,0
	Statement 24	Sì	96,4%	5,0	Sì	100,0%	5,0
	Statement 25	Sì	96,4%	5,0	Sì	100,0%	4,0
	Statement 26	Sì	100,0%	5,0	Sì	92,9%	5,0
	Statement 34	Sì	84,0%	5,0	Sì	92,0%	5,0
	Statement 35	Sì	92,0%	5,0	Sì	92,0%	5,0

Sebbene tutti i 35 *statement* abbiano mantenuto il consenso nel secondo *round*, la percentuale di risposte con punteggio 4-5 non ha mostrato un incremento sistematico tra i due *round*. Complessivamente, tale percentuale si è ridotta in 18 dei 35 *statement*, è rimasta invariata in 13 ed è aumentata in 4. Nonostante queste variazioni, tutti gli *statement* sono rimasti comunque al di sopra della soglia predefinita del 70% per il consenso sull'accordo.

La Tabella 2 riporta, per ciascuno *statement* e per ciascun *round*, la frequenza di concentrazione delle risposte con punteggio 4 e 5 espressa dall'*Expert Panel*. Oltre a questo valore, per ogni *statement* è stata riportata anche la corrispondente mediana. Di seguito sono descritti i risultati del *secondo round* della *survey*, poiché rappresentano l'esito finale del processo Delphi.

Con riferimento allo *standard of care* nel trattamento del NSCLC EGFR-mutato (*statement* 1-10 e 27-31), l'*Expert Panel* ha espresso un consenso unanime, confermando il ruolo centrale e consolidato dell'osimertinib nei diversi *setting* terapeutici della malattia (Fig. 2).

In particolare, gli esperti riconoscono l'osimertinib come il trattamento di riferimento di prima linea nei pazienti con NSCLC avanzato EGFR-mutato portatori di mutazioni classiche (Ex19del e L858R). Gli *statement* relativi ai risultati dello studio FLAURA (13, 23) hanno ottenuto percentuali di accordo molto elevate, in termini sia di PFS (*statement* 1: 89,3%) che di *overall survival* (OS) (*statement* 2: 92,9%), confermando il riconoscimento del beneficio clinico associato all'osimertinib rispetto agli EGFR-TKI di prima generazione gefitinib o erlotinib. L'*Expert Panel* ha inoltre condiviso l'affermazione secondo cui, alla luce delle raccomandazioni AIOM 2024 (1), l'osimertinib possa essere considerato lo standard terapeutico di riferimento di prima linea nei pazienti con NSCLC avanzato EGFR-mutato (*statement* 3: 75,0%). Analogamente, è stato raggiunto un consenso elevato sul ruolo dell'osimertinib nel trattamento dei pazienti con mutazione di resistenza T790M in progressione dopo EGFR-TKI di prima o seconda generazione (*statement* 4: 85,7%), confermando il valore clinico della molecola anche in questo *setting* terapeutico. Un elevato livello di accordo è emerso anche nell'utilizzo come adiuvante dell'osimertinib nei pazienti con NSCLC EGFR-mutato radicalmente operato. In particolare, gli *statement* 5 e 6, relativi ai risultati dello studio ADAURA (14) e al riconoscimento dell'osimertinib come standard terapeutico nel *setting* adiuvante (1), hanno ottenuto un consenso sull'accordo dell'89,3%. Tali risultati confermano la percezione condivisa del beneficio clinico derivante dalla riduzione del rischio di recidiva di malattia e di morte nei pazienti trattati con osimertinib dopo resezione chirurgica completa. I *panelist* hanno inoltre riconosciuto il valore strategico dell'impiego precoce dell'osimertinib in prima linea. Lo *statement* 7, relativo al minor numero di pazienti che ricevono successive linee terapeutiche dopo il

© 2026 The Authors. Published by AboutScience - www.aboutscience.eu

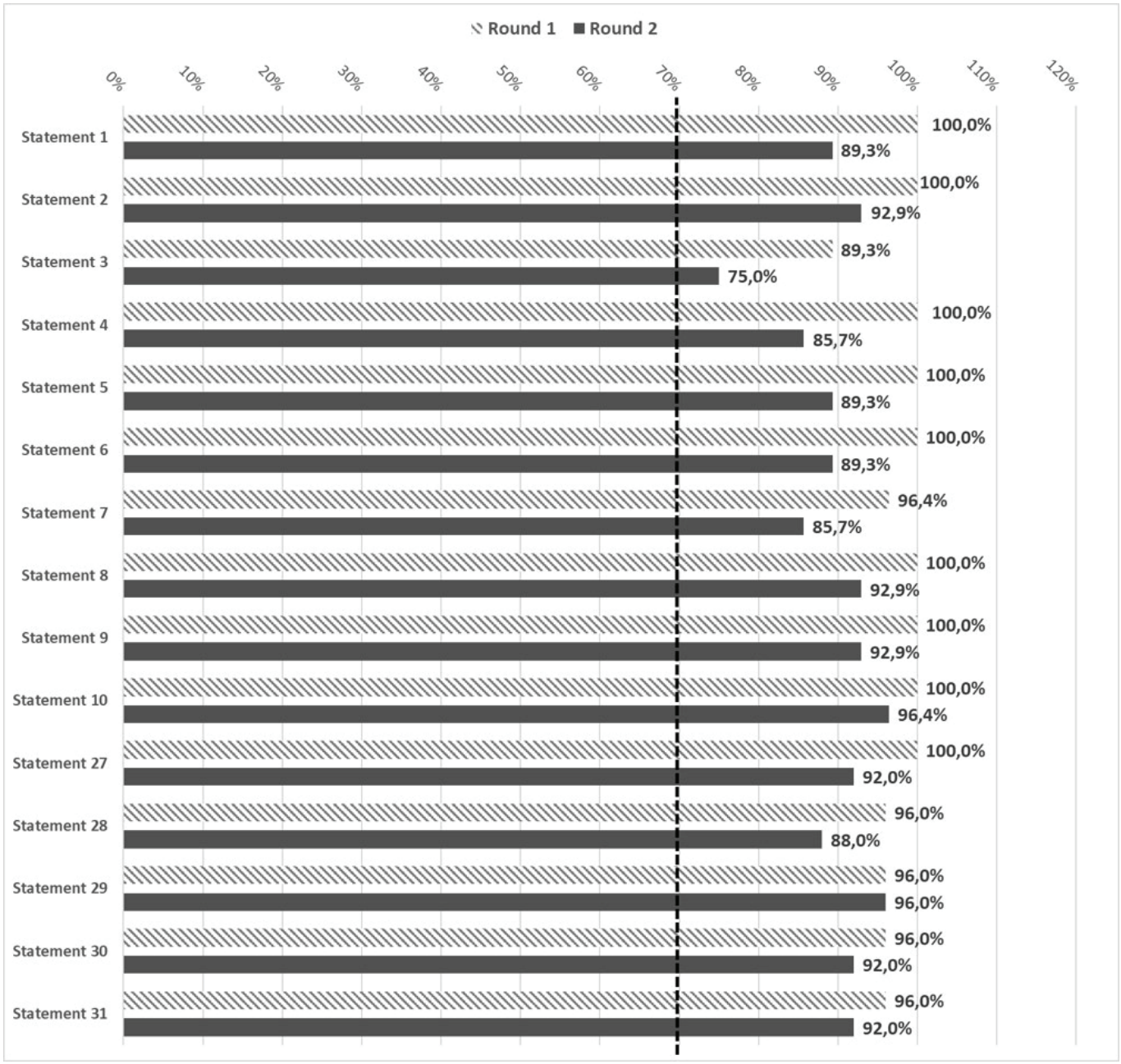


FIGURA 2 - *Standard of care* nel trattamento del NSCLC EGFR-mutato.

trattamento iniziale con EGFR-TKI di prima generazione e alla possibilità di massimizzare il beneficio clinico attraverso l'utilizzo *upfront* dell'osimertinib, ha ottenuto l'85,7% di accordo. Un consenso particolarmente elevato è stato osservato anche per gli *statement* relativi alla profilazione molecolare precoce e al controllo delle metastasi cerebrali. Lo *statement* 8, che sottolinea il ruolo cruciale della profilazione molecolare precoce per una corretta stratificazione terapeutica, ha raggiunto il 92,9% di accordo. Gli *statement* 9 e 10, riguardanti la capacità dell'osimertinib di ridurre il rischio di progressione e recidiva a livello del sistema nervoso centrale nei *setting* avanzato e adiuvante, hanno ottenuto percentuali di consenso rispettivamente pari al 92,9% e al 96,4%. Per quanto riguarda il *setting* di malattia localmente avanzata non resecabile, gli *statement* relativi ai risultati dello studio LAURA (16) (*statement* 27 e 28) hanno ottenuto livelli di consenso molto elevati (92,0% e 88,0%, rispettivamente). In particolare, i *panelist* hanno riconosciuto che l'impiego dell'osimertinib dopo chemio-radioterapia rappresenta una risposta a un importante *unmet need* terapeutico e consente un miglioramento significativo del controllo della malattia rispetto allo standard precedente. Infine, gli *statement* relativi all'associazione di osimertinib e chemioterapia nello studio FLAURA2 (15,30) (*statement* 29-31) hanno mostrato livelli di consenso tra i

© 2026 The Authors. Global & Regional Health Technology Assessment - ISSN 2283-5733 - www.aboutscience.eu/grhta

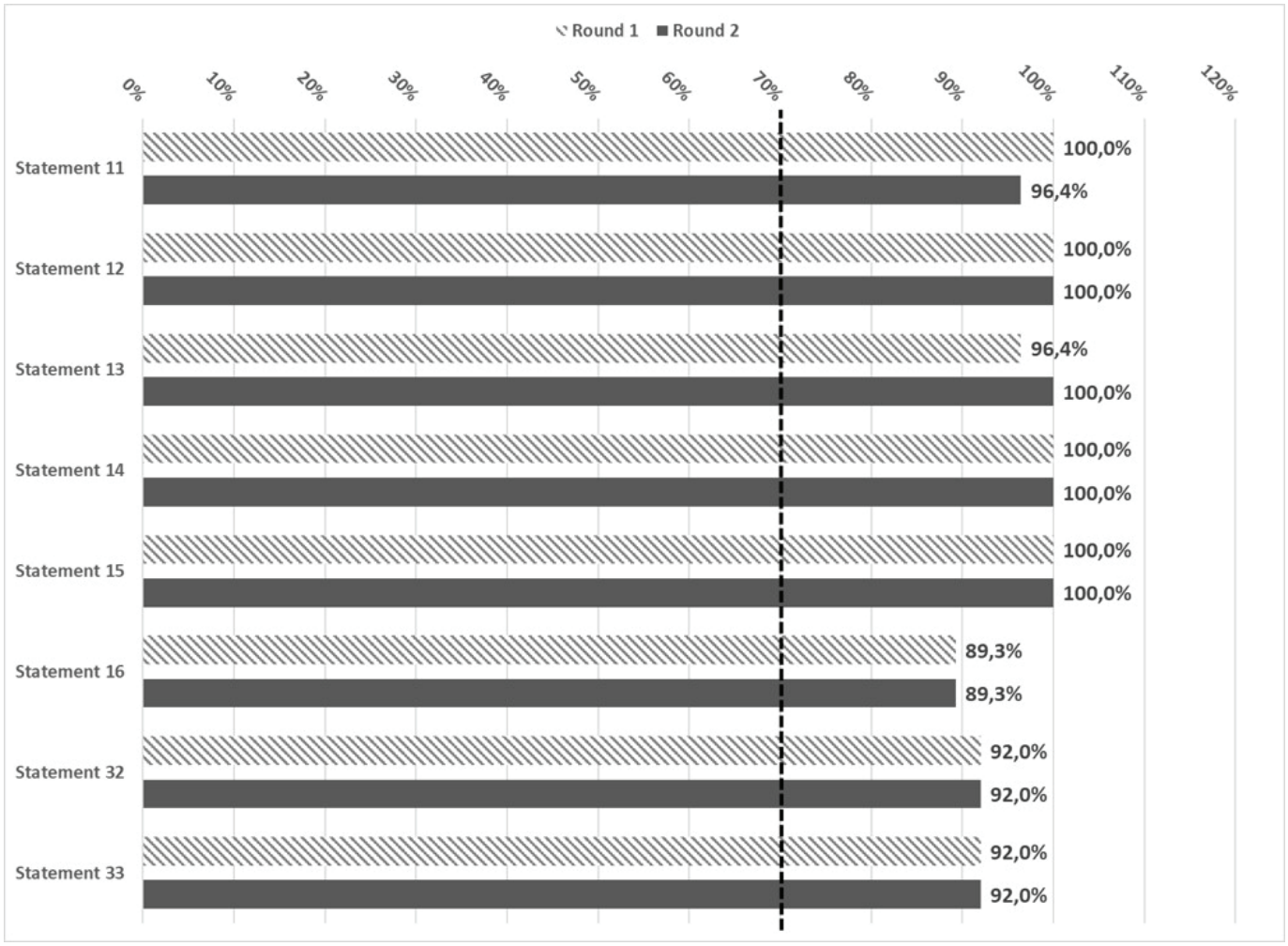


FIGURA 3 - Impatto del trattamento sulla QoL dei pazienti con NSCLC EGFR-mutato.

più elevati dell'intera *survey*, con percentuali comprese tra il 92,0% e il 96,0%. L'*Expert Panel* ha quindi riconosciuto che l'associazione di osimertinib e chemioterapia rappresenta un ampliamento delle opzioni terapeutiche disponibili nel NSCLC EGFR-mutato avanzato, grazie al beneficio osservato in termini di *progression-free survival* e di *overall survival* rispetto alla monoterapia con osimertinib.

Spostando l'attenzione sull'impatto del trattamento sulla qualità di vita (QoL) dei pazienti con NSCLC EGFR-mutato (*statement* 11-16 e 32-33), l'*Expert Panel* ha raggiunto il consenso su tutti gli *statement* proposti, evidenziando un livello di accordo particolarmente elevato sul ruolo dell'osimertinib nel mantenimento e nel miglioramento della QoL nei diversi *setting* terapeutici (Fig. 3).

In particolare, i *panelist* hanno riconosciuto l'importante impatto clinico delle metastasi cerebrali nei pazienti con NSCLC avanzato EGFR-mutato. Lo *statement* 11, relativo all'associazione tra coinvolgimento del sistema nervoso centrale (CNS) e peggioramento della QoL, dei sintomi neurologici e delle performance fisiche, ha ottenuto un consenso molto elevato (96,4%). Questo dato evidenzia la forte consapevolezza dell'*Expert Panel* circa il *burden* clinico e assistenziale associato alla progressione cerebrale della malattia. Allo stesso modo, è emerso un consenso unanime sul ruolo dell'osimertinib nel controllo della malattia a livello del CNS e nel mantenimento della QoL. Lo *statement* 12, che sottolinea la capacità della molecola di ridurre significativamente il rischio di progressione cerebrale grazie all'elevata penetrazione della barriera emato-encefalica, ha ottenuto il 100% di accordo. Gli esperti hanno quindi condiviso l'importanza clinica del controllo delle metastasi cerebrali non solo in termini di efficacia oncologica, ma anche per il potenziale beneficio sul benessere globale del paziente e sulla riduzione del *burden* terapeutico associato alla malattia del CNS. Un consenso unanime è stato osservato anche relativamente agli effetti positivi dell'osimertinib sui sintomi correlati alla malattia e sugli *outcome* riportati dai pazienti nello studio FLAURA (28). Gli *statement* 13 e 14, riguardanti rispettivamente il miglioramento dei sintomi respiratori quali tosse, dispnea e dolore toracico e il beneficio osservato nei domini funzionali ed emotivi dei questionari EORTC QLQ-C30 e LC13, hanno ottenuto il 100% di accordo. Tali risultati confermano

© 2026 The Authors. Published by AboutScience - www.aboutscience.eu

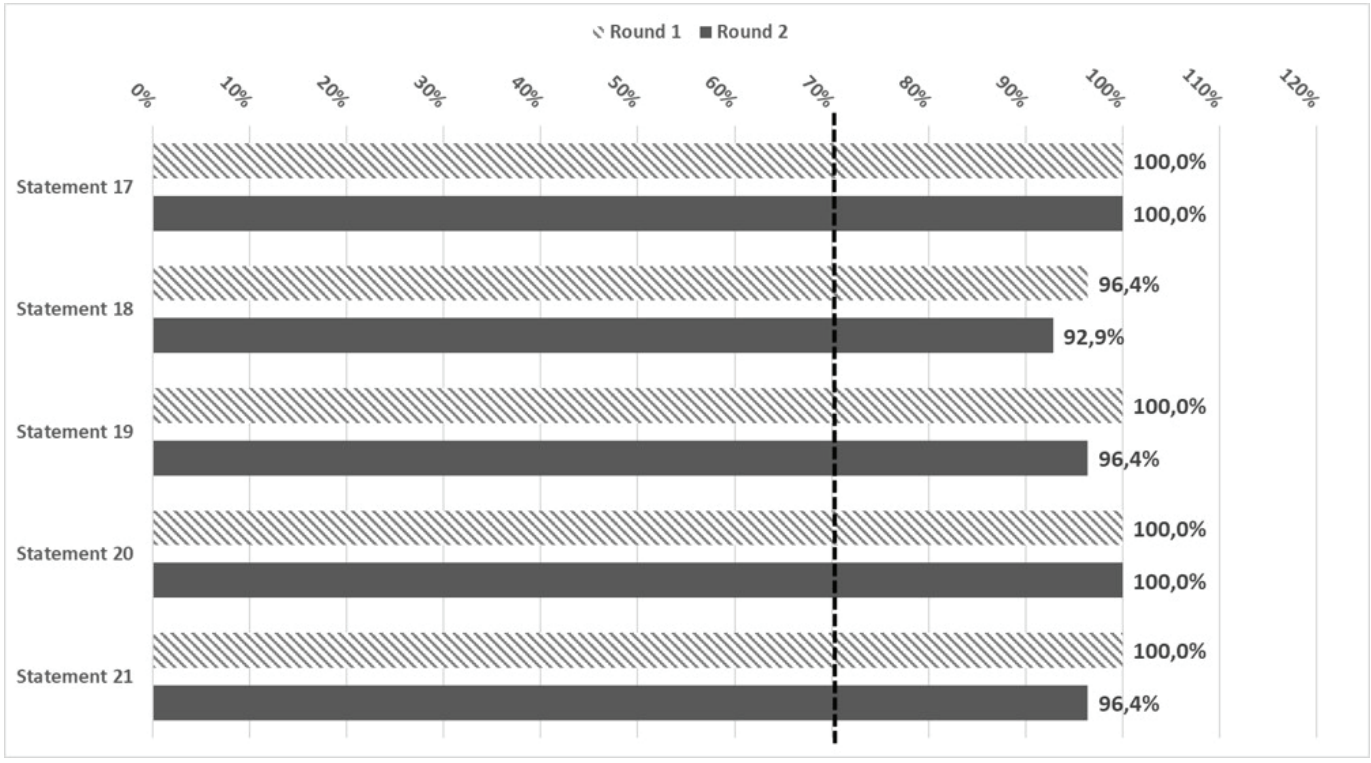


FIGURA 4 - Maneggevolezza del trattamento nei pazienti con NSCLC EGFR-mutato.

il riconoscimento condiviso dell'impatto favorevole del trattamento sia sulla sintomatologia clinica che sugli aspetti emotivi, sociali e cognitivi della qualità di vita. Anche lo *statement* 15, relativo alla capacità dell'osimertinib di prolungare il controllo della malattia mantenendo o migliorando la QoL rispetto agli EGFR-TKI di prima generazione, ha raggiunto il 100% di accordo, confermando come l'*Expert Panel* riconosca nell'osimertinib un beneficio che va oltre il prolungamento della sopravvivenza: la capacità di mantenere il controllo della malattia preservando funzionalità e qualità di vita nel tempo. Nel *setting* adiuvante, lo *statement* 16 ha ottenuto un elevato livello di consenso (89,3%), confermando il riconoscimento del buon profilo di QoL associato all'osimertinib anche nei pazienti liberi da malattia dopo resezione chirurgica completa. In particolare, i *panelist* hanno condiviso l'evidenza secondo cui il trattamento, nonostante la lunga durata di esposizione osservata nello studio ADAURA (29), sia associato a un impatto minimo sulle attività quotidiane e all'assenza di un deterioramento clinicamente rilevante della funzione fisica e mentale. Infine, anche gli *statement* relativi allo studio FLAURA2 (30, 31) hanno ottenuto livelli di consenso elevati. Lo *statement* 32, riguardante il mantenimento dello stato di salute globale e della QoL nei due bracci di trattamento dello studio, ha raggiunto il 92,0% di accordo, mentre lo *statement* 33, relativo al prolungato tempo di esposizione alla terapia osservato con l'associazione osimertinib-chemioterapia rispetto alla monoterapia, ha ottenuto il 92,0% di accordo. Tali risultati suggeriscono come l'intensificazione terapeutica con osimertinib e chemioterapia venga percepita dall'*Expert Panel* come compatibile con il mantenimento della qualità di vita e con una gestione prolungata del trattamento.

Con riferimento alla maneggevolezza del trattamento nei pazienti con NSCLC EGFR-mutato (*statement* 17-21), l'*Expert Panel* ha raggiunto il consenso su tutti gli *statement* proposti, evidenziando un elevato livello di accordo sul profilo di tollerabilità e sulla facilità di gestione clinica dell'osimertinib nei diversi *setting* terapeutici (Fig. 4).

In particolare, è emerso un consenso unanime relativamente alla semplicità di somministrazione del trattamento. Lo *statement* 17, che sottolinea come l'osimertinib venga somministrato per via orale una volta al giorno (80 mg/die), rendendo il trattamento agevole per il paziente, ha ottenuto il 100% di accordo. Questo risultato riflette il riconoscimento condiviso dell'importanza della praticità terapeutica e della monosomministrazione giornaliera nella gestione a lungo termine dei pazienti con NSCLC EGFR-mutato. Un elevato livello di consenso è stato inoltre osservato per lo *statement* 18, relativo ai risultati dello studio FLAURA (13), nel quale l'osimertinib ha dimostrato una durata mediana di trattamento significativamente superiore rispetto agli EGFR-TKI di prima generazione (20,7 mesi vs 11,5 mesi), associata a un profilo favorevole di tollerabilità. Tale *statement* ha raggiunto il 92,9% di accordo. Gli esperti hanno

© 2026 The Authors. Global & Regional Health Technology Assessment - ISSN 2283-5733 - www.aboutscience.eu/grhta

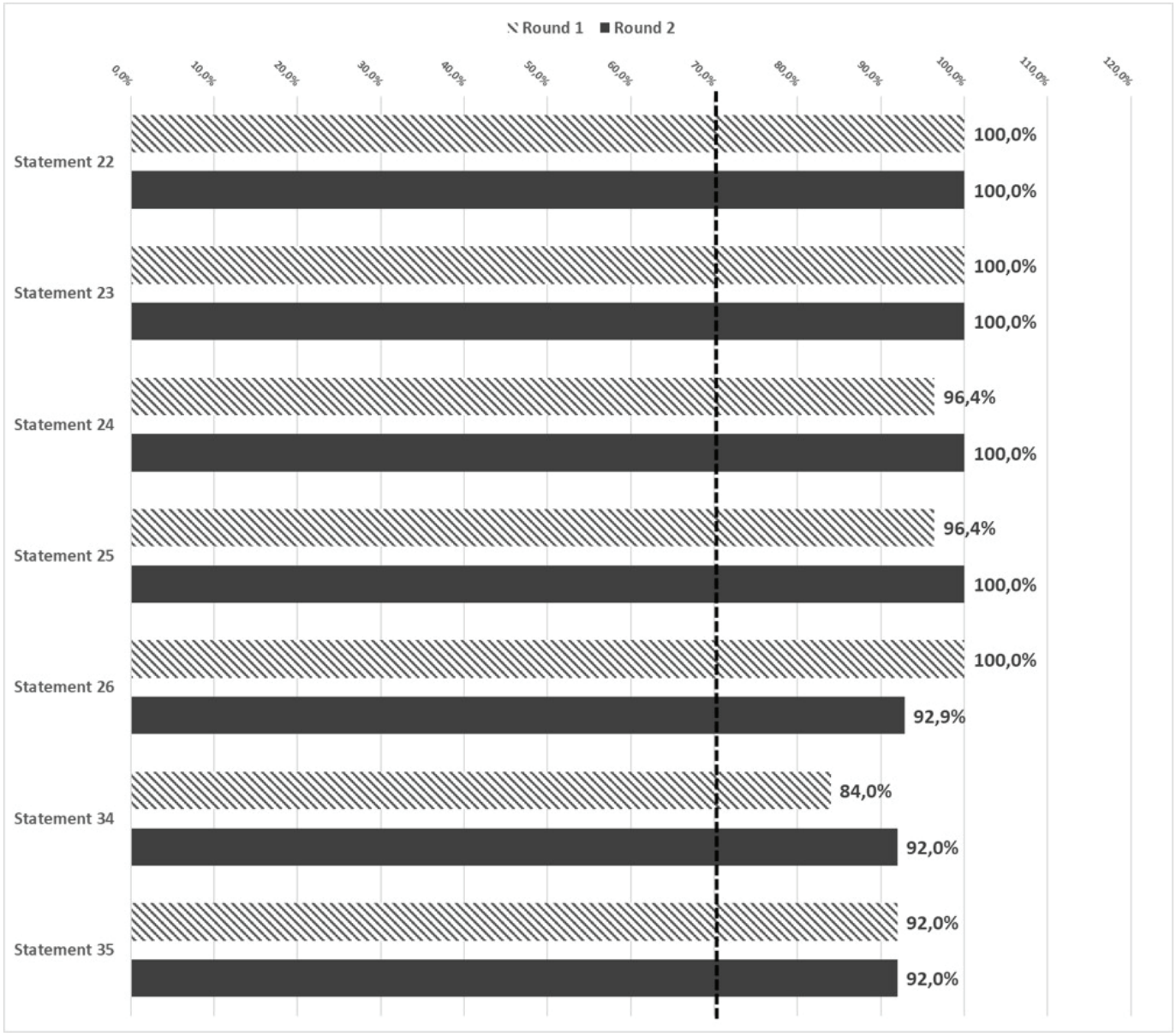


FIGURA 5 - Gestione degli eventi avversi nei pazienti trattati con NSCLC EGFR-mutato.

quindi riconosciuto come la maggiore durata di esposizione al trattamento rappresenti un indicatore non solo di beneficio clinico prolungato, ma anche di buona sostenibilità terapeutica nel tempo. Analogamente, lo *statement* 19, riguardante il profilo di sicurezza dell'osimertinib nel trattamento di prima linea del NSCLC avanzato EGFR-mutato, ha ottenuto un consenso molto elevato (96,4%). In particolare, l'*Expert Panel* ha condiviso l'evidenza secondo cui l'osimertinib presenta tassi inferiori di eventi avversi gravi rispetto al gefitinib o all'erlotinib, configurandosi come un'opzione terapeutica adeguata alla gestione nel lungo periodo di questa popolazione di pazienti. Nel *setting* adiuvante, lo *statement* 20 ha ottenuto il 100% di accordo. Gli esperti hanno riconosciuto che, nello studio ADAURA (14), l'osimertinib ha mostrato un basso tasso di interruzione del trattamento per eventi avversi (11%), con una limitata necessità di riduzioni di dose o di sospensioni della terapia. Tali risultati sono stati interpretati come indicativi di un favorevole profilo di maneggevolezza anche in pazienti sottoposti a trattamento adiuvante di lunga durata. Infine, anche lo *statement* 21 ha raggiunto un livello di consenso molto elevato (96,4%), confermando il riconoscimento dell'osimertinib quale trattamento di riferimento raccomandato dalle Linee Guida AIOM 2024 (1) per il NSCLC avanzato EGFR-mutato. Oltre all'efficacia clinica, gli esperti hanno attribuito particolare rilevanza al profilo di tollerabilità favorevole e alla facilità di gestione del trattamento, legata soprattutto alla monosomministrazione orale giornaliera.

© 2026 The Authors. Published by AboutScience - www.aboutscience.eu

Infine, anche nella valutazione della gestione degli eventi avversi nei pazienti con NSCLC EGFR-mutato (*statement* 22-26, 34 e 35), l'*Expert Panel* ha raggiunto il consenso su tutti gli *statement* proposti, evidenziando un elevato livello di accordo sul favorevole profilo di tollerabilità e sulla gestibilità clinica dell'osimertinib nei differenti *setting* terapeutici (Fig. 5).

In particolare, lo *statement* 22, relativo al profilo di tollerabilità dell'osimertinib somministrato una volta al giorno, ha ottenuto un consenso unanime, con il 100% di accordo. Gli esperti hanno condiviso come la bassa incidenza di eventi avversi gravi rispetto agli EGFR-TKI di prima generazione contribuisca a semplificare la gestione terapeutica nella pratica clinica. Analogo livello di consenso è stato osservato per lo *statement* 23, anch'esso approvato dal 100% dei *panelist*. In questo caso, gli esperti hanno riconosciuto che, nonostante la durata di trattamento significativamente più lunga osservata nello studio FLAURA (13) rispetto agli EGFR-TKI di prima generazione (20,7 mesi vs 11,5 mesi), l'osimertinib ha mantenuto un buon profilo di sicurezza, con una frequenza numericamente inferiore di eventi avversi di grado ≥ 3 (42% vs 47%). Tali evidenze sono state interpretate come indicative di una buona sostenibilità del trattamento nel lungo periodo. Lo *statement* 24 ha inoltre evidenziato un consenso unanime relativamente alla tollerabilità dell'osimertinib nel trattamento di prima linea del NSCLC EGFR-mutato. In particolare, l'*Expert Panel* ha concordato sul fatto che gli eventi avversi più comuni, quali diarrea e rash cutaneo, si manifestino prevalentemente in forma lieve o moderata (grado 1-2), mentre gli eventi di grado ≥ 3 risultano poco frequenti. Gli esperti hanno quindi riconosciuto come la gestione clinica di tali tossicità risulti generalmente agevole, senza richiedere nella maggior parte dei casi l'interruzione definitiva del trattamento. Nel *setting* adiuvante, lo *statement* 25 ha ottenuto il 100% di accordo. Gli esperti hanno condiviso che, nello studio ADAURA (14), l'osimertinib ha dimostrato un profilo di sicurezza favorevole, con reazioni avverse gravi correlate al trattamento riportate nel 16% dei pazienti e assenza di eventi fatali. Questo dato è stato considerato particolarmente rilevante nel contesto adiuvante, caratterizzato da pazienti potenzialmente guariti e sottoposti a trattamento prolungato. Anche lo *statement* 26 ha raggiunto un consenso molto elevato (92,9%), confermando il riconoscimento dell'osimertinib quale trattamento di riferimento raccomandato dalle Linee Guida AIOM 2024 (1) per il NSCLC avanzato EGFR-mutato. Oltre alla superiore efficacia clinica, gli esperti hanno attribuito particolare rilevanza al migliore profilo di tollerabilità rispetto al gefitinib o all'erlotinib, con una minore incidenza di eventi avversi di grado ≥ 3. Per quanto riguarda i *setting* terapeutici più recenti, lo *statement* 34, relativo all'associazione di osimertinib e chemioterapia nello studio FLAURA2 (30), ha ottenuto il consenso del 92,0% del *panel*. I *panelist* hanno riconosciuto che il profilo di sicurezza della combinazione risulti coerente con quello atteso dai singoli trattamenti, caratterizzato da eventi avversi prevedibili e generalmente gestibili nella pratica clinica. Infine, anche lo *statement* 35 ha raggiunto un elevato livello di accordo (92,0%). L'*Expert Panel* ha condiviso che, nello studio LAURA (16), il profilo di sicurezza complessivo dell'osimertinib dopo chemio-radioterapia sia risultato coerente con quello già consolidato della molecola e della chemio-radioterapia stessa, senza evidenza di nuove tossicità. Inoltre, nonostante una durata mediana di esposizione significativamente più lunga rispetto al placebo (24,0 mesi vs 8,3 mesi), la maggior parte degli eventi avversi è risultata di grado lieve o moderato, confermando una tollerabilità in linea con quanto osservato negli studi precedenti.

Discussione

Il presente Consensus ha riportato un ampio consenso tra i clinici italiani sul ruolo dell'osimertinib nel trattamento del NSCLC EGFR-mutato, confermandone il posizionamento terapeutico lungo l'intero continuum di malattia. L'elevato livello del consenso sull'accordo osservato nei quattro domini analizzati, *standard of care*, qualità di vita, maneggevolezza del trattamento e gestione degli eventi avversi, riflette non solo la solidità delle evidenze cliniche disponibili, ma anche il consolidamento dell'esperienza maturata nella pratica clinica quotidiana.

Nel dominio relativo allo *standard of care*, il consenso raggiunto per tutti gli *statement* conferma come l'osimertinib venga percepito quale trattamento di riferimento nei principali *setting* terapeutici del NSCLC EGFR-mutato. In particolare, i risultati relativi agli studi FLAURA (13) e ADAURA (14) dimostrano come il beneficio clinico della molecola sia considerato rilevante sia nella malattia avanzata che nel *setting* adiuvante. Il consenso osservato relativamente all'impiego dell'osimertinib nei pazienti con mutazione T790M conferma inoltre il ruolo della molecola nel superamento delle resistenze associate agli EGFR-TKI di prima e seconda generazione. Un ulteriore elemento clinicamente rilevante riguarda la sequenza terapeutica. Nello studio FLAURA, non tutti i pazienti trattati inizialmente con un EGFR-TKI di prima generazione hanno successivamente ricevuto osimertinib o un'ulteriore linea di trattamento. Questo aspetto è rilevante nella pratica clinica, poiché, nei pazienti con malattia avanzata, la progressione può essere accompagnata da un deterioramento delle condizioni generali tale da limitare o impedire l'accesso a successive opzioni terapeutiche. Di conseguenza, l'efficacia potenziale di una terapia disponibile in seconda linea non si traduce necessariamente in un beneficio per tutti i pazienti. In questa prospettiva, l'impiego precoce dell'osimertinib può contribuire a massimizzare la probabilità che il paziente riceva fin dall'inizio un trattamento di comprovata efficacia, senza dipendere dalla possibilità di mantenere l'idoneità clinica a una successiva linea terapeutica.

Particolarmente rilevante appare il consenso espresso sugli *statement* riguardanti gli studi più recenti, quali FLAURA2 (15) e LAURA (16). Questi risultati suggeriscono come la comunità oncologica italiana percepisca favorevolmente l'evoluzione del paradigma terapeutico verso strategie sempre più integrate e intensive nei pazienti EGFR-mutati. In particolare, l'elevato accordo sugli *statement* relativi allo studio LAURA (16) sottolinea l'importanza attribuita all'introduzione di una terapia *target* efficace nel *setting* di malattia localmente avanzata non resecabile dopo chemio-radioterapia,

© 2026 The Authors. Global & Regional Health Technology Assessment - ISSN 2283-5733 - www.aboutscience.eu/grhta

setting storicamente caratterizzato da limitate opzioni terapeutiche dedicate ai pazienti EGFR-mutati.

Un ulteriore elemento emerso dai risultati della *survey* riguarda il ruolo centrale del controllo della malattia a livello del sistema nervoso centrale. Gli elevati livelli di consenso ottenuti dagli *statement* relativi alla prevenzione delle metastasi cerebrali e alla penetrazione della barriera emato-encefalica riflettono la crescente attenzione della pratica clinica verso il *burden* neurologico associato al NSCLC EGFR-mutato. Le metastasi cerebrali rappresentano, infatti, una delle principali cause di deterioramento clinico e di riduzione della QoL nei pazienti con malattia avanzata. In questo contesto, la capacità dell'osimertinib di ridurre il rischio di progressione cerebrale viene percepita dagli esperti non soltanto come un vantaggio oncologico, ma anche come un elemento in grado di incidere significativamente sul mantenimento dell'autonomia funzionale e del benessere complessivo del paziente.

Con riferimento al dominio della QoL, l'elevato consenso raggiunto dagli *statement* riguardanti il miglioramento dei sintomi respiratori, il mantenimento della QoL e i *patient-reported outcomes* dello studio FLAURA (13, 28) evidenzia come i *panelist* attribuiscano crescente importanza agli *outcome* riportati direttamente dai pazienti. Negli ultimi anni, infatti, il concetto di beneficio clinico nel NSCLC si è progressivamente ampliato, includendo non solo *endpoint* tradizionali quali PFS e OS, ma anche parametri legati al benessere fisico, emotivo e sociale del paziente. In questo scenario, l'osimertinib viene percepito come un trattamento in grado di coniugare efficacia clinica e mantenimento della QoL, aspetto particolarmente rilevante in una popolazione destinata a ricevere trattamenti prolungati nel tempo.

Anche gli elevati livelli di consenso osservati nel dominio relativo alla maneggevolezza del trattamento e alla gestione degli eventi avversi assumono particolare rilevanza nella pratica clinica. La monosomministrazione orale giornaliera, il favorevole profilo di tollerabilità e la limitata incidenza di eventi avversi gravi sono stati riconosciuti dall'*Expert Panel* come elementi chiave per la sostenibilità del trattamento nel lungo periodo. Tali aspetti assumono un'importanza crescente soprattutto alla luce dell'estensione delle indicazioni dell'osimertinib verso *setting* caratterizzati da trattamenti di lunga durata, come quello adiuvante o la malattia localmente avanzata non resecabile. Il consenso raggiunto sugli *statement* relativi alla sicurezza dell'associazione osimertinib e chemioterapia nello studio FLAURA2 (30) suggerisce inoltre come gli specialisti considerino gestibile l'intensificazione terapeutica proposta da questo approccio. Sebbene l'aggiunta della chemioterapia comporti inevitabilmente un incremento della tossicità complessiva, i *panelist* hanno riconosciuto che il profilo di sicurezza della combinazione sia coerente con quello atteso dei singoli trattamenti e generalmente prevedibile nella pratica clinica.

Un aspetto metodologico meritevole di considerazione riguarda l'andamento del livello di accordo tra i due *round*. Sebbene tutti gli *statement* abbiano mantenuto il consenso secondo la soglia predefinita, per una parte rilevante degli item la percentuale di risposte con punteggio 4-5 si è ridotta nel secondo *round*. Tale andamento differisce dalla progressiva convergenza delle opinioni tradizionalmente attesa nei processi Delphi. Nel presente studio, tuttavia, il livello di accordo era già molto elevato al primo *round*, con numerosi *statement* caratterizzati da percentuali prossime o pari al 100%, determinando un possibile effetto *ceiling* e lasciando quindi un margine limitato per un ulteriore incremento dell'accordo. La riduzione osservata nel secondo *round* non ha determinato, in nessun caso, la perdita del consenso e potrebbe riflettere una maggiore differenziazione del giudizio da parte dei *panelist* dopo la conoscenza dei risultati aggregati e una successiva rivalutazione individuale degli *statement*. In altri termini, il secondo *round* potrebbe aver favorito non tanto un incremento quantitativo dell'accordo, quanto una riconsiderazione più critica dell'intensità dell'adesione alle singole affermazioni.

Tra i principali punti di forza dello studio si annoverano l'elevata partecipazione dei *panelist*, l'assenza di *drop-out* nella prima fase del processo Delphi e la rappresentatività geografica nazionale dell'*Expert Panel*, costituito da specialisti operanti in centri italiani di riferimento per il trattamento del tumore del polmone. Inoltre, l'approccio metodologico strutturato della tecnica Delphi ha consentito di raccogliere e di sintetizzare in modo sistematico il punto di vista di clinici con consolidata esperienza nella gestione del NSCLC EGFR-mutato.

Alcuni aspetti metodologici devono tuttavia essere considerati nell'interpretazione dei risultati. Il consenso espresso riflette l'esperienza di un *panel* selezionato di esperti italiani e si inserisce pertanto in uno specifico contesto clinico e organizzativo nazionale. Sebbene l'*Expert Panel* includesse specialisti provenienti da diverse aree geografiche, la selezione intenzionale e la dimensione contenuta del *panel* non consentono di considerarlo statisticamente rappresentativo dell'intera comunità oncologica italiana. Inoltre, la metodologia Delphi non è finalizzata alla generazione di nuove evidenze cliniche, ma costituisce uno strumento per integrare le evidenze disponibili con l'esperienza maturata nella pratica clinica.

Un ulteriore elemento da considerare riguarda il contesto clinico-regolatorio in evoluzione nel quale il progetto è stato concepito e condotto. Durante lo svolgimento del Delphi sono infatti intervenuti aggiornamenti relativi alle indicazioni approvate e/o rimborsate dell'osimertinib in Italia, che hanno reso necessaria l'integrazione di alcuni *statement* al fine di mantenerne la coerenza con il più recente posizionamento terapeutico del farmaco. In particolare, le evidenze provenienti dagli studi FLAURA2 (15) e LAURA (16) sono state progressivamente recepite nella pratica clinica e nei processi decisionali degli specialisti. Pertanto, alcune formulazioni iniziali devono essere interpretate alla luce del timing tra ideazione del progetto, aggiornamento del quadro regolatorio e realizzazione dei *round* Delphi.

Un ulteriore limite riguarda il processo di selezione delle evidenze utilizzate per la formulazione degli *statement*. Non è stata condotta una revisione sistematica della letteratura né è stata applicata una strategia di ricerca bibliografica predefinita; le evidenze sono state selezionate in modo mirato dallo *Steering Committee*, privilegiando le Linee Guida nazionali e gli studi registrativi di fase III ritenuti maggiormente pertinenti ai diversi *setting* di utilizzo dell'osimertinib. Tale

© 2026 The Authors. Published by AboutScience - www.aboutscience.eu

approccio, anche se coerente con la finalità pragmatica ed esplorativa del Consensus, può aver introdotto un elemento di selezione delle evidenze e limita la riproducibilità del processo di costruzione degli *statement*.

Anche la scala Likert adottata rappresenta un aspetto metodologico rilevante, in quanto non prevedeva un punto intermedio formalmente neutrale, dal momento che il punteggio 3 è definito come "Abbastanza in accordo". Tale struttura potrebbe aver favorito un orientamento delle risposte verso l'accordo e deve pertanto essere considerata nell'interpretazione degli elevati livelli di consenso osservati. Tuttavia, per limitare questo potenziale effetto, il criterio di consenso è stato definito in modo conservativo, considerando come accordo esclusivamente i punteggi 4 e 5; il punteggio 3, anche se semanticamente orientato verso l'accordo, non è stato incluso tra le risposte favorevoli ai fini del raggiungimento della soglia di consenso.

Infine, il raggiungimento del consenso per tutti i 35 *statement* in entrambi i *round*, senza l'emergere di aree formali di non-consenso, merita una specifica considerazione. Tale risultato può essere interpretato alla luce di diversi fattori. In primo luogo, gli *statement* sono stati sviluppati a partire da Linee Guida, da studi registrativi di fase III e dall'esperienza clinica dello *Steering Committee* e riguardavano prevalentemente aspetti supportati da evidenze già consolidate o da dati clinici recenti, circostanza che può aver favorito un elevato livello di accordo già al primo *round*. In secondo luogo, l'*Expert Panel* era composto da clinici selezionati sulla base di una specifica esperienza nella gestione del NSCLC EGFR-mutato, con una possibile conseguente omogeneità delle conoscenze e degli orientamenti clinici. Inoltre, alcune formulazioni degli *statement* erano assertive e orientate verso evidenze favorevoli all'osimertinib e potrebbero quindi aver limitato la capacità discriminante del processo Delphi. Questi elementi devono essere considerati nell'interpretazione dell'elevato livello di consenso osservato.

Nel complesso, i risultati del presente Consensus forniscono una fotografia aggiornata della percezione degli specialisti italiani sull'utilizzo dell'osimertinib nei diversi *setting* terapeutici del NSCLC EGFR-mutato. Il consistente livello di consenso emerso nei quattro domini analizzati conferma il consolidamento del ruolo della molecola nella pratica clinica e supporta l'importanza di strategie terapeutiche personalizzate basate sulla profilazione molecolare precoce e sull'ottimizzazione della gestione a lungo termine del paziente.

Conclusioni

Il presente Consensus ha evidenziato un elevato livello di consenso tra gli specialisti italiani relativamente al ruolo dell'osimertinib nel trattamento del NSCLC EGFR-mutato. Gli esperti hanno riconosciuto l'osimertinib come standard terapeutico consolidato nei diversi *setting* di malattia, confermandone il valore clinico in termini di efficacia, di controllo della malattia a livello del sistema nervoso centrale, di mantenimento della qualità di vita e di favorevole profilo di tollerabilità.

Nel complesso, i risultati della *survey* supportano l'impiego dell'osimertinib come standard terapeutico in tutte le sue indicazioni nel trattamento del NSCLC EGFR-mutato e confermano la rilevanza di approcci terapeutici mirati basati sulla profilazione molecolare precoce e sull'ottimizzazione della gestione clinica del paziente.

Acknowledgements

We would like to acknowledge Filippo De Marinis, sadly passed away during the preparation of this work, for his invaluable contributions to this research. He will be greatly missed.

We would like to thank the following expert clinicians for participating in the Expert Panel: Baldini Editta - Medical Oncology Unit, San Luca Hospital, Lucca, Italy; Barbieri Vito - Oncology Unit, Oncology Department, "Azienda Ospedaliero Universitaria (AOU) Dulbecco" Hospital, Catanzaro, Italy; Bearz Alessandra - IRCCS Centro Di Riferimento Oncologico Aviano, Aviano, Italy; Bennati Chiara - Department of Onco-Hematology, AUSL della Romagna, Ravenna, Italy; Bria Emilio - UOSD Oncologia Toraco-Polmonare, Comprehensive Cancer Center, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rome, Italy, and Medical Oncology, Department of Translational Medicine and Surgery, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy; Chiari Rita - UOC Oncology, AST1, 61121 Pesaro and 61032 Fano, Italy; Cortellini Alessio - Department of Medicine and Surgery, Università Campus Bio-Medico di Roma, Rome, Italy, Department of Surgery and Cancer, Hammersmith Hospital Campus, Imperial College London, London, UK, and Medical Oncology, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma, Italy; Cortinovis Diego Luigi - SC Medical Oncology, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy, and Medicine and Surgery Department, University of Milano Bicocca, Milan, Italy; Della Corte Carminia Maria - Department of Precision Medicine, Università Degli Studi Della Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy; Ferrara Roberto - Department of Medical Oncology, Scientific Institute for Research, Hospitalization and Healthcare (IRCCS), San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy; Galetta Domenico - Thoracic Oncology Unit, IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", Bari, Italy; Genova Carlo - Medical Oncology Unit, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italy, and Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche (DIMI), Università degli Studi di Genova, Genova, Italy; Gristina Valerio - Medical Oncology Unit, Department of Precision Medicine in Medical, Surgical and Critical Care, AOUP Paolo Giaccone University Hospital, University of Palermo, Palermo, Italy; Metro Giulio - Medical Oncology, Santa Maria della Misericordia Hospital, University of Perugia, Perugia, Italy; Montrone Michele - Medical Thoracic Oncology Unit, IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", Bari, Italy; Morabito Alessandro - Thoracic Medical Oncology, National Cancer Institute IRCCS Fondazione G. Pascale, via M. Semmola 52, 80131 Naples, Italy; Pasello Giulia - Medical Oncology 2, Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padua, Italy, and Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, University of Padua, Padua, Italy; Pilotto Sara - Section of Innovation Biomedicine - Oncology Area, Department of Engineering for Innovation Medicine (DIMI), University of Verona and University and Hospital Trust (AOUI) of Verona, Italy; Proto Claudia - Medical

© 2026 The Authors. Global & Regional Health Technology Assessment - ISSN 2283-5733 - www.aboutscience.eu/grhta

Oncology Department, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy; Reale Maria Lucia - Medical Oncology Unit, Vito Fazzi Hospital, Lecce, Italy; Rocco Danilo - AORN Ospedale dei Colli-Monaldi, Naples, Italy; Russo Alessandro - Medical Oncology Department, Humanitas Istituto Clinico Catanese, Misterbianco, Catania, Italy, and Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milan, Italy; Signorelli Diego - Niguarda Cancer Center, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan, Italy; Sini Claudio - Medical Oncology, CPDO, Ospedale Giovanni Paolo II, Olbia, Italy; Tiseo Marcello - Medical Oncology Unit, University Hospital of Parma, Parma, Italy, and Department of Medicine and Surgery, University of Parma, Parma, Italy; Toschi Luca - Medical Oncology, Humanitas Cancer Center, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy; Verderame Francesco - AO Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo, Italy; Vitiello Fabiana - Pulmonary Oncology Unit, Department of Pneumology and Oncology, A.O. Dei Colli Monaldi Hospital, 80131 Naples, Italy.

Disclosures

Conflict of interest: IA has received consulting fees, speaker honoraria, advisory board fees, and travel grants from Bristol Myers Squibb, Johnson & Johnson, Pierre Fabre, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, MSD, Roche, GSK, Pfizer, and Amgen. SN served as speaker and/or consultant for AstraZeneca, Amgen, MSD, Roche, Accord, Gentili, Daiichi, BeOne, Takeda, Pfizer, Thermo Fisher, GSK, Novartis, Regeneron, Pharmamar, and J&J. AA, FC, ADG, MG, CG, VL, FM, PM, FP, RR, and ES declare no conflict of interest.

Financial support: This research was made possible by an educational grant from AstraZeneca S.p.A.

Bibliografia

1. AIOM. Linee Guida Neoplasie del polmone. Edizione 2024. Aggiornata al mese di settembre 2024. Online. (Accessed July 2026)
2. El-Deiry WS, Taylor B, Neal JW. Tumor Evolution, Heterogeneity, and Therapy for Our Patients With Advanced Cancer: How Far Have We Come? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37(37):e8-e15. CrossRef PubMed
3. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1689-1699. CrossRef PubMed
4. Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al; ADAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in resected EGFR-mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(2):137-147. CrossRef PubMed
5. Chen J, Lu W, Chen M, et al. Efficacy of immunotherapy in patients with oncogene-driven non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2024;16:17588359231225036. CrossRef PubMed
6. Mamdani H, Matosevic S, Khalid AB, Durm G, Jalal SI. Immunotherapy in lung cancer: current landscape and future directions. *Front Immunol*. 2022;13:823618. CrossRef PubMed
7. Aredo JV, Mambetsariev I, Hellyer JA, et al. Durvalumab for Stage III EGFR-Mutated NSCLC After Definitive Chemoradiotherapy. J Thorac Oncol. 2021;16(6):1030-1041. CrossRef PubMed
8. Naidoo J, Antonia S, Wu Y-L, et al. Brief Report: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III EGFR-Mutant NSCLC: A Post Hoc Subgroup Analysis From PACIFIC. *J Thorac Oncol*. 2023;18(5):657-663. CrossRef PubMed
9. Nassar AH, Kim SY, Aredo JV, et al. Consolidation osimertinib versus durvalumab versus observation after concurrent chemoradiation in unresectable EGFR-mutant NSCLC: a multicenter retrospective cohort study. *J Thorac Oncol*. 2024;19(6):928-940; Epub ahead of print. CrossRef PubMed
10. Cross DAE, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov*. 2014;4(9):1046-1061. CrossRef PubMed
11. Agenzia Italiana del Farmaco. Detertmina 1138/2025 pubblicata in Gazzetta Ufficiale in data 10/09/2025. Online (Accessed July 2026)
12. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629-640. CrossRef PubMed
13. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al; FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50. CrossRef PubMed
14. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, et al; ADAURA Investigators. Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711-1723. CrossRef PubMed
15. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, et al; FLAURA2 Investigators. Osimertinib with or without Chemotherapy in *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(21):1935-1948. CrossRef PubMed
16. Lu S, Kato T, Dong X, et al; LAURA Trial Investigators. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III *EGFR*-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2024;391(7):585-597. CrossRef PubMed
17. Preedy VRWR, ed. 5-Point Likert Scale. In: Preedy VR, Watson RR, editors. Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures. New York, NY: Springer New York; 2010. p. 4288 CrossRef
18. Humphrey-Murto S, Varpio L, Wood TJ, et al. The Use of the Delphi and Other Consensus Group Methods in Medical Education Research: A Review. *Acad Med*. 2017;92(10):1491-1498. CrossRef PubMed
19. Ab Latif R, Dahlan A, Ab Mulud Z, Mat Nor MZ. The Delphi Technique as a Method to Obtain Consensus in Health Care Education Research. *Educ Med J*. 2017;9(3):89-102. CrossRef
20. De Meyer D, Kottner J, Beele H, et al. Delphi procedure in core outcome set development: rating scale and consensus criteria determined outcome selection. *J Clin Epidemiol*. 2019;111:23-31. CrossRef PubMed
21. Schneider P, Evaniew N, Rendon JS, et al; PARITY Investigators. Moving forward through consensus: protocol for a modified Delphi approach to determine the top research priorities in the field of orthopaedic oncology. *BMJ Open*. 2016;6(5):e011780. CrossRef PubMed
22. Vogel C, Zwolinsky S, Griffiths C, Hobbs M, Henderson E, Wilkins E. A Delphi study to build consensus on the definition and use of big data in obesity research. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(12):2573-2586. CrossRef PubMed
23. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-125. CrossRef PubMed
24. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, et al. CNS response to osimertinib versus standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(29):3290-3297 CrossRef
25. Peters S, Bexelius C, Munk V, Leighl N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival

© 2026 The Authors. Published by AboutScience - www.aboutscience.eu

in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:139-162. CrossRef PubMed
26. Taniguchi Y, Tamiya A, Nakahama K, et al. Impact of metastatic status on the prognosis of *EGFR* mutation-positive non-small cell lung cancer patients treated with first-generation EGFR-tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Lett*. 2017;14(6):7589-7596. CrossRef PubMed
27. Li M-X, He H, Ruan Z-H, et al. Central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations in response to first-line treatment with two EGFR-TKIs, gefitinib and erlotinib: a comparative study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):245. CrossRef PubMed
28. Leighl NB, Karaseva N, Nakagawa K, et al. Patient-reported outcomes from FLAURA: osimertinib versus erlotinib or gefitinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2020;125:49-57. CrossRef PubMed
29. Majem M, Goldman JW, John T, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Who Received Adjuvant Osimertinib in the Phase III ADAURA Trial. *Clin Cancer Res*. 2022;28(11):2286-2296. CrossRef PubMed
30. Jänne PA, Planchard D, Kobayashi K, et al; FLAURA2 Investigators. Survival with Osimertinib plus Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2026;394(1):27-38. CrossRef PubMed
31. Lee CK, Cheng Y, Laktionov K, et al. First-line (1L) osimertinib (osi) ± platinum-pemetrexed in EGFRm advanced NSCLC: FLAURA2 patient-reported outcomes (PROs). *ESMO Open.* 2024;9(suppl 3):102588.