



Regione del Veneto  
Area Sanità e Sociale

***RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED***

**BEVACIZUMAB - AVASTIN®**

**Indicazione in esame:**

Bevacizumab (Avastin®) in combinazione con carboplatino e paclitaxel per il trattamento in prima linea del carcinoma ovarico epiteliale, del carcinoma alle tube di Falloppio o del carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato (stadio III B, III C e IV, secondo la classificazione FIGO) in pazienti adulti.

**A cura del Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta**

**Raccomandazione n. 1**  
data di redazione: gennaio 2015

Documento approvato nella seduta del 29 gennaio 2015 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013

### **Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta**

#### **Membri (votanti)**

CONTE PierFranco, Direttore UOC Oncologia Medica 2 - IOV Padova (Coordinatore)  
BASSAN Franco, Direttore UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 4 Alto Vicentino  
DEL GIUDICE Augusta, Associazione Noi e il cancro – Volontà di Vivere ONLUS - Padova  
FERRARESE Annalisa, Direttore SOC Farmacia ospedaliera - Azienda ULSS 18 Rovigo  
GASPARETTO Teresa, Responsabile Ricerca Innovazione e Health Technology Assessment (HTA) - Regione Veneto  
GORI Stefania, Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)  
LEONE Roberto, Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona  
MORANDI Paolo, UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 12 Veneziana Ospedale Dell' Angelo, Mestre  
PERTILE Paolo, Ricercatore Dipartimento di Scienze Economiche - Università degli Studi di Verona  
SAUGO Mario, Servizio Epidemiologico Regionale - Regione Veneto  
SCANNAPIECO Gianluigi, Direttore Sanitario - Azienda Ospedaliera Padova  
SCROCCARO Giovanna, Dirigente Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto  
TORTORA Giampaolo, Direttore Oncologia Medica A dU - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona  
TOTTOLO Paolo, Medico di Medicina Generale - Azienda ULSS 9 Treviso  
ZAGONEL Vittorina, Direttore UOC Oncologia Medica 1 - IOV Padova

#### **Segreteria Scientifica**

ADAMI Silvia Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto  
BORTOLAMI Alberto Coordinamento Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta  
CONTE PierFranco Coordinatore Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta  
SCROCCARO Giovanna Dirigente Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto

#### **Coordinamento Organizzativo Rete Oncologica Veneta**

MARCHESE Fortunata

#### **Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici**

RONI Chiara Farmacista

---

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

#### Riferimenti

Coordinamento Rete Oncologica Veneta

<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/coordinamento-rete-oncologica-veneta>

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco

[www.cruf.veneto.it](http://www.cruf.veneto.it) email: [cruf.farmaci@regione.veneto.it](mailto:cruf.farmaci@regione.veneto.it)

**SCHEMA DEL FARMACO**

Nome Commerciale	Avastin®
Principio Attivo	Bevacizumab
Ditta Produttrice	Roche
ATC	L01XC07
Formulazione	Concentrato per soluzione per infusione
Dosaggio	1 fl 100 mg 1 fl 400 mg
Categoria Terapeutica	Anticorpi monoclonali
Indicazioni oggetto di valutazione	Bevacizumab (Avastin®) in combinazione con carboplatino e paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea del carcinoma ovarico epiteliale, del carcinoma alle tube di Falloppio o del carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato (stadio III B, III C e IV, secondo la classificazione FIGO) in pazienti adulti.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe H Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up e applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, all'indirizzo: <a href="https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/">https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/</a>
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)
Prezzo SSR	1 fl 100 mg: € 305,76* 1 fl 400 mg: € 1.224,55*
Ulteriori condizioni negoziali	Payment by results: per i pazienti che interrompono definitivamente la terapia per fallimento terapeutico (progressione o tossicità eccessiva) entro i primi 8 mesi (circa 12 cicli di trattamento).
Registro AIFA	SI. Il paziente non deve aver ricevuto precedenti linee di chemioterapie per la patologia. Il farmaco deve essere somministrato insieme a carboplatino e paclitaxel

\*Prezzo SSN al netto degli sconti negoziali e dell'IVA 10%;

**SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI****Quesito clinico N. 1**

Nelle pazienti con carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato ad alto rischio (stadio IIIB e IIIC con residuo macroscopico postchirurgico e stadio IV) è indicato il trattamento di 1° linea con bevacizumab in combinazione con carboplatino e paclitaxel?

**Raccomandazione MODERATAMENTE RACCOMANDATO**

Raccomandazione formulata sulla base di:

***rapporto benefici/rischi: incerto***

***evidenze considerate di qualità: moderata***

***alternative terapeutiche: disponibili ma meno soddisfacenti***

***costo rispetto alle alternative: superiore***

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 30% e il 40% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (13 votanti presenti): 13 Moderatamente raccomandato.

Commento: I pazienti ad alto rischio di progressione della malattia sono stati inclusi in entrambi gli studi.

Nello studio ICON-7, nelle pazienti a cattiva prognosi (circa il 30% dei pazienti arruolati) l'analisi post-hoc ha mostrato un vantaggio sia in termini di PFS (16 mesi nel braccio con bevacizumab vs 10.5 mesi nel braccio di controllo; HR = 0.73, p=0.002) sia in termini di OS mediana (36.6 mesi nel braccio con bevacizumab vs 28.8 nel braccio di controllo, HR = 0.64, p=0.002).

Nello studio GOG-0218, nei pazienti che proseguivano il trattamento con bevacizumab fino a 15 mesi (braccio CPB15+) è stato riscontrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS rispetto al braccio di controllo (braccio CPP): 14.1 mesi vs 10.3 mesi, HR = 0.72, p<0.001. Censorizzando per il CA125, la differenza fra i due bracci aumenta (18.0 mesi nel braccio CPB15+ vs 12.0 mesi nel braccio CPP, HR = 0.65, p<0.001).

Per questo scenario, la qualità delle evidenze è stata ritenuta di grado moderato per una serie di limiti individuati nelle prove di efficacia: nei due studi sono state impiegate dosi diverse di bevacizumab e per periodi diversi di trattamento, lo studio ICON7 è stato condotto in aperto utilizzando una dose di bevacizumab (7.5 mg/kg) non corrispondente a quella successivamente registrata, il disegno originario dello studio GOG-0218 prevedeva come endpoint primario la OS ma successivamente il protocollo è stato emendato in maniera tale da considerare come endpoint primario di efficacia la PFS.

Per questa tipologia di pazienti le alternative attualmente disponibili (carboplatino+paclitaxel) sono meno soddisfacenti. Il Bevacizumab presenta tuttavia rispetto a esse un costo nettamente superiore.

**Quesito clinico N. 2**

Nelle pazienti con carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato a basso rischio (stadio IIIB e IIIC senza residuo macroscopico postchirurgico) è indicato il trattamento di 1° linea con bevacizumab in combinazione con carboplatino e paclitaxel?

**Raccomandazione NON RACCOMANDATO**

Raccomandazione formulata sulla base di:

***rapporto benefici/rischi:*** sfavorevole

***evidenze considerate di qualità:*** moderata

***alternative terapeutiche:*** disponibili

***costo rispetto alle alternative:*** superiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo inferiore al 10% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (13 votanti presenti): 13 Non raccomandato.

Commento: I pazienti a basso rischio sono stati inclusi solo nello studio ICON-7. La qualità delle evidenze è stata ritenuta di grado moderato in quanto in questo studio, condotto in aperto, è stata utilizzata una dose di bevacizumab (7.5 mg/kg) non corrispondente a quella successivamente registrata. I benefici ottenuti in questo sottogruppo di pazienti, erano minori rispetto a quelli ottenuti nel sottogruppo ad alto rischio. Tra l'altro per la tipologia di pazienti a basso rischio sono, comunque, disponibili alternative soddisfacenti (carboplatino+paclitaxel; chemioterapia intraperitoneale).

**SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI**

Bevacizumab è un anticorpo monoclonale che, legandosi al fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari VEGF, promotore chiave della vasculogenesi e dell'angiogenesi, impedisce a quest'ultimo di legarsi ai suoi recettori, Flt-1 (VEGFR-1) e KDR (VEGFR-2) sulla superficie delle cellule endoteliali. Il blocco dell'attività biologica del VEGF fa regredire la vascolarizzazione dei tumori, normalizza la vascolarizzazione tumorale residua e inibisce la formazione di nuova vascolarizzazione, impedendo perciò la crescita tumorale.

L'utilizzo di bevacizumab in combinazione con chemioterapia, nel trattamento di prima linea del carcinoma ovarico è supportato da due RCT di fase III (GOG-0218 e ICON-7) sponsorizzati che si differenziano per disegno, criteri di eleggibilità e dosaggio di bevacizumab utilizzato.

1) Lo studio GOG - 0218 è stato condotto su 1873 donne con diagnosi di carcinoma epiteliale dell'ovaio non trattato precedentemente di stadio III o IV, carcinoma primario peritoneale o carcinoma delle tube.

I pazienti sono stati randomizzati, in rapporto 1:1:1, nei seguenti gruppi di trattamento:

- Braccio CPP: placebo in combinazione a carboplatino (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) per 6 cicli seguiti dalla somministrazione di solo placebo fino a 15 mesi di terapia;
- Braccio CPB15: bevacizumab (15mg/kg q3w) in combinazione a carboplatino (AUC 6) e paclitaxel (175mg/m<sup>2</sup>) per 6 cicli seguiti dalla somministrazione di solo placebo fino a 15 mesi di terapia;
- Braccio CPB15+: bevacizumab (15mg/kg q3w) in combinazione a carboplatino (AUC 6) e paclitaxel (175mg/m<sup>2</sup>) per 6 cicli seguiti dalla somministrazione continua di bevacizumab in monoterapia (15mg/kg q3w) fino a 15 mesi di terapia.

L'endpoint primario era la PFS nella popolazione "Intention to treat" (ITT) valutata dai ricercatori considerando la progressione di malattia in base alle immagini radiologiche, ai livelli del CA 125 o al peggioramento dei sintomi secondo i criteri GCIG (Gynecologic Cancer InterGroup). Gli endpoint secondari erano la sopravvivenza globale (OS) e il tasso di risposta obiettiva (ORR). Nello studio GOG-0218, nel braccio CPB15+ è stato riscontrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS rispetto al braccio CPP: 14.1 mesi vs 10.3 mesi, ( $p < 0.001$ ). Censorizzando per il CA125, la differenza fra i due bracci aumenta (18.0 mesi nel braccio CPB15+ vs 12.0 mesi nel braccio CPP, HR = 0.65,  $p < 0.001$ ). Relativamente agli endpoint secondari, OS e ORR, i risultati non hanno evidenziato alcuna differenza significativa tra i gruppi relativamente a questi due endpoint. Nell'analisi finale, l'OS mediana è stata di 40.6 mesi nel gruppo CPP, 38.8 mesi nel gruppo CPB15 e di 43.8 mesi nel gruppo CPB15+, ma la differenza tra il braccio placebo e i due bracci attivi non era statisticamente significativa.

2) Lo studio ICON 7 era un RCT condotto in aperto, con lo scopo di valutare l'effetto dell'aggiunta di bevacizumab a carboplatino e paclitaxel, dopo intervento chirurgico, in pazienti con: carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario in stadio I o IIA secondo la classificazione FIGO o stadio IIB - IV secondo la classificazione FIGO.

Un totale di 1528 pazienti è stato randomizzato, in rapporti uguali, nei seguenti due bracci:

- Braccio di controllo: carboplatino (AUC 6) e paclitaxel (175mg/m<sup>2</sup>) per 6 cicli ogni 3 settimane;
- Braccio bevacizumab: carboplatino (AUC 6) e paclitaxel (175mg/m<sup>2</sup>) per 6 cicli ogni 3 settimane in combinazione a bevacizumab (7.5mg/kg q3w) fino a 12 mesi.

La maggior parte dei pazienti era in stadio III secondo la classificazione di FIGO (68% in entrambi i bracci) seguito dallo stadio IV secondo la classificazione di FIGO (13% e 14%), Stadio II secondo la classificazione di FIGO (10% e 11%) e Stadio I secondo la classificazione di FIGO (9% e 7%).

L'endpoint primario era la PFS, valutata dallo sperimentatore utilizzando i criteri RECIST, gli endpoint secondari includevano OS e ORR. L'analisi nel sottogruppo pre-definito ad alto rischio (circa il 30% dei pazienti arruolati) ha mostrato una PFS di 16 mesi nel gruppo bevacizumab vs 10.5 mesi nel gruppo di controllo, HR = 0.73,  $p = 0.002$ . Il test di interazione suggerisce che l'entità dell'effetto di bevacizumab differisce tra le pazienti ad alto rischio di progressione e la rimanente popolazione ( $p = 0.06$ ). Nelle pazienti a cattiva prognosi l'analisi post-hoc ha mostrato un vantaggio anche in termini di OS mediana (36.6 mesi nel braccio con bevacizumab vs 28.8 nel braccio di controllo, HR = 0.64,  $p = 0.002$ ).

In entrambi gli studi, il profilo di tollerabilità di bevacizumab è risultato peggiore rispetto al braccio di controllo e gli eventi avversi più comuni erano gastrointestinali (generalmente fistole e perforazioni talvolta di grado grave), proteinuria e ipertensione.

In entrambi gli studi è stato riscontrato un modesto declino nella qualità della vita, essenzialmente nella fase in cui bevacizumab era somministrato in associazione alla chemioterapia.

Gli studi sono gravati da alcuni limiti. Sono state infatti impiegate dosi diverse di bevacizumab e per periodi diversi di trattamento. Lo studio ICON-7 è stato condotto in aperto e la dose di bevacizumab utilizzata (7.5 mg/kg) non era quella registrata. Per quanto riguarda lo studio GOG-0218, il disegno originario prevedeva come endpoint primario la OS, ma successivamente il protocollo è stato emendato in maniera tale da considerare come endpoint primario di efficacia la PFS.

Come indicato nella Tabella 1, il costo di 15 mesi (22 cicli) di trattamento con bevacizumab, in condizioni di allestimento centralizzato e attuazione di drug-day, è di circa 46.000€ e rappresenta un costo incrementale rispetto al costo (trascurabile) della chemioterapia di carboplatino e paclitaxel. La ditta ha contrattato con AIFA un meccanismo di condivisione del rischio, che prevede un payment by result per i pazienti che interrompono il trattamento per tossicità o non risposta con rivalutazione a 8 mesi. Dai dati degli studi registrativi si può ipotizzare che circa il 30-40% dei pazienti interrompano prima di 8 mesi di terapia, arrivando a ipotizzare quindi uno sconto addizionale di circa il 30%.

**Tabella 1. Analisi dei costi**

Regime terapeutico	Farmaco	Schedula	Costo ciclo*	Durata trattamento	Costo Totale* <sup>#</sup>	Costo Totale* <sup>#</sup> al netto di sconti §
Bevacizumab + Carboplatino + Paclitaxel	Bevacizumab	15 mg/kg q3w	€ 3.367	22 cicli	€ 72.370 (drug-day)	€ 46.183 (drug-day)
	Carboplatino	AUC6 q3w	€ 11	6 cicli		
	Paclitaxel	175 mg/m2 q3w	€ 19	6 cicli		
Carboplatino + Paclitaxel	Carboplatino	AUC6 q3w	€ 11	6 cicli	€ 2.241	€ 2.241
	Paclitaxel	175 mg/m2 q3w	€ 19	6 cicli		

\*Costo incluso di IVA 10% e calcolato su un peso di 65 kg.

<sup>#</sup>Costo comprensivo del costo di somministrazione, pari a 343€ ciascuna.

§ Bevacizumab ha un payment by results del 100% nei pazienti che interrompono definitivamente la terapia per fallimento terapeutico (progressione o tossicità eccessiva) entro i primi 8 mesi (circa 12 cicli di trattamento)

**BIBLIOGRAFIA**

- AIOM – AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2013.
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto AVASTIN®
- NCCN Guidelines Version 2.2013 Ovarian Cancer.
- Ledermann et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (supplement 6): vi24 – vi32.
- Linee guida AIOM. Tumori dell'ovaio. Edizione 2013.
- Burger R.A. et al; Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473-83.
- Perren T.J.; A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365: 2484-96
- Monk B, Huang H, Burger R, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2013; 128(3):573-8.
- Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013 Mar;14(3):236-43.
- Havrilesky LJ, Abernethy AP. Quality of life in ICON7: need for patients'perspectives. *Lancet Oncol.* 2013 Mar;14(3):183-5.
- Assesment Report AVASTIN, Procedure No.: EMEA/H/C/000582/II/0047/G [www.ema.eu](http://www.ema.eu) (accesso novembre 2013).
- <http://www.nice.org.uk> (accesso settembre 2014).
- HAS [www.has-france.fr](http://www.has-france.fr) Avis 5 dicembre 2012 Avastin.
- <http://www.scottishmedicines.org.uk> (accesso novembre 2013).



## METODOLOGIA

I quesiti clinici riferiti alla indicazione oggetto di analisi vengono predisposti dal Gruppo di Lavoro sulla base del contesto clinico di riferimento.

Il Gruppo di Lavoro ha deciso di votare, per ciascun quesito clinico, quattro aspetti:

1. Giudizio sulle alternative terapeutiche (da linee guida / da esperienza clinica): sulla base dell'analisi del contesto clinico le alternative terapeutiche sono considerate:

- DISPONIBILI
- DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI
- ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

Le alternative considerate sono le migliori alternative disponibili e possono essere rappresentate sia dal comparator da studio clinico che dalla terapia normalmente utilizzata nella pratica clinica per la medesima indicazione.

2. Giudizio sulla qualità delle evidenze: la qualità delle evidenze è classificata (secondo il metodo GRADE) in quattro categorie:

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per la presenza di limiti legati a bias nella conduzione e analisi dello studio, scelta del gruppo di controllo, trasferibilità, incoerenza dei risultati/eterogeneità, stime imprecise o dati insufficienti, pubblicazione selettiva dei dati.

3. Giudizio sul bilancio benefici/rischi: dopo aver identificato e classificato gli outcome clinici come importanti ed essenziali, importanti ma non essenziali e non importanti, viene assegnato un giudizio sui risultati di efficacia clinica disponibili che vengono considerati, in funzione dell'importanza degli outcome clinici e dell'entità dei risultati:

- MOLTO RILEVANTI (Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante)
- RILEVANTI (Outcome clinici importanti ma non essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante oppure Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato solo moderatamente rilevante)
- POCO RILEVANTI (Outcome clinici non importanti benché con entità del risultato clinicamente rilevante)
- MARGINALI (Qualsiasi Outcome clinico ed entità del risultato clinicamente non rilevante)

Viene inoltre espresso un giudizio sulla tollerabilità, considerata:

- BUONA
- DISCRETA

- SCARSA

Sulla base del giudizio espresso su efficacia e tollerabilità viene quindi espresso un giudizio complessivo sul bilancio benefici/rischi, considerato:

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO
- SFAVOREVOLE

4. Giudizio sul costo rispetto alle alternative: il costo della terapia, calcolato al netto degli eventuali sconti derivanti dagli accordi negoziali e dei meccanismi di condivisione del rischio, viene considerato, rispetto alle alternative (se presenti):

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

Ogni componente del Gruppo di Lavoro effettua la propria valutazione in merito a ciascun punto sopra descritto e, utilizzando un algoritmo decisionale condiviso, definisce il livello di raccomandazione del quesito in oggetto.

In particolare, sono previsti **quattro possibili livelli di raccomandazione:**

- **RACCOMANDATO (R)** “utilizzabile nella maggioranza dei pazienti”
- **MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)** “Si nutrono dei dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione”
- **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)** “utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti”
- **NON RACCOMANDATO (NR)** “si sconsiglia l'utilizzo del farmaco”

Il livello di raccomandazione viene definito a maggioranza; in caso di pareggio o incertezza, la decisione viene assunta collegialmente.

Sulla base della raccomandazione formulata, il Gruppo di Lavoro prevede una percentuale di utilizzo atteso che viene esplicitata per singola raccomandazione.

In caso di quesiti su popolazioni non considerate all'interno degli studi clinici, il Gruppo di Lavoro sceglie tra le opzioni NR o RS, di volta in volta, valutata anche la presenza o meno di alternative.