



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

AFLIBERCEPT – ZALTRAP®

Indicazione in esame:

Aflibercept (Zaltrap®) in combinazione con chemioterapia a base di irinotecan/5-fluorouracile/acido folinico (FOLFIRI) è indicato nei pazienti adulti con carcinoma coloretale metastatico (MCRC) resistente o in progressione dopo un regime contenente oxaliplatino.

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

Raccomandazione n. 5

data di redazione: febbraio 2015

Documento approvato nella seduta del 26 febbraio 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 email: cruf.farmaci@regione.veneto.it

SCHEDE DEL FARMACO

Nome Commerciale	Zaltrap®
Principio Attivo	Aflibercept
Ditta Produttrice	Sanofi-aventis spa
ATC	L01XX44
Formulazione	Concentrato per soluzione per infusione
Dosaggio	1Fl da 100 mg - 1Fl da 200 mg
Categoria Terapeutica	Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori – Citostatici- Altri antineoplastici
Indicazioni oggetto di valutazione	ZALTRAP in combinazione con chemioterapia a base di irinotecan/5-fluorouracile/acido folinico (FOLFIRI) è indicato nei pazienti adulti con carcinoma colorettole metastatico (MCRC) resistente o in progressione dopo un regime contenente oxaliplatino.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe di rimborsabilità: H. Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN i centri utilizzatori 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, piattaforma web - all'indirizzo https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/
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 flacone 100 mg = € 379.05*; 1 flacone 200 mg = €758.10*
Ulteriori condizioni negoziali	Cost-sharing pari al 67% per i primi quattro cicli di terapia
Registro AIFA	SI Criteri di eleggibilità: a) età ≥ 18 anni; i pazienti non devono avere ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico non adeguatamente controllata o insufficienza cardiaca congestizia di classe NYHA III o IV. b) <u>trattamenti precedenti per malattia non metastatica:</u> ➤ trattamento neoadiuvante/adiuvante con oxaliplatino: se il tempo intercorso tra la fine del trattamento neoadiuvante/adiuvante e la diagnosi di malattia metastatica è <12mesi; ➤ trattamento neoadiuvante/adiuvante con irinotecan: se il tempo intercorso tra la fine del trattamento neoadiuvante/adiuvante e la diagnosi di malattia metastatica >6 mesi; ➤ il paziente non deve aver effettuato una precedente terapia neoadiuvante/adiuvante con aflibercept o con altro farmaco anti-VEGF o anti-VEGFR; c) <u>trattamenti precedenti per malattia metastatica:</u> ➤ il paziente deve aver effettuato una precedente terapia con oxaliplatino, non deve aver effettuato una precedente terapia con aflibercept o con altro farmaco anti-VEGF o anti-VEGFR. ➤ il paziente non deve aver ricevuto più di una linea di terapia sistemica per la malattia metastatica.

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

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

Nei pazienti con carcinoma del colon retto metastatico pretrattati con chemioterapia adiuvante oxaliplatin-based e ricaduti entro 6 mesi dalla fine del trattamento è indicato il trattamento con FOLFIRI + aflibercept?

Raccomandazione: MODERATAMENTE RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: incerto

evidenze considerate di qualità: moderata

alternative terapeutiche: disponibili

costo rispetto alle alternative: sovrapponibile a bevacizumab+chemioterapia, superiore a chemioterapia standard

Utilizzo atteso: Sulla base delle considerazioni effettuate, considerando le migliori alternative disponibili (FOLFIRI+Bevacizumab) per la popolazione di pazienti affetti da mCRC non selezionati molecolarmente, il Panel concorda nel definire un tasso di utilizzo atteso di aflibercept compreso tra il 30 ed il 60 %.

Votazione del Gruppo di Lavoro (13 votanti presenti): 11 Moderatamente raccomandato, 1 Raccomandato in casi selezionati, 1 Non raccomandato.

Commento: I pazienti pretrattati con chemioterapia adiuvante oxaliplatin-based e ricaduti entro 6 mesi dalla fine del trattamento costituivano una minoranza (10% circa) della popolazione inclusa. Lo studio ha utilizzato come endpoint primario di efficacia la sopravvivenza globale, che rappresenta un endpoint importante ed essenziale. Nell'analisi finale il medicinale ha mostrato, nella popolazione complessiva, un beneficio incrementale in termini di sopravvivenza globale (OS) di 1.44 mesi rispetto al controllo (13.5 mesi vs 12 mesi; HR: 0.82; p = 0.0032).

La qualità delle evidenze è stata ritenuta di qualità moderata in quanto questa tipologia di pazienti era poco rappresentata e nella pubblicazione non sono stati esplicitati i risultati ottenuti in questo sottogruppo specifico di pazienti.

Quesito clinico N. 2

Nei pazienti con carcinoma del colon retto metastatico pretrattati con chemioterapia adiuvante oxaliplatin-based e ricaduti dopo 6 mesi dalla fine del trattamento è indicato il trattamento con FOLFIRI + aflibercept?

Raccomandazione: NON RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: non valutabile

evidenze considerate di qualità: molto bassa

alternative terapeutiche: disponibili

costo rispetto alle alternative: sovrapponibile a bevacizumab+chemioterapia, superiore a chemioterapia standard

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: La qualità delle evidenze per tale scenario è molto bassa perché questa tipologia di pazienti non è stata arruolata nello studio registrativo. Per questa tipologia di pazienti esistono, comunque, delle alternative soddisfacenti.

Quesito clinico N. 3

Nei pazienti con carcinoma del colon retto metastatico pretrattati e progredito a chemioterapia di 1a linea oxaliplatin based (no beva) è indicato il trattamento con FOLFIRI + aflibercept?

Raccomandazione: MODERATAMENTE RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: incerto

evidenze considerate di qualità: alta

alternative terapeutiche: disponibili

costo rispetto alle alternative: sovrapponibile a bevacizumab+chemioterapia, superiore a chemioterapia standard

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 30% e il 60% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (13 votanti presenti): 11 Moderatamente raccomandato, 2 Non raccomandato.

Commento: I pazienti pretrattati e progrediti a chemioterapia di prima linea oxaliplatin based senza bevacizumab costituivano il 70% circa della popolazione arruolata. L'analisi condotta su questo sottogruppo ha mostrato un beneficio statisticamente significativo in termini di OS nel trattamento sperimentale rispetto al controllo: 13.7 mesi vs 12.4 mesi; HR: 0.766 (0.645-0.908). Le evidenze per questo scenario sono state considerate di qualità alta in quanto questa tipologia di pazienti era ben rappresentata nello studio registrativo.

Quesito clinico N. 4

Nei pazienti con carcinoma del colon retto metastatico pretrattati e progredito a chemioterapia di 1a linea oxaliplatin based+bevacizumab è indicato il trattamento con FOLFIRI + aflibercept?

Raccomandazione: MODERATAMENTE RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: incerto

evidenze considerate di qualità: moderata

alternative terapeutiche: disponibili

costo rispetto alle alternative: sovrapponibile a bevacizumab+chemioterapia, superiore a chemioterapia standard

Utilizzo atteso: Nel quesito specifico, in cui sono disponibili due alternative terapeutiche innovative con lo stesso pathway/obiettivo molecolare, la prevalenza attesa di utilizzo è da intendersi riferita complessivamente all'insieme di entrambe le alternative disponibili. Il tasso di utilizzo atteso di aflibercept e bevacizumab beyond progression, per questo specifico setting di pazienti, sarà compreso, complessivamente, tra il 30 ed il 60% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (13 votanti presenti): 10 Moderatamente raccomandato, 3 Non raccomandato.

Commento: I pazienti pretrattati e progrediti a chemioterapia di prima linea oxaliplatin-based senza bevacizumab costituivano il 30% circa della popolazione arruolata. L'analisi condotta su questo sottogruppo ha mostrato un trend a favore del trattamento sperimentale rispetto al controllo: 13.8 mesi vs 11.7 mesi; HR: 0.812 (0.634-1.042). Le evidenze sono state considerate di grado moderato in quanto questa tipologia di pazienti costituiva una minoranza della popolazione arruolata.

SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

Aflibercept è una proteina di fusione ricombinante costituita dalle porzioni di legame con il VEGF dei domini extracellulari dei recettori umani del VEGF 1 e 2 fusi con la porzione Fc dell'IgG1 umana: la molecola funge da recettore solubile di captazione che lega il VEGF-A, impedisce l'attivazione dei recettori del VEGF e la proliferazione delle cellule endoteliali, inibendo in tal modo la crescita di nuovi vasi. La dose raccomandata, somministrata mediante infusione endovenosa, è di 4 mg/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane (un ciclo) fino a progressione della malattia o comparsa di tossicità inaccettabile. La somministrazione di aflibercept deve essere seguita da un trattamento con chemioterapia a base di irinotecan/5-fluorouracile/acido folinico (FOLFIRI).

L'efficacia di aflibercept in combinazione con FOLFIRI per l'indicazione oggetto di valutazione è supportata da un RCT in doppio-cieco (studio VELOUR) condotto su 1.226 pazienti con carcinoma coloretale metastatico, resistente o in progressione dopo un regime contenente oxaliplatino.

In questo studio sono stati inclusi pazienti adulti con un punteggio ECOG Performance Status da 0 a 2, anche se in realtà questi ultimi costituivano circa il 2% della popolazione arruolata. Il 10% circa dei pazienti aveva avuto una ricaduta di malattia entro 6 mesi dal completamento di terapia adiuvante con oxaliplatino. Il 30.4% dei pazienti arruolati aveva ricevuto una precedente terapia con bevacizumab.

I pazienti eleggibili sono stati randomizzati in un rapporto di 1:1 a ricevere aflibercept o placebo, somministrati ogni due settimane, entrambi in combinazione con FOLFIRI. La randomizzazione era stratificata in base a punteggio ECOG (0,1, o 2) e a precedente terapia con bevacizumab (sì vs no).

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS) valutata sulla popolazione intention-to-treat (ITT). Nell'analisi finale dello studio registrativo (follow up mediano=22.28 mesi) aflibercept ha mostrato un beneficio incrementale in termini di OS di 1.44 mesi rispetto al controllo (13.50 mesi vs 12.06 mesi; HR: 0.817; IC95% 0.713 – 0.937, $p = 0.0032$). Il tasso di sopravvivenza a due anni era di 28.0% del braccio aflibercept vs 18.7% del braccio di controllo.

L'analisi condotta sul sottogruppo di pazienti che non aveva ricevuto precedente terapia con bevacizumab (esclusi coloro che avevano ricevuto terapia adiuvante) ha mostrato un beneficio statisticamente significativo in termini di OS nel trattamento sperimentale rispetto al controllo: 13.7 mesi vs 12.4 mesi; HR: 0.766 (0.645-0.908). L'analisi condotta sul sottogruppo di pazienti che aveva ricevuto precedente terapia con bevacizumab ha mostrato un trend a favore del trattamento sperimentale rispetto al controllo: 13.8 mesi vs 11.7 mesi; HR: 0.812 (0.634-1.042).

Anche in relazione agli endpoint secondari, i risultati erano statisticamente significativi a favore di aflibercept rispetto al controllo:

- sopravvivenza libera da progressione (mediana): 6.9 mesi vs 4.7 mesi ($p < 0.0001$) con una differenza statisticamente significativa anche nei pazienti che avevano ricevuto precedente terapia con bevacizumab;
- tasso di risposta (analisi condotta sull'87% circa dei pazienti arruolati): 19.8% vs 11.1% ($p < 0.001$).

Il tasso di interruzione del trattamento per eventi avversi è risultato superiore nel braccio sperimentale rispetto al controllo (26.6% vs 12.1%). Gli eventi avversi che più frequentemente hanno portato all'interruzione del trattamento sono stati: astenia (3.8% con aflibercept vs 1.3% con placebo), infezioni (3.4% vs. 1.7%), diarrea (2.3% vs. 0.7%) e ipertensione (2.3% vs. 0%).

Aflibercept causa eventi avversi tipici della classe anti-VEGF. In particolare, nei pazienti in trattamento con aflibercept è stato riportato un incremento del rischio di ipertensione di grado 3-4 e del rischio di emorragia; sono stati segnalati casi di emorragia gastrointestinale, fistole e perforazioni gastrointestinali. Gli eventi avversi di grado 3-4 più frequenti rispetto al braccio di controllo sono stati: diarrea (19.3% verso 7.8%), ipertensione 19.3% vs 1.5%), astenia (16.9% verso 10.6%), stomatite e ulcere (13.7% verso 5.0%), infezioni (12.3% vs 6.9%), eritrodipresia palmoplantare (2.8 vs 0.5%), eventi tromboembolici arteriosi (1.8% vs 0.5%) e venosi (7.8% vs 6.2%), neutropenia (36.7% vs 29.5%) e trombocitopenia (3.3% vs 1.7%).

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto raccomanda il monitoraggio della conta completa delle cellule del sangue, comprese le piastrine, al basale, prima dell'inizio di ogni ciclo di aflibercept e quando clinicamente necessario. Durante

il trattamento si raccomanda di monitorare la pressione arteriosa ogni due settimane e prima di ogni somministrazione, o come clinicamente indicato.

Lo studio VELOUR non ha valutato la qualità della vita.

Le evidenze a supporto dell'efficacia di aflibercept sono complessivamente di grado moderato in quanto provengono da un RCT condotto su una popolazione selezionata: il 98% della popolazione reclutata aveva punteggio ECOG 0-1, l'età mediana era 61 anni (solo il 33.5% del braccio aflibercept e il 38.9% del braccio di controllo aveva età ≥ 65 anni) e il 70% non aveva ricevuto una precedente terapia con bevacizumab da cui possibili problemi di trasferibilità dei risultati. Non ci sono evidenze per i pazienti ricaduti dopo 6 mesi dalla fine del trattamento adiuvante in quanto non sono stati inclusi nello studio clinico.

Il medicinale in oggetto non è stato approvato in maniera unanime dai membri del CHMP (EMA) ma ci sono state posizioni divergenti. Alcuni membri hanno, infatti, ritenuto di modesta rilevanza clinica il beneficio incrementale apportato da aflibercept (OS=+1.44 mesi; PFS=+ 2.23 mesi) a fronte di un profilo di tossicità rilevante.

Il costo della terapia con aflibercept in associazione a FOLFIRI varia a seconda della linea di trattamento, cui corrisponde una diversa durata della terapia (Tabelle 1-3). La ditta ha contrattato con AIFA un meccanismo di condivisione del rischio, che prevede un cost-sharing pari al 67% per i primi quattro cicli di terapia. Il farmaco, considerando gli accordi negoziali, ha un costo stimabile tra 16.500 e 30.000 € circa a paziente.

Tabella 1. Costo di regimi alternativi in pazienti pretrattati con chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino e ricaduti entro 6 mesi dalla fine del trattamento adiuvante.

Regime terapeutico	Schedula	Costo ciclo* [#]	Durata trattamento	Costo Totale*	Costo Totale* [#] al netto di sconti negoziali
Aflibercept	4 mg/kg ogni 2 sett	€ 728 (Cicli dal 1° al 4°) € 1510 (Cicli dal 5° in poi)	10 mesi (22 cicli)	€ 33.200	€ 30.100
Bevacizumab	5 mg/kg ogni 2 sett	€ 917 (Cicli dal 1° al 3°) € 1.492 (Cicli dal 4° in poi)	10 mesi (22 cicli)	€ 32.800	€ 31.100

*Costo incluso di IVA 10%, calcolato su un peso di 70 kg; comprensivo del costo di somministrazione (pari a 343€ ciascuna) e ipotizzando drug-day. [#]aflibercept: cost-sharing pari al 67% per i primi quattro cicli di terapia; bevacizumab: cost-sharing pari al 50% a sei settimane di terapia + capping a 11.000mg.

Tabella 2. Costo di regimi alternativi in pazienti pretrattati e progrediti a chemioterapia di 1a linea a base di oxaliplatino (no bevacizumab).

Regime terapeutico	Schedula	Costo ciclo unitario*#	Durata trattamento	Costo Totale*	Costo Totale*# al netto di sconti negoziali
Aflibercept	4 mg/kg ogni 2 sett	€ 728 (Cicli dal 1° al 4°)	7 mesi (16 cicli)	€ 24.200	€ 21.000
		€ 1510 (Cicli dal 5° in poi)			
Bevacizumab	5 mg/kg ogni 2 sett	€ 917 (Cicli dal 1° al 3°) € 1.492 (Cicli dal 4° in poi)	7 mesi (16 cicli)	€ 23.900	€ 22.200

*Costo incluso di IVA 10%, calcolato su un peso di 70 kg; comprensivo del costo di somministrazione (pari a 343€ ciascuna) e ipotizzando drug-day. #aflibercept: cost-sharing pari al 67% per i primi quattro cicli di terapia; bevacizumab: cost-sharing pari al 50% a sei settimane di terapia + capping a 11.000mg.

Tabella 3. Costo di regimi alternativi in pazienti pretrattati e progrediti a chemioterapia di 1a linea a base di oxaliplatino + bevacizumab.

Regime terapeutico	Schedula	Costo ciclo unitario*#	Durata trattamento	Costo Totale*	Costo Totale*# al netto di sconti negoziali
Aflibercept	4 mg/kg ogni 2 sett	€ 728 (Cicli dal 1° al 4°)	6 mesi (13 cicli)	€ 19.600	€ 16.500
		€ 1510 (Cicli dal 5° in poi)			
Bevacizumab	5 mg/kg ogni 2 sett	€ 1.492	6 mesi (13 cicli)	€ 19.400	€ 16.400

*Costo incluso di IVA 10%, calcolato su un peso di 70 kg; comprensivo del costo di somministrazione (pari a 343€ ciascuna) e ipotizzando drug-day. #aflibercept: cost-sharing pari al 67% per i primi quattro cicli di terapia; bevacizumab: payment by results per i pazienti non responder a tre mesi di terapia.

BIBLIOGRAFIA

- AIOM – AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2013.
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto ZALTRAP®
- Registro AIFA
- NCCN Guidelines Version 3.2014 Colon Cancer.
- Van Cutsem E. et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii1–iii9, 2014
- Linee guida AIOM. Tumori del colon retto. Edizione 2014.
- Van Cutsem E. et al, Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J Clin Oncol* 30:3499-3506.
- Tabernero J. et al, Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: Prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial; *European Journal of Cancer* 50 (2014) 320–331.
- Assesment Report ZALTRAP, Procedure No.: EMEA/H/C/002532 www.ema.eu
- <http://www.nice.org.uk> (accesso ottobre 2014)
- HAS www.has-france.fr Avis 24 luglio 2013 Zaltrap
- <http://www.scottishmedicines.org.uk> (accesso ottobre 2014).

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.