



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

REGORAFENIB - STIVARGA[®]

Indicazione in esame:

è indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto precedentemente trattati oppure non candidabili al trattamento con le terapie disponibili. Queste comprendono chemioterapia a base di fluoropirimidina, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR.

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

Raccomandazione n. 17

data di redazione: agosto 2015

Documento approvato nella seduta del 10 settembre 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

SCHEMA DEL FARMACO

Nome Commerciale	STIVARGA®
Principio Attivo	Regorafenib
Ditta Produttrice	Bayer S.p.A.
ATC	L01XE21
Formulazione	Compresse rivestite
Dosaggio	40 mg
Categoria Terapeutica	Inibitori della protein-chinasi
Indicazioni oggetto di valutazione	Stivarga® è indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto precedentemente trattati oppure non candidabili al trattamento con le terapie disponibili. Queste comprendono chemioterapia a base di fluoropirimidina, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	A-PHT 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, applicando 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, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, internista (RNRL)
Prezzo SSR	84 cpr 40 mg = € 1.985,50*
Registro AIFA	Sì Il paziente è eleggibile al trattamento con regorafenib se: <ul style="list-style-type: none"> • età ≥ 18 anni; • non ha assunto regorafenib come precedente trattamento neoadiuvante/adiuvante; • ha assunto oxaliplatino in adiuvante e il tempo intercorso tra la fine del trattamento adiuvante e la diagnosi di malattia metastatica è ≤ 6 mesi; • ha ricevuto almeno una precedente linea di terapia sistemica per malattia metastatica e non è stato trattato con regorafenib; • non presenta ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico non adeguatamente controllata; • non presenta ferite non cicatrizzate, ulcere o fratture ossee; • non è affetto da compromissione epatica severa o Child-Pugh C; • sono state effettuate le analisi di funzionalità epatica (ALT, AST e bilirubina) prima dell'avvio del trattamento.

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

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

E' raccomandato l'utilizzo di regorafenib per il trattamento dei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto con ECOG Performance Status 0-1 pretrattati oppure non candidabili al trattamento con le terapie disponibili (chemioterapia a base di fluoropirimidina, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR)?

Raccomandazione: RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: incerto

evidenze considerate di qualità: moderata

alternative terapeutiche: assenti o disponibili ma insoddisfacenti

costo rispetto alle alternative: assenza di alternative soddisfacenti

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 10% e il 30% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (11 votanti presenti): 11 "Raccomandato in casi selezionati".

Commento: Le evidenze a supporto dell'impiego di regorafenib per l'indicazione in esame provengono da 2 RCT condotti in doppio cieco (studio CORRECT e CONCUR) e controllati con placebo. In entrambi gli studi, sia i pazienti del braccio sperimentale che quelli del braccio di controllo hanno ricevuto anche la migliore terapia di supporto (BSC).

In entrambi gli studi l'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS) e questo endpoint è stato ritenuto dal Panel importante ed essenziale. Entrambi gli studi hanno mostrato un beneficio statisticamente significativo in termini di OS: nello studio CORRECT l'impiego di regorafenib ha mostrato un beneficio incrementale di 1.4 mesi rispetto al controllo (6.4 mesi vs 5.0 mesi; HR=0.77; p=0.0052) mentre nello studio CONCUR, condotto su una popolazione più giovane e meno pretrattata, il beneficio era di 2.5 mesi (8.8 mesi vs 6.3 mesi; HR=0.55; p=0.00016). Lo studio CORRECT ha, inoltre, mostrato una sopravvivenza libera da progressione (PFS) di 1.9 mesi nel gruppo sperimentale vs 1.7 mesi nel gruppo di controllo (HR=0.49; p<0.0001) mentre nello studio CONCUR la PFS era di 3.2 mesi vs 1.7 mesi (HR= 0.31 p<0.0001). Il medicinale ha mostrato una tollerabilità discreta e gli eventi avversi più frequenti nel braccio trattato con regorafenib erano sindrome mano-piede, fatigue, diarrea, ipertensione e rash/desquamazione.

Il Panel concorda che il beneficio incrementale apportato da regorafenib nello studio registrativo sia poco rilevante dal punto di vista clinico e tale valutazione è, comunque, in linea con quanto già recentemente espresso dalla European Society for Medical Oncology (ESMO) che, applicando uno strumento trasparente e validato di valutazione dell'entità del beneficio clinico di un medicinale oncologico, ha assegnato a regorafenib il punteggio minimo (valore 1 in una scala da 1 a 5 dove 5 corrisponde al beneficio massimo).

La qualità delle evidenze è stata ritenuta complessivamente moderata in quanto, mentre lo studio CORRECT era di buona qualità metodologica, lo studio CONCUR ha arruolato solo pazienti asiatici, più giovani di quelli che nella reale pratica clinica assumerebbero il farmaco e meno pretrattati rispetto a quelli arruolati nel CORRECT (il 41% dei pazienti del braccio regorafenib e il 38% dei pazienti del braccio placebo non avevano ricevuto un trattamento con biologico), da cui conseguono problemi di trasferibilità dei risultati.

Secondo il Panel, nella pratica clinica, il 60-70% dei pazienti con queste caratteristiche riceve la BSC mentre un sottogruppo selezionato, a basso carico di malattia, è eleggibile a un trattamento loco regionale. Ulteriori alternative utilizzate nella pratica clinica (rechallenge o impiego di un regime chemioterapico diverso) sono insoddisfacenti in quanto determinano una risposta minore, sono gravate da una discreta tossicità e non vi sono evidenze che dimostrino un incremento di sopravvivenza.

Sulla base delle evidenze disponibili, il Panel ha, pertanto, stabilito di raccomandare l'impiego di regorafenib in casi selezionati (10-30% dei pazienti eleggibili) con rivalutazione del paziente dopo le prime 8 settimane di trattamento.

Quesito clinico N. 2

E' raccomandato l'utilizzo di regorafenib per il trattamento dei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto con ECOG Performance Status ≥ 2 pretrattati oppure non candidabili al trattamento con le terapie disponibili (chemioterapia a base di fluoropirimidina, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR) ?

Raccomandazione: NON RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: non valutabile

evidenze considerate di qualità: molto bassa

alternative terapeutiche: --

costo rispetto alle alternative: --

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 (11 votanti presenti): 11 "Non raccomandato".

Commento: I pazienti con ECOG Performance Status ≥ 2 non sono stati inclusi negli studi CORRECT e CONCUR pertanto il Gruppo di lavoro non ritiene possibile esprimere una raccomandazione positiva in assenza di evidenze.

SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

Regorafenib è un agente di disattivazione tumorale per uso orale che blocca diverse protein-chinasi, comprese le chinasi coinvolte nell'angiogenesi tumorale (VEGFR1, -2, -3, TIE2), nell'oncogenesi (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) e nel microambiente tumorale (PDGFR, FGFR).

La dose raccomandata di regorafenib è di 160 mg (4 compresse da 40 mg) da assumersi una volta al giorno per 3 settimane, seguite da 1 settimana senza terapia.

L'**efficacia** di regorafenib per l'indicazione considerata è stata valutata principalmente in un RCT di fase III, in doppio cieco, controllato verso placebo (studio CORRECT) e condotto su 760 pazienti affetti da carcinoma metastatico colon rettale. Sono stati, inoltre, recentemente pubblicati i risultati dello studio CONCUR, un RCT di fase III, in doppio cieco, controllato verso placebo e condotto su 204 pazienti.

Lo studio CORRECT ha incluso pazienti adulti con documentato adenocarcinoma del colon o del retto, che erano progrediti durante o entro 3 mesi successivi all'ultima somministrazione di una terapia standard approvata: fluoro pirimidine, oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab oppure, in caso di tumore che esprima KRAS wild type, cetuximab o panitumumab. Erano eleggibili pazienti con ECOG Performance Status uguale a 0 o 1, con aspettativa di vita di almeno tre mesi, adeguata funzionalità d'organo e con o senza malattia misurabile secondo i criteri RECIST 1.1. Sono stati esclusi pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento con regorafenib, che presentavano metastasi cerebrali, ipertensione incontrollata e altri disordini medici non controllati.

I pazienti inclusi nello studio presentavano un'età mediana di 61 anni; il 54% dei pazienti del braccio regorafenib e il 62% dei pazienti del braccio di controllo aveva un tumore con mutazione KRAS. I pazienti arruolati erano pesantemente pretrattati: il 25% dei pazienti del braccio regorafenib e il 28% del braccio di controllo aveva ricevuto tre linee di terapia, il 49% dei pazienti del braccio regorafenib e il 47% del braccio di controllo aveva ricevuto almeno quattro linee. Tutti i pazienti erano già stati trattati con bevacizumab.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere regorafenib (160 mg) versus placebo una volta al giorno per le prime 3 settimane in cicli di 4 settimane, fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile e/o revoca del consenso. Tutti i pazienti ricevevano anche BSC.

L'end-point primario dello studio era la sopravvivenza globale (OS) valutata sulla popolazione "intention to treat" (ITT). In questo studio l'impiego di regorafenib ha mostrato un beneficio incrementale in termini di OS di 1.4 mesi rispetto al controllo (6.4 mesi vs 5.0 mesi; HR= 0.77; p= 0.0052).

Relativamente agli endpoint secondari sono stati ottenuti i seguenti risultati:

- sopravvivenza libera da progressione (PFS): 1.9 mesi nel gruppo sperimentale vs 1.7 mesi (HR=0.49; p<0.0001);
- tasso di risposta obiettiva (ORR): 1% vs 0.4% (p= ns);
- tasso di controllo della malattia: 41% vs 15% (p<0.0001).

Lo studio CONCUR è stato condotto con un disegno analogo su pazienti adulti con ECOG compreso tra 0 e 1, adeguata funzionalità d'organo e aspettativa di vita di almeno 3 mesi, documentato adenocarcinoma del colon o del retto, con o senza malattia misurabile secondo i criteri RECIST 1.1 e che avevano ricevuto almeno 2 precedenti linee di trattamento, comprendenti una fluoropirimidina associata a irinotecan o oxaliplatino. I pazienti dovevano presentare evidenza di progressione di malattia durante o entro 3 mesi dall'ultimo trattamento oppure dovevano aver interrotto l'ultimo trattamento per tossicità inaccettabile. Sono stati esclusi pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento con regorafenib, che presentavano metastasi cerebrali, ipertensione incontrollata e altri disordini medici non controllati.

I pazienti inclusi in questo studio erano di razza esclusivamente asiatica, più giovani (età mediana=57 anni) e meno pretrattati rispetto a quelli arruolati nel CORRECT (il 41% dei pazienti del braccio regorafenib e il 38% dei pazienti del braccio placebo non avevano ricevuto un precedente trattamento con un biologico).

Lo studio CONCUR ha mostrato un beneficio in termini di OS di regorafenib rispetto al controllo (8.8 mesi vs 6.3 mesi; HR=0.55; p=0.00016) oltre che un beneficio significativo in relazione agli endpoint secondari:

- PFS: 3.2 mesi vs 1.7 mesi (HR= 0.31 p <0.0001);
- ORR: 4% vs 0% (p=0.045);
- tasso di controllo della malattia: 51% vs 7% (p<0.0001).

In entrambi gli studi la qualità della vita è stata misurata utilizzando i questionari EORTC QLQ-C30 ed EQ-5D. Considerando le variazioni dei punteggi dal basale alla fine del trattamento, il deterioramento nella qualità della vita è risultato sovrapponibile nei due bracci di trattamento.

Tollerabilità: nello studio CORRECT eventi avversi di qualsiasi grado di gravità correlati al trattamento si sono verificati nel 93% nel gruppo regorafenib e nel 61% del braccio di controllo; quelli di grado di gravità ≥ 3 sono stati riportati nel 54% dei pazienti del braccio sperimentale e nel 14% dei pazienti del braccio di controllo. I più frequenti erano: sindrome mano-piede (17% nel gruppo regorafenib vs <1% nel gruppo placebo), fatigue (9% vs 5%), diarrea (7% vs 1%), ipertensione (7% vs 1%) e rash/desquamazione (6% vs <1%). Sono stati riportati 110 decessi, il 10% dei quali attribuiti a eventi avversi non associati a progressione della malattia. Nel gruppo trattato con regorafenib questi eventi erano polmonite (n=2), sanguinamento gastro-intestinale (n=2), ostruzione intestinale (n=1), emorragia polmonare (n=1), convulsioni (n=1) e morte improvvisa (n=1); nel gruppo di controllo polmonite (n=2) e morte improvvisa (n=1). Il tasso di interruzione a causa di eventi avversi era di 18% nel gruppo regorafenib vs 13% nel braccio di controllo.

Nello studio CONCUR tutti i pazienti nel gruppo regorafenib hanno manifestato un evento avverso e nel 97% dei pazienti è stato ritenuto correlato al farmaco (vs 45% del braccio di controllo). Gli eventi avversi di grado di gravità ≥ 3 sono stati riportati nel 54% dei pazienti trattati con regorafenib e nel 14% del braccio di controllo. I più comuni erano: sindrome mano-piede (16% nel gruppo sperimentale vs 0% nel gruppo di controllo), ipertensione (11% vs 3%), iperbilirubinemia (6% vs 1%), ipofosfatemia (7% vs 0%), aumento dei livelli di ALT (7% vs 0%) e aumento dei livelli di AST (6% vs 0%). Il tasso di interruzione a causa di eventi avversi era di 14% nel gruppo regorafenib vs 6% nel braccio di controllo.

Relativamente alla **qualità delle evidenze**, lo studio CORRECT è di buona qualità metodologica mentre lo studio CONCUR presenta problemi di trasferibilità dei risultati, avendo arruolato solo pazienti asiatici, più giovani di quelli che nella reale pratica clinica assumerebbero il farmaco, meno pretrattati rispetto allo studio CORRECT (il 41% dei pazienti del braccio regorafenib e il 38% dei pazienti del braccio placebo non avevano ricevuto un precedente trattamento con un biologico). Entrambi gli studi non hanno arruolato pazienti con ECOG performance status ≥ 2 .

Costi: la dose raccomandata di regorafenib è di 160 mg (4 compresse da 40 mg) da assumersi una volta al giorno per 3 settimane, seguite da 1 settimana senza terapia, per ciascun ciclo. Il costo del trattamento, calcolato considerando come durata della terapia la media di trattamento dallo studio registrativo CORRECT, è di circa €5.560. La ditta non ha contrattato con AIFA alcun meccanismo di condivisione del rischio.

Tabella 1. Costo di regorafenib in pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto pretrattati oppure non candidabili al trattamento con le terapie disponibili (chemioterapia a base di fluoropirimidina, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR).

Regime terapeutico	Schedula	Costo ciclo*	Durata trattamento	Costo Totale *
Regorafenib	160 mg/die	€ 1.985.50	2.8 mesi	€ 5.560

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

BIBLIOGRAFIA

- Gazzetta Ufficiale n.180 del 5 agosto 2015
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto STIVARGA®
- Assessment Report Procedure No. EMEA/H/C/002573/0000 www.ema.eu
- Grothey et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* Volume 381, No. 9863, p.303–312, 26 January 2013.
- Jin Li et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncol*, Volume 16, No. 6, p.619–629, June 2015.
- www.has-france.fr. Avis 14 Maggio 2014.
- Linee guida AIOM. Tumori del colon retto. Edizione 2014.
- N. I. Cherny, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Annals of Oncology* 26: 1547–1573, 2015

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.