



Regione del Veneto  
Area Sanità e Sociale

***RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED***

**BEVACIZUMAB - AVASTIN®**

**Indicazione in esame:**

Bevacizumab in associazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma metastatico del colon e del retto (seconda linea beyond progression)

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

**Raccomandazione n. 6**

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](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 in associazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma metastatico del colon e del retto.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe di rimborsabilità: H Ai fini delle prescrizioni a carico del S.S.N., i centri utilizzatori dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, secondo le indicazioni pubblicate sul sito <a href="http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it">http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it</a> , categoria antineoplastici.
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in una struttura ad esso assimilabile OSP1.
Prezzo SSR	1 fl 100 mg= € 305,76* 1 fl 400 mg= € 1.224,55*
Ulteriori condizioni negoziali	Payment by results a 3 mesi per trattamento di linee multiple
Registro AIFA	SI Il paziente è eleggibile al trattamento con bevacizumab: <ul style="list-style-type: none"> <li>• se il farmaco viene impiegato per linee non successive alla seconda;</li> <li>• se la durata del trattamento di prima linea con bevacizumab <math>\geq 3</math> mesi oppure se il tempo tra la fine del trattamento con bevacizumab e la progressione <math>\leq 3</math> mesi oppure se la durata della PFS del trattamento di prima linea con bevacizumab <math>\geq 3</math> mesi;</li> <li>• se, in caso di trattamento con regime contenente oxaliplatino, il regime chemioterapico precedente non era a base di questo farmaco;</li> <li>• se, in caso di trattamento con regime contenente irinotecan, il regime chemioterapico precedente non era a base di questo farmaco.</li> <li>• se il paziente non presenta ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico non adeguatamente controllata.</li> </ul>

\*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 e progrediti a chemioterapia di 1° linea FOLFOX + bevacizumab è indicato il trattamento con FOLFIRI + bevacizumab?

**Raccomandazione: MODERATAMENTE RACCOMANDATO**

Raccomandazione formulata sulla base di:

*rapporto benefici/rischi: favorevole*

*evidenze considerate di qualità: moderata*

*alternative terapeutiche: disponibili*

*costo rispetto alle alternative: sovrapponibile a aflibercept+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 bevacizumab e aflibercept, 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):* 13 Moderatamente raccomandato.

*Commento:* I pazienti pretrattati e progrediti a chemioterapia di 1° linea bevacizumab + chemioterapia contenente oxaliplatino costituivano il 42% (n=343) circa della popolazione arruolata nello studio registrativo.

Durante lo studio, i pazienti hanno ricevuto i seguenti regimi: 15% della popolazione complessivamente arruolata sFOLFIRI, 7% LV5FU2CPT11, 12% XELIRI<sup>1</sup>. Il 14% della popolazione complessivamente arruolata ha ricevuto altri regimi (non specificati nel dettaglio).

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 OS di 1,4 mesi rispetto al controllo (11,2 mesi vs 9,8 mesi; HR: 0,81; p = 0,0062). L'analisi per sottogruppi è stata condotta considerando, in generale, i pazienti che in prima linea avevano ricevuto regimi a base di oxaliplatino (n=343) e in questa tipologia di pazienti nel braccio sperimentale è stata riscontrata una riduzione del rischio di morte del 21% rispetto al controllo.

La qualità delle evidenze è stata ritenuta di grado moderato in quanto nello studio registrativo, peraltro in aperto, non sono riportati nel dettaglio i risultati ottenuti nei pazienti che avevano ricevuto una chemioterapia di prima linea con FOLFOX e una di seconda linea con FOLFIRI. Il 95% dei pazienti presentava un buon performance status per cui la popolazione è selezionata rispetto a quella reale di seconda linea.

---

<sup>1</sup> sFOLFIRI = regime "semplificato" di 5-fluorouracile 400 mg/m<sup>2</sup> in bolo ev e 2400 mg/m<sup>2</sup> per 46 ore, acido folinico 400 mg/m<sup>2</sup> ev, irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> ev al giorno 1 ogni 2 settimane. LV5FU2CPT11 = regime con 5-fluorouracile 400 mg/m<sup>2</sup> in bolo ev e 600 mg/m<sup>2</sup> per 22 ore nei giorni 1, 2, 15, e 16, acido folinico 200 mg/m<sup>2</sup> ev nei giorni 1, 2, 15 e 16, irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> ev nei giorni 1 e 15 ogni 4 settimane. XELIRI = capecitabina 800 mg/m<sup>2</sup> os due volte nei giorni 1-14 e 22-35, irinotecan 200 mg/m<sup>2</sup> ev nei giorni 1 e 22 ogni 6 settimane.

**Quesito clinico N. 2**

Nei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico pretrattati e progrediti a chemioterapia di 1° linea FOLFIRI + bevacizumab è indicato il trattamento con FOLFOX + bevacizumab?

**Raccomandazione: MODERATAMENTE RACCOMANDATO**

Raccomandazione formulata sulla base di:

*rapporto benefici/rischi: favorevole*

*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 60% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (13 votanti presenti): Moderatamente raccomandato, 3 Raccomandato in casi selezionati, 1 Non raccomandato.

Commento: I pazienti pretrattati e progrediti a chemioterapia di 1° linea bevacizumab + chemioterapia contenente oxaliplatino costituivano il 58% circa (n=476) della popolazione arruolata.

Durante lo studio i pazienti hanno ricevuto i seguenti regimi: 9% della popolazione complessivamente arruolata FOLFOX4, 9% sFOLFOX4, 14% FOLFOX6, 7% FUFOX, 13% XELOX<sup>2</sup>. Il 14% della popolazione complessivamente arruolata ha ricevuto altri regimi (non specificati).

Nell'analisi finale il medicinale ha mostrato, nella popolazione complessiva, un beneficio incrementale in termini di OS di 1,4 mesi rispetto al controllo (11,2 mesi vs 9,8 mesi; HR: 0,81; p = 0,0062).

L'analisi per sottogruppi è stata condotta considerando, in generale, i pazienti che in prima linea avevano ricevuto regimi a base di irinotecan (n=476) e in questa tipologia di pazienti nel braccio sperimentale è stata riscontrata una riduzione del rischio di morte del 18% rispetto al controllo.

La qualità delle evidenze è stata ritenuta di grado moderato in quanto nello studio registrativo, peraltro in aperto, non sono riportati nel dettaglio i risultati ottenuti nei pazienti che avevano ricevuto una chemio di prima linea con FOLFIRI e una seconda linea con FOLFOX. Il 95% dei pazienti presentava un buon performance status per cui la popolazione è selezionata rispetto a quella reale di seconda linea.

---

<sup>2</sup> FOLFOX4= regime con 5-fluorouracile 400 mg/m<sup>2</sup> in bolo ev e 600 mg/m<sup>2</sup> ev per 22 ore nei giorni 1 e 2, acido folinico 200 mg/m<sup>2</sup> ev nei giorni 1 e 2, e oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> ev nei giorni 1 ogni 2 settimane. sFOLFOX4 = regime "semplificato" di acido folinico 400 mg/m<sup>2</sup>, 5-fluorouracile 400 mg/m<sup>2</sup> in bolo ev, 5-fluorouracile 2400 mg/m<sup>2</sup> in infusione continua per 46 ore, e oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> al giorno 1 ogni 2 settimane. FOLFOX6 = regime con 5-fluorouracile 400 mg/m<sup>2</sup> in bolo ev e 2400 mg/m<sup>2</sup> ev per 46 ore nei giorni 1 e 15, acido folinico 400 mg/m<sup>2</sup> ev nei giorni 1 e 15, e oxaliplatino 100 mg/m<sup>2</sup> ev nei giorni 1 e 15 ogni 4 settimane. FUFOX= 5-fluorouracile 2000 mg/m<sup>2</sup> per 22 ore nei giorni 1, 8, 15 e 22, acido folinico 500 mg/m<sup>2</sup> ev nei giorni 1, 8, 15 e 22, e oxaliplatino 50 mg/m<sup>2</sup> ev nei giorni 1, 8, 15 e 22 ogni 5 settimane.

**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. La dose raccomandata, somministrata mediante infusione endovenosa, è di 5 mg/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane fino a progressione della malattia o comparsa di tossicità inaccettabile. Il medicinale va somministrato in associazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine.

L'efficacia di bevacizumab in combinazione con chemioterapia standard per l'indicazione oggetto di valutazione è supportata da un unico RCT in aperto (studio ML 18147) condotto su 820 pazienti con carcinoma coloretale metastatico, non resecabile, confermato istologicamente, già sottoposti a un trattamento con bevacizumab in associazione a un regime chemioterapico standard di prima linea contenente fluoropirimidine associate a oxaliplatino o a irinotecan.

In questo studio sono stati inclusi pazienti adulti con un punteggio ECOG Performance Status da 0 a 2, anche se va segnalato che questi ultimi costituivano il 5% dei pazienti arruolati. Sono stati esclusi pazienti con progressione di malattia verificatasi da più di 3 mesi dall'interruzione della terapia di prima linea con bevacizumab e con durata della risposta alla prima linea e durata del trattamento in prima linea inferiore a 3 mesi.

I pazienti eleggibili sono stati randomizzati a ricevere, in rapporto 1:1, una terapia di seconda linea con bevacizumab 2.5 mg/kg a settimana (5.0 mg/kg ogni 2 settimane o 7.5 mg/kg ogni 3 settimane) in associazione a chemioterapia standard (fluoropirimidine + oxaliplatino o irinotecan) oppure la sola chemioterapia standard. In ogni caso, il regime chemioterapico utilizzato in seconda linea doveva essere diverso da quello utilizzato in prima linea (switch della chemioterapia).

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS) valutata sulla popolazione intention-to-treat (ITT). In questo studio, l'impiego di bevacizumab beyond progression ha mostrato un beneficio incrementale in termini di OS di 1.4 mesi rispetto al controllo (11.2 mesi vs 9.8 mesi; HR: 0.81; p= 0.0062). Il beneficio è risultato maggiore nei pazienti con punteggio ECOG 0 rispetto a pazienti con punteggio 1 o 2, per i quali la differenza fra i due bracci di trattamento non è stata statisticamente significativa.

Anche in relazione agli endpoint secondari, i risultati sono stati statisticamente significativi a favore di bevacizumab rispetto al controllo:

- sopravvivenza libera da progressione (mediana): 5.7 mesi vs 4.1 mesi (HR=0.68; p<0.0001);
- sopravvivenza globale dall'inizio del trattamento di prima linea (mediana): 23.9 mesi vs 22.5 mesi (p=0.17);
- tasso di risposta obiettiva: 5% vs 4% (p=0.31).

Per quanto riguarda la tollerabilità, eventi avversi di grado 3-5 si sono manifestati nel 64% dei pazienti nel gruppo sperimentale rispetto al 57% dei pazienti nel gruppo di controllo. In ciascun braccio si sono verificati 11 eventi avversi di grado di gravità 5; quattro decessi nel braccio sperimentale e tre nel braccio di controllo sono stati ritenuti correlati alla terapia. Gli eventi avversi di grado 3-5 riportati più frequentemente erano neutropenia (16% vs 13%), diarrea (10% vs 8%), astenia (6% vs 4%). Gli eventi avversi di grado 3-5 di particolare interesse più comuni nel braccio sperimentale rispetto al braccio di controllo erano sanguinamento o emorragia (2% vs <1% rispettivamente), perforazioni gastrointestinali (2% vs <1%) ed eventi tromboembolici venosi (5% vs 3%).

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto ricorda che nei pazienti trattati con bevacizumab è stata osservata una maggior incidenza di ipertensione per cui nel corso della terapia è generalmente raccomandato il monitoraggio della pressione sanguigna.

Lo studio ML 18147 non ha valutato la qualità della vita.

Le evidenze a supporto dell'efficacia di bevacizumab sono complessivamente di grado moderato in quanto provengono da uno studio condotto in aperto (risk of bias). Il 95% della popolazione reclutata aveva punteggio ECOG 0-1 da cui problemi di trasferibilità a pazienti con punteggio ECOG ≥2.

Come indicato nella Tabella 1, il costo di 6 mesi (13 cicli) di trattamento con bevacizumab, in condizioni di allestimento centralizzato e attuazione di drug-day, è di circa 16.000€, cui va sommato il costo della chemioterapia di associazione. 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 a tre mesi (20% da studio registrativo).

Il costo di una terapia di seconda linea con bevacizumab (beyond progression) + FOLFIRI è sovrapponibile a quello di una terapia con aflibercept + FOLFIRI. Il costo di una terapia di seconda linea con bevacizumab (beyond progression) + FOLFOX è nettamente superiore alle alternative (chemioterapia con fluoropirimidine associate a oxaliplatino).

**Tabella 1. Costo di regimi alternativi in pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico pretrattati e progrediti a chemioterapia di 1° linea con bevacizumab+FOLFOX.**

Regime terapeutico	Schedula	Costo ciclo*#	Durata trattamento	Costo Totale*#	Costo Totale*# al netto di sconti negoziali
Bevacizumab	5 mg/kg ogni 2 sett	€ 1.492	6 mesi (13 cicli)	€ 19.400	€ 16.400
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)			

\*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 AVASTIN®
- 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.
- Bennouna J. et al, Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 29–37

## 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.