



Regione del Veneto  
Area Sanità e Sociale

***RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED***

**TRASTUZUMAB EMTANSINE -  
KADCYLA®**

**Indicazione in esame:**

Trastuzumab emtansine (Kadcyla®, in monoterapia, è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione. I pazienti devono o essere stati sottoposti in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica, oppure aver sviluppato recidiva di malattia nel corso di o entro sei mesi dal completamento della terapia adiuvante.

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

**Raccomandazione n. 2**

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)

**SCHEDA DEL FARMACO**

Nome Commerciale	KADCYLA®
Principio Attivo	Trastuzumab emtansine
Ditta Produttrice	Roche
ATC	L01XC14
Formulazione	Polvere per concentrato per soluzione per infusione
Dosaggio	1 fl da 100 mg 1 fl da 160 mg
Categoria Terapeutica	Altri agenti antineoplastici – Anticorpi monoclonali
Indicazione in Esame	Kadcyla®, in monoterapia, è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione. I pazienti devono o essere stati sottoposti in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica, oppure aver sviluppato recidiva di malattia nel corso di o entro sei mesi dal completamento della terapia adiuvante.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe di rimborsabilità: H. Ai fini delle prescrizioni a carico del servizio sanitario nazionale, 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.
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture a esso assimilabili (OSP).
Prezzo SSR*	1 fl da 100 mg = € 2.035,83* 1 fl da 160 mg = € 3.257,32*
Ulteriori condizioni negoziali	Payment by results nei pazienti che falliscono o interrompono la terapia nei primi 4 mesi
Registro AIFA	SI. Il paziente è eleggibile al trattamento se: <ul style="list-style-type: none"> <li>• età <math>\geq</math> 18 anni;</li> <li>• HER2 positivo con un risultato analisi immunoistochimica di 3+, risultato ibridazione in situ HER2 (ISH) positivo;</li> <li>• non ha ricevuto precedente trattamento con TDM-1;</li> <li>• nel caso in cui non abbia ricevuto precedenti trattamenti per malattia metastatica, se: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ha recidivato nel corso di o entro 6 mesi dal termine della terapia adiuvante (<math>DFS \leq 6</math> mesi);</li> <li>- ha ricevuto precedente trattamento con trastuzumab;</li> <li>- ha ricevuto precedente trattamento con taxano.</li> </ul> </li> </ul> Il medicinale deve essere somministrato in monoterapia. Deve essere inoltre valutata la funzionalità cardiaca e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) con ecocardiogramma o MUGA scan prima di iniziare la terapia con TDM-1 (LVEF deve essere inoltre superiore a valori $>50\%$ ).

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

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

Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2+ non resecabile, localmente avanzato o metastatico pretrattate con Trastuzumab e con Taxano è indicato trattamento con Trastuzumab emtansine (TDM1) in seconda/terza linea?

**Raccomandazione RACCOMANDATO**

Raccomandazione formulata sulla base di:

*rapporto benefici/rischi: molto favorevole*

*evidenze considerate di qualità: alta*

*alternative terapeutiche: disponibili ma meno soddisfacenti*

*costo rispetto alle alternative: superiore*

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo superiore al 60% dei pazienti candidabili alla terapia.

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

Commento: Per questo scenario, la qualità delle evidenze è stata ritenuta alta in quanto l'efficacia è supportata da due studi senza particolari limiti metodologici. Lo studio EMILIA, nel quale l'88% erano pazienti che ricevevano TDM-1 come seconda/terza linea di trattamento, ha complessivamente, dimostrato la superiorità dell'impiego di TDM-1 rispetto all'associazione lapatinib +capecitabina sia in termini di PFS (9,6 mesi vs 6,4 mesi; HR = 0.65, p< 0,0001) che in termini di OS (30,9 mesi vs 25,1 mesi; HR = 0.68, p<0,001). Nello studio TH3RESA, nel quale i pazienti avevano ricevuto due o più regimi diretti contro HER2 per malattia avanzata, la PFS mediana è stata significativamente superiore nei pazienti trattati con TDM-1 rispetto al controllo (6,2 mesi vs 3,3 mesi; HR = 0.53; p < 0,0001).

Per questa tipologia di pazienti, le alternative attualmente disponibili (lapatinib+capecitabina, trastuzumab+capecitabina, trastuzumab+vinorelbina) sono meno soddisfacenti. TDM-1 presenta rispetto a esse un costo nettamente superiore .

**Quesito clinico N. 2**

Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2+, non resecabile, localmente avanzato o metastatico pretrattate con Trastuzumab e con Taxano, in ripresa di malattia durante o entro 6 mesi dal termine del trattamento adiuvante, è indicato trattamento con Trastuzumab emtansine (TDM1) in prima linea?

**Raccomandazione MODERATAMENTE RACCOMANDATO**

Raccomandazione formulata sulla base di:

**rapporto benefici/rischi:** molto 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 del 50- 60% dei pazienti candidabili alla terapia.

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

Commento: In questo sottogruppo, il rapporto beneficio/rischio è risultato molto favorevole: nell'analisi post hoc è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa in termini di PFS mediana (10.8 mesi per le pazienti del braccio sperimentale vs 5.7 mesi per le pazienti del braccio di controllo). La seconda analisi ad interim ha evidenziato un trend a favore di TDM-1 in termini di riduzione del rischio di morte (HR=0.61; 95%IC: 0.32 - 1.16). La qualità delle evidenze è stata ritenuta di grado moderato in quanto questa tipologia di pazienti rappresentava una minoranza della popolazione arruolata nello studio EMILIA (12% dei pazienti). Per questa tipologia di pazienti, le alternative attualmente disponibili (lapatinib+capecitabina, trastuzumab+capecitabina, trastuzumab+vinorelbina) sono meno soddisfacenti. TDM-1 presenta rispetto a esse un costo nettamente superiore.

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

Trastuzumab emtansine (TDM-1) è un anticorpo-farmaco coniugato che contiene trastuzumab legato in modo covalente a DM1, un inibitore dei microtubuli: la coniugazione conferisce selettività all'agente citotossico per le cellule tumorali che sovraesprimono HER2, aumentando di conseguenza il rilascio intracellulare di DM1 direttamente alle cellule maligne.

L'efficacia del TDM-1 è stata dimostrata in due RCT sponsorizzati.

1) Lo studio EMILIA è un RCT di fase III, multicentrico, in aperto condotto su 991 pazienti con tumore mammario HER2-positivo, trattati in precedenza con terapia a base di un taxano e trastuzumab. In questo studio sono stati inclusi anche pazienti in progressione entro 6 mesi dopo il completamento della terapia adiuvante per la malattia in fase precoce (n=118).

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere TDM-1 (3,6 mg/kg ev, ogni 21 giorni) oppure lapatinib (1.250 mg/die per os) + capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> ogni 12 ore, per os per 14 giorni ogni 21 giorni).

Il disegno originario dello studio prevedeva come endpoint primario solo la PFS ma successivamente, quando gli sperimentatori non conoscevano ancora i risultati, il protocollo è stato emendato in maniera tale da aumentare la numerosità del campione, aggiungendo come endpoint co-primario di efficacia la OS. La PFS è stata rivalutata in cieco da un comitato di revisione indipendente e secondo i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Gli endpoint secondari erano la PFS valutata dallo sperimentatore, il tasso di risposta obiettiva (ORR) la durata della risposta e il tempo necessario alla progressione dei sintomi (TTSP).

Lo studio ha, complessivamente, dimostrato la superiorità dell'impiego di TDM-1 rispetto all'associazione lapatinib +capecitabina sia in termini di PFS (9,6 mesi vs 6,4 mesi; HR = 0.65, p< 0,0001) che in termini di OS, in quanto la seconda analisi ad interim ha mostrato differenze significative fra i due bracci di trattamento (OS: 30,9 mesi vs 25,1 mesi; HR = 0.68, p<0,001). L'efficacia di TDM-1 è stata, complessivamente, confermata in tutti i sottogruppi di pazienti valutati, eccetto il sottogruppo di pazienti di età uguale o maggiore a 75 anni ma il campione era troppo esiguo (n = 25) per trarre conclusioni definitive.

Nelle pazienti in ripresa di malattia durante o entro 6 mesi dal termine del trattamento adiuvante con trastuzumab e taxano che rappresentavano una minoranza della popolazione arruolata nello studio (circa il 12% dei pazienti totali) un'analisi post hoc ha riscontrato una differenza statisticamente significativa in termini di PFS mediana (10,8 mesi per le pazienti del braccio sperimentale vs 5,7 mesi per le pazienti del braccio di controllo). La seconda analisi ad interim ha evidenziato un trend a favore di TDM-1 in termini di riduzione del rischio di morte (HR=0.61; 95%IC: 0.32 - 1.16).

Relativamente agli endpoint secondari, i risultati hanno confermato la superiorità di TDM-1 rispetto al gruppo di controllo: in particolare, la PFS valutata dallo sperimentatore è stata di 9,4 mesi per il gruppo sperimentale vs 5,8 mesi per il gruppo di controllo (p<0,001) mentre la ORR è stata rispettivamente pari a 43,6% vs 30,8% ; p=0,0002).

2) Lo studio TH3RESA è un RCT di fase III multicentrico, in aperto e ha valutato l'efficacia di TDM-1 rispetto al trattamento di scelta del medico in 602 pazienti con tumore mammario avanzato HER2-positivo che avevano ricevuto due o più regimi diretti contro HER2 per la malattia avanzata, compresi trastuzumab e lapatinib, e una precedente terapia con taxano. In questo studio non sono stati inclusi pazienti in progressione entro 6 mesi dopo il completamento della terapia adiuvante per la malattia in fase precoce.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere TDM-1 (3,6 mg/kg per via endovenosa ogni 21 giorni) o il trattamento di scelta del medico. Gli endpoint primari erano la PFS (valutata dallo sperimentatore) e l'OS. Gli endpoint secondari erano l'ORR (valutata dallo sperimentatore), la durata della risposta e la qualità della vita.

In questo studio, la PFS mediana era significativamente superiore nei pazienti trattati con TDM-1 (n=404) rispetto al controllo (6,2 mesi vs 3,3 mesi; p < 0,0001) anche rispetto al sottogruppo di pazienti che ha ricevuto come controllo un regime contenente trastuzumab (n=149). La prima analisi ad interim ha evidenziato un trend a favore di TDM-1 in termini di riduzione del rischio di morte ma non è stata raggiunta la significatività statistica. Il 31% dei pazienti che hanno ricevuto TDM-1 ha raggiunto una risposta obiettiva rispetto al 9% del gruppo di controllo (p < 0,0001).

Nello studio EMILIA, TDM-1 ha dimostrato un profilo di sicurezza favorevole, con un minor numero di eventi avversi di grado  $\geq 3$  rispetto alla combinazione lapatinib + capecitabina (40,8% vs 57,0%). Gli eventi avversi di grado  $\geq 3$  più comuni nel braccio con TDM-1 erano: trombocitopenia (12,9%) e aumento delle concentrazioni delle transaminasi sieriche AST e ALT (nella misura del 4,3% e 2,9%, rispettivamente).

Per quanto riguarda la qualità della vita, l'endpoint era rappresentato dal tempo alla progressione dei sintomi misurati attraverso il questionario FACT-B-TOI definito come il tempo alla prima riduzione documentata di almeno 5 punti rispetto al baseline. Il tempo al peggioramento dei punteggi FACT-B-TOI è risultato inferiore nel braccio sperimentale

rispetto al controllo (7,1 mesi vs 4,6 mesi; p=0.0121). Rispetto al basale, il numero di pazienti che hanno riferito diarrea è aumentato nel braccio di controllo mentre è rimasto invariato nel braccio sperimentale. Lo studio TH3RESA ha confermato la buona tollerabilità del medicinale in oggetto.

La qualità delle evidenze per l'utilizzo di TDM-1 in seconda e terza linea risulta essere alta, in quanto i dati provengono da due studi clinici randomizzati senza particolari limiti metodologici; in prima linea di grado moderato in quanto questa tipologia di pazienti rappresentava una minoranza della popolazione arruolata nello studio EMILIA (12% dei pazienti).

Il costo della terapia con TDM-1 varia a seconda della linea di trattamento, a causa della diversa durata della terapia. Il farmaco, considerando gli accordi negoziali, ha un costo stimabile tra 32.000 e 63.000 € a paziente, che risulta essere superiore alle alternative disponibili come indicato dalle Tabelle 1-2.

**Tabella 1. Costo terapia per pazienti in trattamento con TDM1 in seconda/terza linea**

Regime terapeutico	Schedula §	Costo farmaco per ciclo di terapia*	Durata terapia	Costo totale farmaco al netto di sconti*	Costo totale SANITARIO al netto di sconti * <sup>Ω</sup>
TDM-1	3,6 mg/kg ogni 21 gg	€ 5.240 (drug-day)	9,4 mesi (14 cicli)	€ 58.690 <sup>#</sup> (drug-day)	<b>€ 62.944</b> (drug-day)
II linea: trastuzumab + capecitabina.	trastuzumab 8 mg/kg (carico) + 6 mg/kg mantenimento + capecitabina 2.000 mg/m2/die nei gg 1-14 in un ciclo di 21 gg	€ 2.185 (primo ciclo) € 1.645 (successivi)	8,2 mesi (12 cicli)	€ 20.283 (drug-day)	€ 24.399 (drug-day)
III linea: lapatinib+ capecitabina	lapatinib 1.250 mg/die + capecitabina 2.000 mg/m2/die nei gg 1-14 in un ciclo di 21 gg	€1.890	1,2 mesi (2 cicli)	€3.780	€3.780
Totale IIa linea e IIIa linea					<b>€ 28.178</b>
II linea: lapatinib + capecitabina	lapatinib 1.250 mg/die + capecitabina 2.000 mg/m2/die nei gg 1-14 in un ciclo di 21 gg	€1.890	6,4 mesi (9 cicli)	€ 12.816**	€ 12.816
III linea: trastuzumab + vinorelbina	trastuzumab 8 mg/kg (carico) + 6 mg/kg mantenimento + vinorelbina 30 mg/m2 nei gg 1 e 8 in un ciclo di 21 gg	€ 2331 (primo ciclo) € 1792 (successivi)	3,0 mesi (5 cicli)	€ 9497 (drug-day)	€ 11.212 (drug-day)
Totale IIa linea e IIIa linea					<b>€ 24.028</b>

§ Si considera un peso corporeo di 65 kg e una superficie corporea di 1,7 m2.

\* Costo incluso di IVA 10%;<sup>Ω</sup> Ove presenti, sono stati considerati i costi di somministrazione, pari a € 343 ogni somministrazione.

# TDM-1 ha un payment by results del 100% nei pazienti che falliscono o interrompono la terapia nei primi 4 mesi

\*\* Lapatinib ha un payment by results del 100% nei pazienti che falliscono o interrompono la terapia nei primi 3 mesi.#

**Tabella 2. Costo terapia per pazienti in ripresa di malattia durante o entro 6 mesi dal termine del trattamento adiuvante e che ricevono TDM1 in prima linea**

Regime terapeutico	Schedula §	Costo farmaco per ciclo di terapia*	Durata terapia	Costo totale farmaco al netto di sconti*	Costo totale SANITARIO al netto di sconti * <sup>Ω</sup>
TDM-1	3,6 mg/kg ogni 21 gg	€ 5.240 (drug-day)	4-5 mesi (7 cicli)	€ 29.345 <sup>#</sup> (drug-day)	<b>€ 31.678</b> (drug-day)
Lapatinib + capecitabina	lapatinib 1.250 mg/die + capecitabina 2.000mg/m <sup>2</sup> /die nei gg 1-14 in un ciclo di 21 gg	€ 1890	4-5 mesi (7 cicli)	€ 9.968**	<b>€ 9.968</b>

§ Si considera un peso corporeo di 65 kg e una superficie corporea di 1,7 m<sup>2</sup>.

\* Costo incluso di IVA 10%; <sup>Ω</sup> Ove presenti, sono stati considerati i costi di somministrazione, pari a € 343 ogni somministrazione.

# TDM-1 ha un payment by results del 100% nei pazienti che falliscono o interrompono la terapia nei primi 4 mesi

\*\* Lapatinib ha un payment by results del 100% nei pazienti che falliscono o interrompono la terapia nei primi 3 mesi.

## BIBLIOGRAFIA

- AIOM – AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2013.
- Linee guida AIOM. Neoplasie della mammella. Edizione 2013 (aggiornamento a luglio 2013).
- Sant M. et al.; EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. Ann Oncol. 2003;14 Suppl 5:v61-118.
- O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. Oncologist.2005; 10 Suppl 3:20-9.
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Kadcyła®.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. Versione 3.2014.
- Verma S. et al.; Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2012; 367:1783-1791.
- Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncology 2014;15(7):689
- Sendur MA et al.; Review: Cardiotoxicity of novel HER2-targeted therapies. Current Medical Research & Opinion; 2013; 29 (8):1015-24.
- Sabatini S. et al.; Tossicità dei nuovi farmaci nel tumore della mammella: everolimus, pertuzumab e ado-trastuzumab emtansine. CASCO – Primavera 2014.
- www.has-sante.fr Avis 19 Marzo 2014.
- www.nice.org.uk Breast cancer (HER2 positive, unresectable) – Trastuzumab emtansine (after Trastuzumab & taxane): final appraisal determination. Agosto 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.