



Regione del Veneto  
Area Sanità e Sociale

***RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED***

**NAB™ PACLITAXEL - ABRAXANE®**

**Indicazione in esame:**

in associazione con gemcitabina è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico del pancreas.

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

**Raccomandazione n. 14**

data di redazione: maggio 2015

Documento approvato nella seduta del 18 giugno 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	ABRAXANE®
Principio Attivo	Nab™ paclitaxel
Ditta Produttrice	Celgene Srl
ATC	L01CD01
Formulazione	Polvere per sospensione per infusione
Dosaggio	1 fl 100 mg
Categoria Terapeutica	Antineoplastici- alcaloidi da piante ed altri prodotti naturali
Indicazioni oggetto di valutazione	ABRAXANE® in associazione con gemcitabina è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico del pancreas.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe H Innovazione terapeutica importante. Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up e applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, all'indirizzo: <a href="https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/">https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/</a> .
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).
Prezzo SSR	1 fl 100 mg = € 237.65*
Ulteriori condizioni negoziali	Payment by results per i pazienti che interrompono il trattamento entro il secondo ciclo di terapia (incluso).
Registro AIFA	SI Il paziente è eleggibile al trattamento con nab-paclitaxel se: <ul style="list-style-type: none"> <li>• età ≥ 18 anni;</li> <li>• non ha ricevuto un precedente trattamento neoadiuvante o adiuvante per malattia non metastatica con paclitaxel, nab-paclitaxel o docetaxel;</li> <li>• non ha ricevuto una precedente terapia sistemica per malattia metastatica o localmente avanzata inoperabile;</li> <li>• ha ECOG performance status compreso tra 0 e 2;</li> <li>• non ha una compromissione epatica severa o Child-Pugh C;</li> <li>• il medicinale verrà somministrato in associazione a gemcitabina.</li> </ul>

\*Prezzo massimo di cessione ospedaliera al netto dell'IVA al 10%.

## SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

### Quesito clinico N. 1

Nei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas metastatico è raccomandato il regime di trattamento Gemcitabina + Nab-paclitaxel?

### 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 (14 votanti presenti): 2 Raccomandato, 11 Moderatamente raccomandato, 1 Raccomandato in casi selezionati.

Commento: Le evidenze a supporto dell'impiego di *nab*-paclitaxel per l'indicazione in esame provengono da un unico RCT condotto in aperto. L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS) valutata sulla popolazione ITT (Intention to treat): questo endpoint è stato ritenuto dal Panel importante ed essenziale.

Nell'analisi aggiornata (follow up mediano a 13.9 mesi per il gruppo sperimentale) *nab*-paclitaxel ha mostrato un beneficio incrementale in termini di OS di 2.1 mesi rispetto al controllo (8.7 mesi vs 6.6 mesi; HR=0.72, IC 95%: 0.62-0.83; p<0.001). La terapia combinata ha portato un beneficio significativo anche in relazione agli endpoint secondari (PFS e ORR valutate da una commissione di revisione indipendente). La riduzione del rischio di morte o progressione era maggiore nei pazienti con malattia più avanzata e con le seguenti caratteristiche: scarso performance status, presenza di metastasi epatiche e più di tre sedi metastatiche. L'EMA sottolinea che non è stato dimostrato un beneficio statisticamente significativo nei pazienti di età superiore a 75 anni e con livelli normali di Ca 19-9.

La qualità delle evidenze è stata ritenuta dal Panel di grado moderato per la scelta non completamente adeguata del comparator. La terapia combinata *nab*-paclitaxel+ gemcitabina è stata studiata verso la gemcitabina in monoterapia, che rappresentava il gold standard al momento della progettazione dello studio ma che ora viene utilizzata solo nei pazienti di età >75 anni, comorbidità e scarso performance status.

Nei pazienti con buon performance status (KPS ≥ 80) e di età <75 anni, la terapia ottimale da linee guida è rappresentata dal regime FOLFIRINOX, di efficacia sovrapponibile a *nab*-paclitaxel+gemcitabina. Nello studio principale, il regime FOLFIRINOX ha mostrato un beneficio incrementale di + 4.3 mesi rispetto alla gemcitabina in monoterapia (11.1 mesi vs 6.8 mesi; HR 0.57; 95% IC, 0.45-0.73; p<0.001) a fronte, tuttavia, di un profilo di tossicità decisamente peggiore.

Il Panel segnala problemi di trasferibilità per pazienti con KPS performance status ≥ 70 in quanto rappresentavano una minoranza della popolazione reclutata nello studio clinico (circa 14% del totale).

Il costo di *nab*-paclitaxel è risultato superiore a FOLFIRINOX e nettamente superiore rispetto a gemcitabina in monoterapia.

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

*Nab-paclitaxel* contiene nanoparticelle di paclitaxel legate all'albumina del siero umano: con la somministrazione endovenosa, le nanoparticelle si dissociano rapidamente in complessi solubili delle dimensioni di circa 10 nm. La presenza dell'albumina favorisce il trasporto di paclitaxel attraverso le cellule endoteliali, determinandone un maggiore accumulo nella zona tumorale grazie a una proteina legante l'albumina (Secreted protein acidic rich in cysteine, SPARC). Il paclitaxel favorisce l'aggregazione dei microtubuli dai dimeri della tubulina e li stabilizza impedendone la depolimerizzazione, inibendo in questo modo la normale riorganizzazione del microtubulo, essenziale per l'interfase vitale e per le funzioni mitotiche cellulari. Inoltre, il paclitaxel induce la formazione di anormali aggregazioni o "fasci" di microtubuli durante il ciclo della cellula e di astrosfere multiple di microtubuli durante la mitosi.

La dose raccomandata di *nab-paclitaxel* è di 125 mg/m<sup>2</sup> seguita da una dose di gemcitabina pari a 1.000 mg/m<sup>2</sup>, entrambi somministrati in infusione endovenosa nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni.

L'**efficacia** per l'indicazione oggetto di valutazione è supportata da un RCT in aperto (studio MPACT) condotto su 861 pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico metastatico mai trattati in precedenza per malattia metastatica. Nello studio sono stati inclusi pazienti adulti con Karnofsky Performance Status (KPS) ≥ 70, adeguata funzionalità d'organo, diagnosi di malattia metastatica entro 6 settimane dalla randomizzazione e malattia misurabile secondo i criteri RECIST 1.0. Inoltre, erano eleggibili pazienti che avevano ricevuto fluorouracile o gemcitabina come trattamento adiuvante almeno 6 mesi prima della randomizzazione.

Sono stati, invece, esclusi pazienti con malattia localmente avanzata, pazienti che avevano ricevuto precedente chemioterapia in adiuvante e pazienti con neoplasia delle cellule insulari.

Il 58% circa della popolazione arruolata presentava un buon punteggio KPS performance status (90-100); l'età mediana era di 63 anni; la sede prevalente del tumore era rappresentata dalla testa (43%) seguita da corpo (31%) e coda (25%). La maggior parte delle metastasi erano localizzate a livello epatico (84% del totale) e il 17% dei pazienti aveva uno stent biliare.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere *nab-paclitaxel* (125 mg/m<sup>2</sup> ev) seguito da gemcitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> ev) somministrati nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 4 settimane oppure gemcitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> ev) ogni settimana per 7 settimane durante il primo ciclo da 8 e dal secondo ciclo in poi nei giorni 1, 8 e 15 ogni 4 settimane, fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. Il protocollo non consentiva ai pazienti del braccio di controllo lo switch al trattamento sperimentale dopo la randomizzazione.

La randomizzazione è stata stratificata in base al performance status (70 - 80 vs 90 - 100), presenza di metastasi epatiche (sì vs no) e provenienza geografica (Nord America vs altro).

L'end-point primario dello studio era la sopravvivenza globale (OS) valutata sulla popolazione ITT (intention to treat); gli end-point secondari comprendevano invece la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e il tasso di risposte obiettive (ORR), valutate da una commissione di revisione indipendente.

Nell'analisi aggiornata dello studio MPACT (follow-up mediano 13.9 mesi) *nab-paclitaxel* ha mostrato un beneficio statisticamente significativo in termini di OS rispetto al controllo: 8.7 mesi vs 6.6 mesi (HR=0.72, IC 95%: 0.62-0.83; p<0.001). La percentuale di sopravvivenza a 1 anno è risultata, rispettivamente, pari al 35% nei pazienti trattati con *nab-paclitaxel* vs 22% nei pazienti trattati con gemcitabina; 10% vs 5% a 2 anni; 4% vs 0% a 3 anni.

Differenze significative sono state riscontrate anche in relazione alla PFS da revisione indipendente: 5.5 mesi nel gruppo sperimentale vs 3.7 mesi nel gruppo trattato con gemcitabina (p<0.001) e all'ORR (23% vs 7%; p<0.001).

La riduzione del rischio di morte o progressione era maggiore nei pazienti con malattia più avanzata e con le seguenti caratteristiche: scarso performance status, presenza di metastasi epatiche e più di tre sedi metastatiche. L'EMA sottolinea che non è stato dimostrato un beneficio statisticamente significativo nei pazienti di età superiore a 75 anni e con livelli normali di Ca 19-9.

Nello studio MPACT non è stata valutata la qualità della vita. È stata, recentemente, pubblicata un'analisi retrospettiva dei dati dei pazienti inclusi nello studio, effettuata utilizzando la metodica Quality-adjusted time

without symptoms or toxicities (Q-TWiST) che consente di valutare un endpoint farmaco-economico di "tempo" combinando il concetto di qualità della vita di un individuo con quello di sopravvivenza. Sono state considerate 3 categorie temporali: il tempo di vita senza sintomi da progressione o grave tossicità; la durata delle tossicità gravi; il tempo alla ricaduta. Il valore medio del Q-TWiST è stato poi calcolato moltiplicando il tempo speso dai pazienti in ognuna delle tre categorie temporali con una correzione per utilità. I pazienti che hanno ricevuto la terapia combinata hanno riportato una miglior qualità della vita misurata con Q-TWiST (+1.7 mesi 95% IC 0.8-2.7) rispetto a quelli del braccio di controllo, mostrando un tempo di buona qualità della vita significativamente maggiore (8.2 mesi vs 6.5 mesi).

**Tollerabilità.** Gli eventi avversi di grado di gravità  $\geq 3$  correlati al trattamento sono stati riscontrati più frequentemente nel gruppo trattato con *nab*-paclitaxel rispetto al gruppo di controllo (89% vs 75% rispettivamente).

Gli eventi avversi di grado di gravità  $\geq 3$  più comuni con *nab*-paclitaxel rispetto a chemioterapia erano: neutropenia (38% nel gruppo sperimentale vs 27% nel gruppo di controllo), leucopenia (31% vs 16%), fatigue (17% vs 7%) e neuropatia periferica (17% vs 1%). Il tasso d'interruzione del trattamento con *nab*-paclitaxel a causa di neuropatia periferica (di tutti i gradi di gravità) è stato pari a 8%. È opportuno sottolineare che il tempo mediano per il miglioramento della neuropatia periferica dal grado di gravità 3 al grado di gravità 1 o risoluzione dell'evento avverso era di 29 giorni.

La percentuale di decessi per eventi avversi seri era uguale nei due bracci di trattamento (4%). Infine, è stata osservata una maggiore incidenza di eventi avversi nei pazienti over 75 (75%) rispetto ai pazienti di età inferiore (48%).

La scheda registrazione paziente AIFA riporta che nei pazienti molto anziani (>75 anni) trattati con *nab*-paclitaxel e gemcitabina, si è registrata una maggiore incidenza di reazioni avverse serie e di reazioni avverse che hanno comportato la sospensione del trattamento, tra cui tossicità ematologica, neuropatia periferica, diminuzione dell'appetito e disidratazione. Nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico di età uguale o superiore a 75 anni, è necessario valutare attentamente la capacità di tollerare *nab*-paclitaxel in associazione con gemcitabina, tenendo conto in particolare del performance status, delle co-morbilità e del maggiore rischio di infezioni.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto riporta che i pazienti in trattamento con *nab*-paclitaxel dovranno essere sottoposti ad attento monitoraggio al fine di rilevare l'insorgenza di eventi cardiaci. Infatti sono state riportate rare segnalazioni di insufficienza cardiaca congestizia e disfunzione ventricolare sinistra, sebbene la maggior parte dei soggetti era stata esposta in precedenza a medicinali cardiotossici, come le antracicline, o aveva cardiopatie pregresse.

Per quanto riguarda la **qualità delle evidenze**, si segnala un problema di trasferibilità dei risultati ottenuti nello studio registrativo nella pratica clinica. La terapia combinata *nab*-paclitaxel+ gemcitabina è stata studiata verso la gemcitabina in monoterapia, che rappresentava il gold standard al momento della progettazione dello studio ma che ora viene utilizzata solo nei pazienti di età >75 anni, comorbilità e scarso performance status. Nei pazienti con buon performance status (KPS  $\geq 80$ ) la terapia ottimale da linee guida è rappresentata dal regime FOLFIRINOX, di efficacia sovrapponibile ma tossicità decisamente maggiore. Vi sono problemi di trasferibilità per pazienti con KPS performance status  $\geq 70$  in quanto rappresentavano una minoranza della popolazione reclutata nello studio clinico (circa 14% del totale).

Il **costo** di una terapia con *nab*-paclitaxel+gemcitabina, considerando come durata del trattamento la mediana di trattamento da studio registrativo, è di circa €12.000. La ditta ha contrattato con AIFA un meccanismo di condivisione del rischio, che prevede un payment by result del 100% per i pazienti non responder al secondo ciclo (incluso). Sulla base della percentuale di pazienti non responder a 3 mesi entro il secondo ciclo (10.6%), il costo della terapia con *nab*-paclitaxel e gemcitabina è pari a circa € 10.800 ed è, quindi, superiore rispetto alle alternative terapeutiche disponibili, FOLFIRINOX e gemcitabina (**Tabella 1**).

**Tabella 1. Costo di regimi alternativi in pazienti adulti affetti da adenocarcinoma del pancreas metastatico.**

Regime terapeutico	Schedula §	Costo ciclo di terapia*°	Durata trattamento	Costo totale*	Costo totale al netto di sconti *°
Nab paclitaxel + gemcitabina	125 mg/m <sup>2</sup> nei giorni 1, 8 e 15 ogni 28 giorni	€ 2.840	3.9 mesi (4 cicli)	€ 12.000	€ 10.800 <sup>#</sup>
	1.000 mg/m <sup>2</sup> nei giorni 1, 8 e 15 ogni 28 giorni				
FOLFIRINOX	Acido Folinico 400 mg/m <sup>2</sup>	€ 918	4.6 mesi (10 cicli)	€ 9.200	€ 9.200
	5-fluoro uracile 400+2400 mg/m <sup>2</sup>				
	Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup>				
	Oxaliplatino 85mg/m <sup>2</sup> ogni due settimane				
Gemcitabina	1000 mg/m <sup>2</sup> per 7 settimane ogni 8 il 1° ciclo, poi per 3 settimane ogni 4 dal successivo	€ 2.506	2.8 mesi (1° ciclo da 8 settimane + 1 ciclo da 4 settimane)	€ 3.600	€ 3.600
		€ 1.074			

§ Si considera una superficie corporea di 1,8 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. #Payment by results per pazienti non responder entro il secondo ciclo incluso.

## BIBLIOGRAFIA

- Determina Gazzetta Ufficiale n. 57 del 26 gennaio 2015
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto ABRAXANE®
- Assesment Report ABRAXANE, Procedure No. EMEA/H/C/000778/II/0055 [www.ema.eu](http://www.ema.eu)
- Linee Guida AIOM. Carcinoma del pancreas esocrino. Edizione 2014
- Von Hoff et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *The New England Journal of Medicine* 2013; 369:1691-1703
- Goldstein et al. Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer: Long-Term Survival From a Phase III Trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2015, Vol. 107, No. 2; 1–10
- Taberner et al. Prognostic Factors of Survival in a Randomized Phase III Trial (MPACT) of Weekly nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Versus Gemcitabine Alone in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. *The Oncologist* 2015; 20:1–8
- Reni et al. Quality-adjusted survival with combination nab-paclitaxel + gemcitabine vs gemcitabine alone in metastatic pancreatic cancer: a Q-TWiST analysis. *Journal of Medical Economics* 2014, 1–9
- [www.has-france.fr](http://www.has-france.fr). Avis 15 ottobre 2014
- [www.scottishmedicines.org.uk](http://www.scottishmedicines.org.uk) SMC (968/14)
- [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) (accesso maggio 2015)
- Conroy et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2011;364:1817-25
- I numeri del cancro in Italia 2014, a cura di AIRTUM e AIOM

## 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.