



Regione del Veneto  
Area Sanità e Sociale

***RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED***

**RADIUM 223 DICLORURO - XOFIGO®**

**Indicazione in esame:**

è indicato per il trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note.

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

**Raccomandazione n. 15**

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	XOFIGO®
Principio Attivo	Radium 223 dicloruro
Ditta Produttrice	Bayer spa
ATC	V10XX03
Formulazione	Soluzione iniettabile
Dosaggio	1 fl 6 ml
Categoria Terapeutica	Radiofarmaci terapeutici vari
Indicazioni oggetto di valutazione	XOFIGO® è indicato per il trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe 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 - all'indirizzo <a href="https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/">https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/</a> che costituiscono parte integrante della presente determinazione. Innovazione terapeutica potenziale.
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili (OSP).
Nota	Radium 223 dicloruro è un radio farmaco alfa – emettitore. Il D.lgs 187/2000 (punto 7 della parte II- Ottimizzazione – dell'Allegato 1) prevede che ogni terapia radio metabolica, ad eccezione dei casi previsti al punto 6, debba essere effettuata in regime di ricovero protetto, con raccolta delle deiezioni dei pazienti. Con nota del 16/02/2015 il Ministero della Salute ha chiarito che, nelle more di un aggiornamento del D.lgs 187/2000 nel quadro delle già avviate attività di recepimento della Direttiva 59/2013/Euratom con termine dentro il 6 febbraio 2018, finalizzato all'inclusione degli alfa-emettitori tra le esenzioni dell'obbligo del regime di ricovero, il medicinale deve essere somministrato in regime di day hospital.
Prezzo SSR	1 fl 6 ml = € 2.800,00*
Registro AIFA	Sì. Il paziente è eleggibile al trattamento con radio-223 dicloruro se: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il livello di testosterone sierico è &lt; 50 ng/dl;</li> <li>• Ha una recidiva di tipo M1;</li> <li>• Ha come sedi di malattia ossa e loggia prostatica;</li> <li>• Non è asintomatico (punteggio 0-1 secondo Brief Pain Inventory – Short Form);</li> <li>• Non è stato precedentemente trattato con radio-223 dicloruro;</li> <li>• Non ha metastasi viscerali;</li> <li>• La chemioterapia non è clinicamente indicata;</li> <li>• Durante il trattamento non riceverà una terapia concomitante con chemioterapia antineoplastica, abiraterone ed enzalutamide;</li> <li>• Ha ECOG performance status ≤ 3.</li> </ul>

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

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

Radium 223 dicloruro è indicato per il trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, pretrattati con docetaxel, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note?

**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*

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 radium-223 per l'indicazione in esame provengono da un unico RCT in doppio cieco controllato con placebo (studio ALSYMPCA). L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS): questo endpoint è stato ritenuto dal Panel importante ed essenziale.

Alla prima analisi ad interim, l'OS è risultata di 14 mesi nel braccio trattato con radium-223 vs 11.2 mesi nel braccio di controllo (HR=0.70, p=0.002). Sulla base di questi dati positivi, una commissione indipendente ha consentito la conclusione del trial, permettendo il cross over dal braccio placebo al braccio sperimentale. Nell'analisi aggiornata (follow-up pianificato 3 anni) è stato riscontrato un aumento dell'OS pari a 3.6 mesi rispetto al controllo: 14.9 mesi vs 11.3 mesi (HR=0.70, IC 95%: 0.58-0.83; p<0.001). Nell'analisi per sottogruppi il beneficio incrementale per i pazienti pretrattati con docetaxel (57% della popolazione arruolata) è stato di 3.1 mesi (14.4 mesi vs 11.3 mesi; HR=0,71, IC 95%: 0.56-0.89). Differenze significative sono state riscontrate anche in relazione agli endpoint secondari, tra cui la comparsa del primo evento scheletrico sintomatico: 15.6 mesi nel gruppo sperimentale vs 9.8 mesi nel gruppo trattato con placebo (p<0.001).

Relativamente alla qualità delle evidenze, le principali criticità riscontrate sono la scelta non adeguata del comparator (esistono trattamenti di seconda linea più efficaci rispetto al placebo) e l'eterogeneità della popolazione inclusa nello studio (sono stati arruolati sia i pazienti che non avevano ricevuto chemioterapia sia i pazienti già trattati). Inoltre, la prematura interruzione del trial dopo la prima analisi ad interim comporta il rischio di sovrastima del beneficio in OS. Si segnalano, infine, problemi di trasferibilità per pazienti con ECOG performance status  $\geq 2$  in quanto rappresentavano una minoranza della popolazione reclutata nello studio clinico (circa 10% del totale).

Il costo della terapia farmacologica con radium-223 confrontato con le alternative terapeutiche attualmente disponibili per la seconda linea è sovrapponibile rispetto ad abiraterone (orale) e cabazitaxel (infusione) e di poco inferiore rispetto a enzalutamide (orale); va comunque tenuto presente che il medicinale va somministrato in regime di day hospital per cui va considerato il DRG.

**Quesito clinico N. 2**

Radium 223 dicloruro è indicato per il trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, non pretrattati con docetaxel, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note?

**Raccomandazione: RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI**

Raccomandazione formulata sulla base di:

***rapporto benefici/rischi:*** favorevole

***evidenze considerate di qualità:*** bassa/moderata

***alternative terapeutiche:*** disponibili

***costo rispetto alle alternative:*** superiore a docetaxel

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

***Commento:*** Le evidenze a supporto dell'impiego di radium-223 per l'indicazione in esame provengono dallo studio ALSYMPCA precedentemente descritto. I pazienti non pretrattati con docetaxel erano meno rappresentati rispetto a quelli di seconda linea e costituivano il 43% della popolazione arruolata; in questo sottogruppo il beneficio incrementale è stato di 4.6 mesi (16.1 mesi vs 11.5 mesi; HR=0,74, IC 95%: 0.56-0.99).

Relativamente alla qualità delle evidenze, le principali criticità riscontrate sono la scelta non adeguata del comparator (esistono trattamenti di prima linea più efficaci rispetto al placebo) e l'eterogeneità della popolazione inclusa nello studio (sono stati inclusi sia i pazienti che non avevano ricevuto chemioterapia sia i pazienti già trattati). Inoltre, la prematura interruzione del trial dopo la prima analisi ad interim comporta il rischio di sovrastima del beneficio in OS. Si segnalano, infine, problemi di trasferibilità per pazienti con ECOG performance status  $\geq 2$  in quanto rappresentavano una minoranza della popolazione reclutata nello studio clinico (circa 10% del totale).

Il costo della terapia con radium-223 è nettamente superiore a docetaxel e inferiore ad abiraterone (che comunque va riservato a pazienti asintomatici o pauci sintomatici). Il Panel evidenzia che è molto difficile individuare con certezza la popolazione che, seppur metastatica, non necessita di chemioterapia.

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

Radium-223 (sotto forma di radium-223 dicloruro) è un radio farmaco che mima il calcio e si lega selettivamente all'osso, in particolare alle aree interessate da metastasi ossee, tramite la formazione di complessi con il minerale osseo idrossiapatite. L'elevato trasferimento lineare di energia da parte degli emettitori alfa (80 keV/micrometro) induce un'alta frequenza di rotture della doppia elica del DNA delle cellule tumorali adiacenti, con conseguente potente effetto citotossico. Il raggio d'azione delle particelle alfa emesse dal radium-223 è inferiore a 100 micrometri (meno di 10 diametri cellulari) il che riduce al minimo il danno ai tessuti normali circostanti.

Il regime posologico consiste in un'attività di 50 kBq per kg di peso corporeo, somministrato a intervalli di 4 settimane per 6 iniezioni.

L'**efficacia** di radium-223 per l'indicazione oggetto di valutazione è supportata da un RCT di fase III in doppio cieco (studio ALSYMPCA) condotto su 921 pazienti affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione con metastasi ossee sintomatiche.

Nello studio sono stati inclusi pazienti adulti con ECOG performance status compreso tra 0 e 2, con livello di PSA  $\geq 5$  ng, precedentemente trattati con docetaxel oppure non candidati a riceverlo oppure che avevano rifiutato il trattamento, aspettativa di vita di almeno 6 mesi e adeguata funzionalità d'organo. Inoltre i pazienti dovevano regolarmente aver assunto analgesici o radioterapia per dolore osseo associato a cancro nelle precedenti 12 settimane. Sono stati, invece, esclusi pazienti con metastasi viscerali note o linfadenopatia maligna con dimensioni maggiori di 3 cm e che abbiano ricevuto chemioterapia nelle precedenti 4 settimane, radioterapia esterna nelle precedenti 24 settimane e compressione stabilita o imminente del midollo spinale.

I pazienti inclusi nello studio presentavano un'età mediana di 71 anni; la maggior parte di essi presentava un punteggio ECOG performance status 0-1 (87% della popolazione arruolata) ed era stata precedentemente trattata con docetaxel (57%). Per quanto riguarda la sintomatologia, il 42% dei pazienti del braccio radium-223 e il 45% dei pazienti del braccio di controllo presentava dolore di grado 1 sulla scala OMS (asintomatici o lievemente sintomatici) mentre il 57% del braccio sperimentale e il 54% del braccio di controllo presentava dolore di grado 2-3 secondo la scala OMS. Per quanto riguarda l'estensione della malattia a livello osseo, il 16% nel gruppo radium-223 e il 12% nel gruppo di controllo presentavano meno di 6 metastasi, il 43% e il 48% tra 6 e 20 metastasi e il 32% e il 30% più di 20 metastasi.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere una volta ogni 4 settimane 6 iniezioni di radium-223 (50 kBq/Kg) oppure placebo. Entrambi i bracci ricevevano la *best standard of care* (radioterapia locale o trattamento con glucocorticoidi, antiandrogeni, ketoconazolo, estrogeni o estramustina).

La randomizzazione è stata stratificata in base a una precedente terapia con docetaxel (sì vs no), livelli basali di fosfatasi alcalina ( $<220$  U/l vs  $\geq 220$  U/l) e uso concomitante di bifosfonati (sì vs no).

L'end-point primario dello studio era la sopravvivenza globale (OS); gli end-point secondari comprendevano il tempo alla comparsa del primo evento scheletrico sintomatico (definito come il tempo al primo impiego di radioterapia esterna per trattare sintomi scheletrici, nuove fratture ossee sintomatiche, compressione del midollo spinale o intervento chirurgico ortopedico correlato al tumore), tempo alla progressione dei valori di fosfatasi alcalina, tempo all'aumento dei livelli di PSA, la qualità della vita e la sicurezza.

Alla prima analisi ad interim, l'OS è risultata di 14 mesi nel braccio di pazienti trattati con radium-223 vs 11.2 mesi nel braccio di controllo (HR=0.70, IC 95%: 0.55-0.88; p=0.002). Sulla base di questi dati positivi, una commissione indipendente ha consentito la conclusione del trial, permettendo il cross over dal braccio placebo al braccio sperimentale. Nell'analisi aggiornata (follow-up pianificato 3 anni) è stato riscontrato un aumento dell'OS pari a 3.6 mesi rispetto al controllo: 14.9 mesi vs 11.3 mesi (HR=0.70, IC 95%: 0.58-0.83; p<0.001).

Differenze significative sono state riscontrate anche in relazione agli endpoint secondari, in particolare:

- la comparsa del primo evento scheletrico sintomatico: 15.6 mesi nel gruppo sperimentale vs 9.8 mesi nel gruppo trattato con placebo (p<0.001).
- il tempo alla progressione dei valori di fosfatasi alcalina: 7.4 mesi vs 3.8 mesi (p<0.001).
- il tempo all'aumento dei livelli di PSA: 3.6 mesi vs 3.4 mesi (p<0.001).

Nello studio ALSYMPCA la qualità della vita è stata misurata tramite la scala di valutazione Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate FACT-P, specifica per il carcinoma della prostata. Il 25% dei pazienti trattati con radium-223 ha avuto un miglioramento della qualità della vita rispetto al 16% dei pazienti trattati con placebo. Il punteggio FACT-P dal basale alla sedicesima settimana ha favorito il braccio sperimentale rispetto al braccio di controllo (-2.7 vs -6.8; p=0.006).

**Tollerabilità.** Gli eventi avversi correlati al trattamento di grado di gravità  $\geq 3$  sono stati riscontrati più frequentemente nel gruppo di controllo rispetto al gruppo che ha ricevuto il trattamento sperimentale (62% vs 56% rispettivamente); analogamente il tasso di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è risultato superiore nel braccio di controllo (21% vs 16%). Gli eventi avversi di grado di gravità  $\geq 3$  più comuni erano: anemia (13% nel gruppo sperimentale vs 13% nel gruppo di controllo), neutropenia (3% vs 1%), trombocitopenia (6.3% vs 2%), dolore osseo (21% vs 26%), diarrea (2% vs 2%), nausea (2% vs 2%), vomito (2% vs 2%). Nel trattamento sperimentale, si è verificato un unico evento avverso di grado di gravità uguale a 5 (un caso di trombocitopenia) che però non ha determinato il decesso del paziente.

Relativamente alla **qualità delle evidenze**, le principali criticità riscontrate sono la scelta non adeguata del comparator (esistono trattamenti di prima e seconda linea più efficaci rispetto al placebo) e l'eterogeneità della popolazione inclusa nello studio, in quanto sono stati arruolati sia i pazienti che non avevano ricevuto chemioterapia sia i pazienti già trattati. Inoltre, la prematura interruzione del trial dopo la prima analisi ad interim comporta il rischio di sovrastima del beneficio in OS. Si segnalano problemi di trasferibilità per pazienti con ECOG performance status  $\geq 2$  in quanto rappresentavano una minoranza della popolazione reclutata nello studio clinico (circa 10% del totale).

**Costi:** la dose raccomandata di radium 223 consiste in un'attività di 50 kBq per kg di peso corporeo, somministrata ad intervalli di 4 settimane per 6 iniezioni. Il costo della terapia, calcolato considerando come durata del trattamento la mediana di trattamento da studio registrativo, è di € 16.800; la ditta non ha contrattato con AIFA alcun meccanismo di condivisione del rischio. Tale costo:

- in prima linea, è nettamente superiore a docetaxel (infusione) e inferiore ad abiraterone (orale) (**Tabella 1**).
- in seconda linea, è sovrapponibile rispetto ad abiraterone (orale) e cabazitaxel (infusione) e di poco inferiore rispetto a enzalutamide (orale) (**Tabella 2**); va comunque tenuto presente che il medicinale va somministrato in regime di day hospital.

**Tabella 1. Costo di regimi alternativi in pazienti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, non pretrattati con docetaxel, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note.**

Regime terapeutico	Schedula §	Costo ciclo °	Durata trattamento	Costo totale °	Costo totale al netto di sconti °*
Radium-223 dicloruro	50 kBq/kg ogni 4 settimane per 6 iniezioni	€ 2.800	6 iniezioni (1 ogni 28 giorni)	€ 16.800	€ 16.800
Abiraterone	1000 mg/die os	€ 2.800	13,8 mesi	€ 42.000	€ 33.000
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> ev	€ 360	6,6 mesi	€ 3.600	€ 3.600

§ Si considera una superficie corporea di 1,8 m<sup>2</sup>. °Costo incluso di IVA 10%; ° Ove presenti, sono stati considerati i costi di somministrazione, pari a € 343 ogni somministrazione.

\* Abiraterone: cost sharing pari al 40% per i primi sette mesi di terapia

◊ Radium-223 dicloruro deve essere somministrato in regime di day-hospital per cui deve essere considerato il costo del DRG.

**Tabella 2: Costo di regimi alternativi in pazienti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, pretrattati con docetaxel, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note.**

Regime terapeutico	Schedula §	Costo ciclo <sup>°Ω</sup>	Durata trattamento	Costo totale <sup>°Ω△</sup>	Costo totale al netto di sconti <sup>°Ω*△</sup>
Radium-223 dicloruro	50 kBq/kg ogni 4 settimane per 6 iniezioni	€ 2.800	6 iniezioni (1 ogni 28 giorni)	€ 16.800	€ 16.800
Abiraterone	1000 mg/die os	€ 2.800	8 mesi	€ 24.000	€ 17.000
Enzalutamide	160 mg/die os	€ 2.700	8.3 mesi	€ 24.00	€ 21.500
Cabazitaxel	25 mg/m <sup>2</sup> ogni 21 gg ev	€ 2.700	4.2 mesi	€ 18.000	€ 18.000

§ Si considera una superficie corporea di 1,8 m<sup>2</sup>. °Costo incluso di IVA 10% Ω Ove presenti, sono stati considerati i costi di somministrazione, pari a € 343 ogni somministrazione.

\* Enzalutamide: cost-sharing pari al 30% per le prime 3 confezioni di farmaco; Abiraterone: payment by result per i pazienti che interrompono il trattamento per tossicità o non risposta a quattro mesi.

△ Radium-223 dicloruro deve essere somministrato in regime di day-hospital per cui deve essere considerato il costo del DRG.

## BIBLIOGRAFIA

- Gazzetta Ufficiale n. 121 del 27/05/2015
- Nota del Ministero della Salute Prot. 0007660-P-16/02/2015
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto XOFIGO®
- Assessment Report XOFIGO, Procedure No. EMEA/H/C/002653/0000 [www.ema.eu](http://www.ema.eu)
- Linee guida AIOM. Carcinoma della prostata. Edizione 2014
- Parker et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. The New England Journal of Medicine 2013; 369:213-23
- [www.has-france.fr](http://www.has-france.fr). Avis 2 aprile 2014
- 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.