



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

PERTUZUMAB - PERJETA®

Indicazione in esame:

Pertuzumab (Perjeta®) è indicato in associazione con trastuzumab e docetaxel in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica.

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

Raccomandazione n. 3
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 email: cruf.farmaci@regione.veneto.it

SCHEDA DEL FARMACO

NOME COMMERCIALE	PERJETA®
Principio Attivo	Pertuzumab
Ditta Produttrice	Roche
ATC	L01XC13
Formulazione	Concentrato per soluzione per infusione
Dosaggio	1 fl. da 420 mg
Categoria Terapeutica	Anticorpi monoclonali
Indicazione in Esame	Pertuzumab è indicato in associazione con trastuzumab e docetaxel in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe di rimborsabilità: H. 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 all'indirizzo https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/ .
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture a esso assimilabili (OSP).
Prezzo SSR*	€ 2.741,63*
Ulteriori condizioni negoziali	La ditta ha contrattato un rimborso aggiuntivo, attraverso nota di credito, di Herceptin® se associato a pertuzumab; per un paziente di 65kg questo è pari a €1.000 per il primo ciclo e €30 per i successivi.
Registro AIFA	SI. Il paziente è eleggibile al trattamento se: <ul style="list-style-type: none"> • età ≥ 18 anni, • HER2 positivo con un risultato analisi immunoistochimica di 3+, risultato ibridazione in situ HER2 (ISH) positivo. • non ha fatto precedente trattamento (terapia antiHER-2 o chemioterapia) per malattia stato avanzato. Il medicinale deve essere somministrato in combinazione con Herceptin® e docetaxel in schedula trisettimanale (con paclitaxel schema settimanale in caso di controindicazione assoluta a docetaxel).

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

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

Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo, in ripresa di malattia durante trattamento adiuvante o entro un anno dal trattamento adiuvante, è indicato il trattamento di 1° linea con Pertuzumab in aggiunta a Trastuzumab e Taxano?

Raccomandazione NON RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: non valutabile

evidenze considerate di qualità: molto bassa

alternative terapeutiche: disponibili

costo rispetto alle alternative: superiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo inferiore al 10% dei pazienti candidabili alla terapia.

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

Commento: per questo quesito non ci sono evidenze in quanto tali pazienti non sono state inclusi nello studio registrativo.

Quesito clinico N. 2

Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo, in ripresa di malattia dopo 1 anno dal termine di Trastuzumab adiuvante, è indicato il trattamento di 1° linea con Pertuzumab in aggiunta a Trastuzumab e Taxano?

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 40% dei pazienti candidabili alla terapia.

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

Commento: nella pratica clinica la quasi totalità dei pazienti con carcinoma mammario HER 2 positivo riceve trastuzumab come trattamento adiuvante e, per questa tipologia di pazienti, le alternative disponibili (trastuzumab+taxani, lapatinib+capecitabina) sono meno soddisfacenti. Nello studio registrativo, in questo sottogruppo, il rapporto beneficio/rischio è risultato favorevole: nell'analisi post hoc è stata riscontrata una PFS di 16.9 mesi per le pazienti del braccio sperimentale vs 10.4 mesi per le pazienti del braccio di controllo (HR= 0.62, p=0.08). La qualità delle evidenze è stata ritenuta di grado moderato in quanto questa tipologia di pazienti rappresentava una minoranza della popolazione arruolata (il 12% dei pazienti del braccio con pertuzumab e il 10% dei pazienti del braccio di controllo).

Quesito clinico N. 3

Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo, non trattate con Trastuzumab in adiuvante oppure metastatico alla diagnosi, è indicato il trattamento di 1° linea con Pertuzumab in aggiunta a Trastuzumab e Taxano?

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: questa tipologia di pazienti rappresenta la maggior parte della popolazione arruolata nonostante, allo stato attuale, la percentuale di pazienti che nella pratica clinica non riceve trastuzumab in adiuvante sia veramente bassa. Per tale sottogruppo, le alternative disponibili (trastuzumab+taxani) sono meno soddisfacenti e, nello studio registrativo, il rapporto beneficio/rischio è risultato molto favorevole. Per questo scenario, la qualità delle evidenze è stata ritenuta di grado alto in quanto proviene da uno studio metodologicamente ben fatto.

Quesito clinico N. 4

Nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo in assenza di malattia viscerale, è indicato il trattamento di 1° linea con Pertuzumab in aggiunta a Trastuzumab e Taxano?

Raccomandazione NON RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: incerto

evidenze considerate di qualità: moderata

alternative terapeutiche: disponibili

costo rispetto alle alternative: superiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo inferiore al 10% dei pazienti candidabili alla terapia.

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

Commento: In questo sottogruppo, da una analisi post-hoc non sono state riscontrate differenze staticamente significative in termini di PFS tra i due bracci di trattamento (20.8 vs 17.3 mesi; HR = 0.96, p=ns) e nell'analisi di follow up a 30 mesi, è stato riscontrato un trend a favore del controllo in termini di OS. Per questa tipologia di pazienti sono comunque, disponibili delle alternative (trastuzumab+taxani, lapatinib+capecitabina) di costo inferiore. La qualità delle evidenze è stata ritenuta di grado moderato in quanto questa tipologia di pazienti rappresentava una minoranza della popolazione arruolata (22%).

SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

Pertuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante che, legandosi a un epitopo differente da quello riconosciuto dal trastuzumab sulla porzione extracellulare di HER2, ne inibisce la dimerizzazione con altri membri della famiglia HER.

L'approvazione di pertuzumab si è basata sui risultati di un unico RCT sponsorizzato di fase III, multicentrico e in doppio cieco (studio CLEOPATRA) condotto su 808 pazienti affetti da carcinoma mammario HER2 positivo non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattato in precedenza con chemioterapia o con farmaci biologici per la fase metastatica.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere trastuzumab (dose di carico di 8 mg/kg, seguita da dosaggio di mantenimento di 6 mg/kg ogni 3 settimane), docetaxel (dose iniziale di 75 mg/m² ogni 3 settimane, che poteva essere diminuita a 55 mg/m² o aumentata a 100 mg/m²) e pertuzumab (dose di carico di 840 mg seguiti da 420 mg ogni 3 settimane) oppure trastuzumab + docetaxel + placebo.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata da revisori indipendenti e definita come il periodo intercorso dalla randomizzazione alla prima evidenza radiografica di progressione di malattia o la morte per tutte le cause entro 18 settimane dopo l'ultima valutazione indipendente. Gli endpoint secondari erano la sopravvivenza globale (OS) e la PFS valutata dallo sperimentatore, il tasso di risposta obiettiva (ORR), la qualità della vita e la sicurezza.

La combinazione di pertuzumab con trastuzumab e docetaxel ha determinato un incremento statisticamente significativo della PFS (18.5 vs 12.4 mesi; HR = 0.62, p<0.001) rispetto alla associazione trastuzumab+ docetaxel. La sopravvivenza globale mediana, determinata alla seconda analisi condotta a 30 mesi di follow up, è stata di 37.6 mesi nel gruppo di controllo mentre non è stata raggiunta nel gruppo trattato con pertuzumab (HR = 0.66, p=0.0008). Il beneficio in OS della combinazione contenente pertuzumab è stato consistente nella maggior parte dei sottogruppi considerati. Infine, va segnalato che il gruppo degli ultra75enni era rappresentato da un numero esiguo di soggetti (n=19), selezionati in fase di arruolamento per l'assenza di malattie cardiovascolari clinicamente significative.

La tollerabilità di pertuzumab è stata, complessivamente, buona. Gli eventi avversi di grado ≥ 3 che si sono verificati con incidenza $\geq 2\%$ nel braccio trattato con pertuzumab erano neutropenia, neutropenia febbrile, diarrea. Dopo la sospensione di docetaxel, la frequenza di tutti gli eventi avversi è diminuita in maniera considerevole e non sono stati segnalati episodi di neutropenia febbrile. Nello specifico, per quanto riguarda la tossicità cardiaca, l'associazione pertuzumab-trastuzumab non ha aumentato gli eventi di tossicità cardiaca, nemmeno nel sottogruppo di pazienti con età ≥ 65 anni. Pertuzumab non è stato studiato in pazienti con fattori di rischio cardiaco clinicamente rilevanti quali ad esempio diminuzioni della LVEF fino a <50% durante la terapia adiuvante precedente con trastuzumab o condizioni che potrebbero compromettere la funzionalità del ventricolo sinistro.

Nello studio CLEOPATRA la qualità della vita è stata valutata utilizzando il questionario FACT-B: lo studio non ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento in termini di qualità della vita misurata con il punteggio composito TOI-PFB.

Lo studio registrativo presenta, complessivamente, una buona qualità metodologica. Per quanto riguarda la tipologia di pazienti in ripresa di malattia durante trattamento adiuvante o entro un anno dal trattamento adiuvante, la qualità delle evidenze è molto bassa in quanto non sono state incluse nello studio registrativo.

Il farmaco pertuzumab deve essere somministrato in aggiunta agli schemi di terapia con trastuzumab più docetaxel. Per il calcolo dei costi è stata considerata come durata di terapia la mediana della PFS da studio clinico. Il costo della terapia di un paziente trattato con pertuzumab per 18 mesi è pari a circa € 113.000 (come indicato nella Tabella 1), nettamente superiore rispetto all'alternativa da studio clinico, trastuzumab + docetaxel, somministrata per 12 mesi. Il maggior costo di pertuzumab viene in parte compensato se i costi vengono calcolati su un orizzonte temporale analogo, pari a quello del trattamento più lungo, ovvero 18 mesi (come indicato nella Tabella 2). In questo caso il costo incrementale è di circa € 64.000 per un paziente che, dopo i 12 mesi, passa dal trattamento con comparator al trattamento con lapatinib e capecitabina e € 35.000 per un paziente che passa al trattamento con TDM-1.

Tabella 1. Costo terapia con pertuzumab

Regime terapeutico	Principio attivo	Schedula§	Costo ciclo*	Durata terapia (N cicli)#	Costo Totale Farmaco*	Costo Sanitario (incluso somministrazione)*‡	Totale costo
pertuzumab + trastuzumab + docetaxel	pertuzumab	1° somm = 840 mg succ. = 420 mg ogni 3 settimane	1° = €6.032 succ = €3.016	18 mesi (26 cicli)	€ 81.426	€ 113.637 (drug-day)	
	trastuzumab	1° somm = 8 mg/kg succ. = 6 mg/kg ogni 3 sett.	1° = €1.158† succ = €868† (drug-day)		€22.862 (drug-day)		
	docetaxel	75 mg/m ² ogni 3 settimane	€17 (drug-day)		€431 (drug-day)		
	Totale				€104.719 (drug-day)		

* Costo incluso di IVA 10% e del possibile spreco di farmaco.

§ Si considera un peso corporeo di 65 kg ed una superficie corporea di 1,7 m². # Durata terapia da studio clinico ‡ I costi di somministrazione vengono riportati solo nel costo totale dello schema = € 343/somministrazione

† La ditta ha contrattato un rimborso addizionale, attraverso nota di credito, di Herceptin® se associato a pertuzumab; per un paziente di 65kg questo è pari a €1.000 per il primo ciclo e €750 per i successivi.

Tabella 2. Costo terapia delle alternative

Regime terapeutico	Schedula§	Costo ciclo*	Durata terapia (N cicli) #	Costo Totale Farmaco*	Costo Totale Sanitario (incluso somministrazione) al netto di eventuali sconti*‡
I linea: trastuzumab + docetaxel	trastuzumab 8 mg/kg (carico) + 6 mg/kg (mantenimento) + docetaxel 75 mg/m ² ogni 3 settimane	1° = €2.175 succ = €1.635 (drug-day)	12 mesi (18 cicli)	€29.965 (drug-day)	€36.139 (drug-day)
II linea: lapatinib + capecitabina	lapatinib 1.250 mg/die capecitabina 2.000 mg/m ² /die nei gg 1-14 in un ciclo di 21 gg	€1.888	6 mesi (9 cicli)	€16.991	€13.639**
Totale Ia linea e IIa linea					€ 49.778
I linea: trastuzumab + docetaxel	trastuzumab 8 mg/kg (carico) + 6 mg/kg (mantenimento) + docetaxel 75 mg/m ² ogni 3 settimane	1° = €2.175 succ = €1.635 (drug-day)	12 mesi (18 cicli)	€29.965 (drug-day)	€36.139 (drug-day)
II linea: TDM-1	3,6 mg/kg	€ 5.240 (drug-day)	6 mesi (9 cicli)	€ 47.160 (drug-day)	€ 40.61† (drug-day)
Totale Ia linea e IIa linea					€ 76.750

* Costo incluso di IVA 10% e del possibile spreco di farmaco.

§ Si considera un peso corporeo di 65 kg e una superficie corporea di 1,7 m²; # Durata terapia da studio clinico.

‡ I costi di somministrazione vengono riportati solo nel costo totale dello schema = € 343/somministrazione.

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

† TDM-1 ha un payment by results del 100% nei pazienti che non rispondono alla terapia o sospendono per tossicità entro il 4° mese.

BIBLIOGRAFIA

- AIOM – AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2013.
- Linee guida AIOM. Neoplasie della mammella. Edizione 2013 (aggiornamento a luglio 2013).
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto Perjeta®
- NCCN Guidelines Breast Cancer – Versione 3.2013
- Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2014.
- Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 109-19.
- Swain MS, Kim S-B, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 461-71.
- Assessment report Perjeta® Procedure No. EMEA/H/C/002547/0000 (ultimo accesso agosto 2014).
- Swain MS, Ewer M, Cortés J, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab, plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *The Oncologist* 2013; 18: 257-64.
- Miles D, Baselga J, Amadori D, et al. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142: 89-99.
- Cortés J, Baselga J, Im YH, et al. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2013;24:2630-5.
- www.scottishmedicines.org SMC No. (897/13) (ultimo accesso agosto 2014).
- HAS www.has-sante.fr Avis 24 Luglio 2013 Perjeta (ultimo accesso agosto 2014).
- Maly JJ, Macrae ER. Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Chemotherapy in the Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Safety, Efficacy, and Progression Free Survival. *Breast Cancer.* 2014;8:81-8.

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.