



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

CRIZOTINIB - XALKORI®

Indicazione in esame:

é indicato per il trattamento di pazienti adulti pretrattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato.

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

Raccomandazione n. 11

data di redazione: marzo 2015

Documento approvato nella seduta del 21 maggio 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

SCHEMA DEL FARMACO

Nome Commerciale	XALKORI®
Principio Attivo	Crizotinib
Ditta Produttrice	Pfizer Italia Srl
ATC	L01XE16
Formulazione	Capsule rigide
Dosaggio	200 mg – 250 mg
Categoria Terapeutica	Altri antineoplastici - Inibitori della proteina chinasi
Indicazioni oggetto di valutazione	XALKORI è indicato per il trattamento di pazienti adulti pretrattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe di rimborsabilità: H. Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN i centri utilizzatori 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, piattaforma web - all'indirizzo https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/ . Innovazione farmacologica potenziale. Il medicinale prima di ottenere la rimborsabilità era inserito, per l'indicazione in esame, nell'Elenco dei medicinali erogabili a carico SSN ai sensi della Legge 648/96.
Classificazione ai fini della fornitura	La prescrizione del farmaco, a carico del Servizio sanitario nazionale, da parte dei centri utilizzatori deve essere effettuata per singolo paziente mediante la compilazione della scheda di prescrizione informatizzata, secondo le indicazioni sul sito http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it
Prezzo SSR	60 cps da 200 mg = € 4.720,00* 60 cps da 250 mg = € 4.720,00*
Ulteriori condizioni negoziali	Payment by results per pazienti non responder a tre mesi.
Registro AIFA	SI Il paziente è eleggibile al trattamento con crizotinib se: <ul style="list-style-type: none"> • età ≥ 18 anni; • è stato determinato il riarrangiamento del gene ALK, mediante uno dei seguenti tipi di analisi: <ul style="list-style-type: none"> - FISH o analisi immunoistochimica (ICH): una delle due analisi è obbligatoria. - RT-PCR (blocca se è l'unica analisi effettuata); • l'analisi immunoistochimica effettuata con metodo: <ul style="list-style-type: none"> - Novocastra, Dako: ha dato risultato pari a 3+; in caso di risultato uguale a 1+ o 2+ si rende obbligatoria la conferma mediante analisi FISH; - Ventana: ha dato risultato positivo; • il risultato dell'analisi FISH è positivo; • non ha ricevuto un precedente trattamento neoadiuvante o adiuvante per malattia non metastatica con crizotinib o altro inibitore di tirosinchinasi di ALK; • ha ricevuto almeno una precedente linea di terapia sistemica per malattia metastatica, ma non crizotinib o altro inibitore di tirosinchinasi di ALK; • non ha una compromissione epatica severa o Child-Pugh C; • il medico prescrittore dichiara di aver ricevuto e preso visione del materiale educativo e di avere consegnato al paziente la brochure informativa e la scheda di alert.

*Prezzo ex factory proposto al netto delle riduzioni di legge, come riportato nella determina n. 317/2013.

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Quesito clinico N. 1

Nei pazienti adulti pretrattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato è raccomandabile l'utilizzo di Crizotinib?

Raccomandazione: **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 superiore al 60% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (14 votanti presenti): 7 Raccomandato, 5 Moderatamente raccomandato, 2 Raccomandato in casi selezionati.

Commento: Le evidenze a supporto dell'impiego di crizotinib per l'indicazione in esame provengono da RCT in aperto. L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata da una commissione indipendente sulla popolazione ITT (Intention to treat): questo endpoint è stato ritenuto dal Panel importante ed essenziale.

Nell'analisi finale (follow up mediano a 12.2 mesi per il gruppo sperimentale) crizotinib ha mostrato un beneficio incrementale in termini di PFS di 4.7 mesi rispetto al controllo (7.7 mesi vs 3.0 mesi; HR=0.49, 95% IC: 0.37-0.64; p<0.001) che la maggior parte dei componenti ha ritenuto molto rilevante dal punto di vista clinico. Per quanto riguarda la sopravvivenza globale (OS) nell'analisi ad interim programmata non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due bracci di trattamento ma ciò può essere legato alla elevata percentuale di crossover dei pazienti del braccio di controllo al trattamento sperimentale (64%).

La qualità delle evidenze è stata ritenuta di grado moderato per la conduzione in aperto e per l'elevata percentuale di cross-over; si segnalano problemi di trasferibilità per pazienti con ECOG performance status ≥ 2 , poco rappresentati nello studio registrativo.

SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

Crizotinib è il primo farmaco approvato specificamente per il trattamento farmacologico dei pazienti con NSCLC, ALK positivi, in stadio avanzato, pretrattati. Il farmaco inibisce selettivamente il recettore tirosin-chinasi di ALK (chinasi del linfoma anaplastico) e delle sue varianti oncogeni (prodotti di fusione di ALK e mutazioni selezionate di ALK); inoltre inibisce il recettore tirosin-chinasi di *Hepatocyte Growth Factor Receptor* (HGFR, c-Met) e del *Recepteur d'Origine Nantais* (RON).

La dose raccomandata è di 250 mg due volte al giorno per via orale fino a progressione della malattia o a comparsa di tossicità inaccettabile. Si può considerare la possibilità di proseguire il trattamento in seguito a progressione obiettiva della malattia in pazienti selezionati, su base individuale, ma non è stato dimostrato alcun beneficio aggiuntivo. Al fine di selezionare i pazienti da trattare con crizotinib, è necessario effettuare un test per l'ALK accurato e validato presso laboratori che abbiano dimostrato di avere un'adeguata esperienza nell'uso della specifica tecnologia utilizzata.

L'efficacia di crizotinib per l'indicazione oggetto di valutazione è supportata da un RCT in aperto (studio PROFILE 1007) condotto su 347 pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato in progressione di malattia dopo una sola linea terapeutica contenente platino. Il medicinale è stato confrontato con pemetrexed e docetaxel, che rappresentano lo standard di trattamento nella popolazione non selezionata affetta da carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato (IIIB-IV).

In questo studio sono stati inclusi pazienti adulti con:

- diagnosi di NSCLC localmente avanzato o metastatico con presenza di traslocazione o inversione dell'ALK (determinato tramite FISH);
- malattia in progressione dopo un precedente trattamento a base di platino;
- malattia misurabile secondo i criteri RECIST (1.1);
- ECOG Performance Status 0-2;
- metastasi cerebrali asintomatiche pretrattate o non trattate;
- adeguata funzione d'organo.

I pazienti inclusi nello studio presentavano principalmente un punteggio ECOG performance status 0-1 (90% della popolazione arruolata); l'istologia prevalente era rappresentata dall'adenocarcinoma (94% circa della popolazione arruolata) pur essendo presenti altre istologie. La maggior parte dei pazienti (63%) era non fumatore; il 34% del braccio crizotinib vs 31% del braccio di controllo erano ex-fumatori. I pazienti con metastasi cerebrali costituivano il 35% circa della popolazione arruolata.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere crizotinib per via orale (250 mg/bid) secondo uno schema terapeutico giornaliero continuativo o chemioterapia standard a base di pemetrexed (500mg/m²) o docetaxel (75 mg/m²) somministrati in infusione endovenosa al giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni. Pemetrexed era il regime chemioterapico di scelta, a meno che il tumore avesse un'istologia prevalentemente squamosa o pemetrexed non fosse stato già impiegato in prima linea. Il 58% dei pazienti nel braccio di controllo ha ricevuto pemetrexed mentre il 42% docetaxel. I pazienti proseguivano il trattamento assegnato fino a progressione di malattia, in accordo con i criteri RECIST (1.1), tossicità inaccettabile o ritiro del consenso. Il protocollo consentiva, ai pazienti del braccio di controllo, lo switch al trattamento sperimentale in caso di progressione della malattia.

La randomizzazione è stata stratificata in base al performance status (0-1 vs 2) alla presenza di metastasi cerebrali (presenza vs assenza) e alla eventuale precedente terapia con inibitori di EGFR (sì vs no).

L'end-point primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione valutata sulla popolazione ITT (intention to treat) da un comitato di revisione indipendente; gli end-point secondari comprendevano invece la sopravvivenza globale, il tasso di risposta obiettiva (parziale e completa), la qualità della vita e la sicurezza.

In questo studio, crizotinib ha mostrato un prolungamento statisticamente significativo della PFS rispetto al controllo: 7.7 mesi vs 3.0 mesi (HR=0.49, IC 95%: 0.37-0.64; p<0.001). Differenze significative sono state riscontrate anche in relazione al tasso di risposte obiettive: 65% nel gruppo trattato con crizotinib vs 20% nel gruppo trattato con chemioterapia (p<0.001).

Nell'analisi ad interim programmata non sono state riscontrate differenze significative nella sopravvivenza globale: la mediana di OS era di 20.3 mesi con crizotinib vs di 22.8 mesi con la chemioterapia (HR=1.02; IC95%: 0.68-1.54;

P=0.54). I dati di sopravvivenza globale erano probabilmente inficiati dall'alta percentuale di crossover avvenuto nel gruppo di pazienti trattati con chemioterapia passato alla terapia con crizotinib (64%).

In questo studio la qualità della vita è stata misurata utilizzando i questionari EQ-5D, QLQ-C30 (che misura la qualità della vita dei pazienti affetti da cancro) e QLQ-LC13 (che valuta sintomi specifici del cancro al polmone). Il tempo mediano al peggioramento dei sintomi riferiti dai pazienti relativamente a tosse, dispnea e dolore al torace era significativamente maggiore nel braccio crizotinib rispetto alla chemioterapia: 5.6 mesi vs 1.4 mesi (HR: 0.54; IC95%: 0.40-0.71, $p < 0.001$).

Gli eventi avversi correlati al trattamento di qualsiasi grado di gravità sono stati riscontrati più frequentemente nel gruppo trattato con crizotinib rispetto al gruppo di controllo (95.3% vs 88.3% rispettivamente) mentre quelli di grado di gravità ≥ 3 si sono verificati nel 31.4% dei pazienti in trattamento con crizotinib e nel 31.0% dei pazienti in trattamento con chemioterapia.

Gli eventi avversi più comuni con crizotinib rispetto a chemioterapia erano: disturbi della vista (60% nel gruppo con crizotinib vs 9% nel gruppo con chemioterapia), diarrea (60% vs 19%), nausea (55% vs 37%), vomito (47% vs 18%), stipsi (42% vs 23%), livelli elevati di aminotransferasi (38% vs 15%), edema (31% vs 16%), stanchezza (27% vs 33%), infezione alle alte vie respiratorie (26% vs 13%), disgeusia (26% vs 9%) e vertigini (22% vs 8%). Questi eventi sono stati per la maggior parte di grado 1 e 2, tranne le aminotransferasi elevate (di grado 3 e 4: 16% vs 2%).

Il tasso d'interruzione del trattamento per eventi avversi è stato, comunque, inferiore rispetto al gruppo di controllo (6% vs 10%). Le reazioni avverse più frequenti che hanno condotto a interruzioni del trattamento sono state: neutropenia (8%), transaminasi elevate (8%), nausea (5%) e vomito (3%). Le reazioni avverse più frequenti che hanno condotto a riduzioni del dosaggio sono state: transaminasi elevate (8%), prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma (3%) e neutropenia (2%). Le reazioni avverse più frequenti che hanno condotto all'interruzione permanente sono state malattia polmonare interstiziale (2%) e transaminasi elevate (1%).

Il trattamento con crizotinib richiede un attento monitoraggio del paziente. Il farmaco può, infatti, causare un prolungamento dell'intervallo QTc che potrebbe comportare un rischio maggiore di tachiaritmie ventricolari o morte improvvisa. Il farmaco va somministrato con cautela in pazienti con storia o predisposizione di prolungamento dell'intervallo QTc oppure che sono in trattamento con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT e in questi casi si consiglia il monitoraggio periodico con elettrocardiogramma ed elettroliti.

La qualità delle evidenze è stata ritenuta di grado moderato per la conduzione in aperto e per l'elevata percentuale di cross-over che può aver inficiato la differenza di sopravvivenza globale riscontrata tra i due bracci di trattamento; si segnalano problemi di trasferibilità per pazienti con ECOG performance status ≥ 2 in quanto rappresentavano una minoranza della popolazione reclutata nello studio clinico (circa 9% del totale).

Crizotinib è un trattamento orale con dosaggio fisso raccomandato uguale a 250 mg/bid che deve essere continuato fino alla progressione della malattia o a comparsa di tossicità inaccettabile. Il costo di una terapia con crizotinib, considerando come durata la PFS da studio registrativo, è di circa € 40.000 (Tabella 1). 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 entro i primi tre mesi. Considerando che la percentuale di pazienti non responder a 3 mesi è circa il 20%, il costo della terapia con crizotinib è pari a circa €32.000, nettamente superiore rispetto alle alternative da studio clinico, pemetrexed e docetaxel. Il maggior costo di crizotinib viene in parte compensato se i costi vengono calcolati su un orizzonte temporale analogo, pari a quello del trattamento più lungo, ovvero 7.7 mesi. Per un paziente che dopo 4.2 mesi passa dal trattamento con pemetrexed al trattamento con vinorelbina, il costo incrementale è di circa € 11.900, mentre per un paziente che dopo 2.6 mesi passa dal trattamento con docetaxel al trattamento con vinorelbina, il costo incrementale è di circa € 23.200. Attualmente non esistono trattamenti specifici per il riarrangiamento cromosomiale del gene ALK. Le linee guida indicano pemetrexed e docetaxel come trattamenti di seconda linea nella popolazione non selezionata affetta da carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato (IIIB-IV).

Tabella 1. Costo di regimi alternativi in pazienti adulti pretrattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato.

Regime terapeutico	Schedula §	Costo ciclo di terapia*	Durata trattamento	Costo totale*	Costo totale al netto di sconti * ^Ω
Crizotinib	250 mg/bid continuativo	€ 5.192 (30 gg)	7.7 mesi	€ 40.000	€ 32.000#
IIa linea pemetrexed + IIIa linea vinorelbina	500 mg/m ² al giorno 1 ogni 21 giorni	€ 2.150	4.2 mesi	€ 15.000	€ 15.000
	30 mg/m ² monosettimanale	€ 18	3.5 mesi	€ 5.100	€ 5.100
	Totale IIa linea e IIIa linea				€ 20.100
II linea: docetaxel + III linea: vinorelbina	75 mg/m ² al giorno 1 ogni 21 giorni	€ 17	2.6 mesi	€ 1.400	€ 1.400
	30 mg/m ² monosettimanale	€ 18	5.1 mesi	€ 7.400	€ 7.400
	Totale IIa linea e IIIa linea				€ 8.800

§ Si considera una superficie corporea di 1,8 m². °Costo incluso di IVA 10%; ^Ω Ove presenti, sono stati considerati i costi di somministrazione, pari a € 343 ogni somministrazione. #Payment by results per pazienti non responder entro i primi tre mesi.

BIBLIOGRAFIA

- Gazzetta Ufficiale n. 72 del 27 marzo 2015.
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto XALKORI®
- Assesment Report XALKORI, Procedure No. EMEA/H/C/002489 www.ema.eu
- Linee Guida AIOM. Neoplasie del polmone. Edizione 2014.
- Shaw A et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2013; 368:2385-94.
- www.has-france.fr. Avis 3 Aprile 2013
- www.scottishmedicines.org.uk SMC (865/13)
- www.nice.org.uk (accesso marzo 2015)
- Sheperd FA et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine* 2005;353:123-32.
- 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.