



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Regorafenib

Tumori stromali gastrointestinali (GIST)

Terza Linea di terapia

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 52

Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri

Longo Giuseppe - *Coordinatore Gruppo GREFO - Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. - Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Artioli Fabrizio - *Oncologia, Ausl Modena*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia - Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. Regione Emilia-Romagna*
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Brandes Alba - *Oncologia, AUSL di Bologna*
Cascinu Stefano - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Cavanna Luigi - *Oncologia, Ospedale di Piacenza*
De Palma Rossana - *Internista, Servizio Assistenza Ospedaliera, Regione Emilia-Romagna- componente CRF*
Donati Caterina - *Farmacista, IRST Meldola (FC)*
Frassoldati Antonio - *Oncologia clinica, Az. Osp. Univ. di Ferrara*
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*
Ibrahim Toni - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*
Maestri Antonio - *Oncologia, Ausl Imola*
Maltoni Marco - *Oncologo- Palliativista, Ausl della Romagna*
Marata Anna Maria - *Farmacologo clinico, coordinatore della CRF, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Mazzi Giorgio - *Direzione Sanitaria, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia*
Pinto Carmine - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS - Reggio Emilia*
Santangelo Claudia - *Rappresentante dei pazienti*
Tamberi Stefano - *Oncologia, Ausl della Romagna*
Trapanese Maria - *farmacista, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini*
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna*
Viani Nilla - *Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena*
Zamagni Claudio - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Zoli Marco - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Aversa Franco - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Di Parma*
Campagna Anselmo - *Direzione Sanitaria, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Cavo Michele - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S. Anna Az. Osp. - Univ. di Ferrara*
Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Policlinico.*
Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S. Maria Nuova - Az. Osp./IRCS Reggio Emilia*
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Policlinico.*
Rapalli Cristina - *Rappresentate dei pazienti*
Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az. USL di Rimini*
Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az. USL Piacenza*

Segreteria Scientifica GReFO (c/o - Area Farmaco e Dispositivi Medici, RER)

Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN/IRCS-Reggio Emilia; Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Formoso Giulio - *Farmacista-metodologo, Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Magnano Lucia - *Farmacista, Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Policlinico.*

© Regione Emilia-Romagna 2016

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. Regione Emilia-Romagna.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Regorafenib - Tumori stromali gastrointestinali (GIST). Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, maggio 2016

Indice

Premessa	pag. 4
Quesito Clinico	pag. 5
Sintesi delle Raccomandazioni	pag. 6
Valutazioni generali del gruppo di lavoro	pag. 7
Bibliografia	pag. 10
Appendice 1. Metodologia	pag. 11

Premessa

Il presente documento fornisce raccomandazioni evidence based sui nuovi farmaci oncologici o sulle nuove indicazioni di farmaci già disponibili, al fine di individuarne gli usi appropriati per la pratica clinica e definirne il posto in terapia.

A questo proposito la Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare della Regione Emilia Romagna ha deliberato, nell'ambito delle attività della Commissione Regionale del Farmaco (CRF), (Determinazione n° 402 del 15/01/2016), un gruppo di lavoro multidisciplinare costituito da oncologi, ematologi, palliativisti, internisti, farmacisti, medici di organizzazione, metodologi e rappresentanti dei pazienti (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Onco-ematologici) con l'obiettivo di:

- condividere con tutti i centri oncologici regionali la migliore strategia terapeutica che individui per ogni tipologia di neoplasia e per ogni linea terapeutica il trattamento con il miglior rapporto rischio/beneficio ed il rapporto costo/opportunità più favorevole.
- operare scelte omogenee a livello dei vari centri oncologici regionali anche al fine di evitare disagi per i pazienti.

Il gruppo GReFO elabora raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte.

Per la formulazione delle raccomandazioni, viene applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente per il grading delle raccomandazioni, che coinvolge attivamente il gruppo di lavoro anche attraverso l'utilizzo di una serie di voti preliminari fino alla votazione della raccomandazione stessa.

Ciò consente di formulare direzione e forza di ogni raccomandazione considerando:

- la qualità delle prove di efficacia ed il significato clinico dei risultati,
- il rapporto fra i benefici e i rischi del/i trattamento/i,
- le preferenze dei pazienti,
- l'uso delle risorse.

Per la descrizione della metodologia GRADE vedi appendice.

Le raccomandazioni prodotte riguardano singolarmente tutti i farmaci disponibili per ogni linea terapeutica; ciò al fine di individuare una strategia di cura globale e formulare, per ogni farmaco coinvolto nella singola linea di trattamento, forza e verso della raccomandazione, anche in considerazione delle alternative terapeutiche disponibili (*vedi descrizione grafica della strategia terapeutica*). La strategia terapeutica e le conseguenti raccomandazioni vengono aggiornate ogniqualvolta un nuovo farmaco viene autorizzato per quella linea e per quella indicazione.

Alla definizione della strategia terapeutica viene associata, per ogni svincolo decisionale, una stima (valida per la Regione Emilia Romagna e per un anno) del **numero** di pazienti coinvolti fino ad arrivare a definire il numero di pazienti attesi per ogni singolo trattamento (*vedi descrizione grafica della strategia terapeutica*). I numeri via via stimati sono ricavati da una serie di fonti: i registri tumori (dati regionali del registro AIRTUM, i registri locali), dati epidemiologici nazionali e internazionali pubblicati, casistiche locali. Tali fonti forniscono solitamente dati di incidenza, quando possibile il dato di incidenza viene integrato con quello di prevalenza.

La stima numerica è stata scelta come alternativa alla percentuale di uso atteso fino ad oggi utilizzata, allo scopo di favorire il monitoraggio regionale dell'applicazione delle raccomandazioni prodotte attraverso analisi periodiche dei reali consumi nei singoli contesti locali. A tale scopo è in fase avanzata di realizzazione un database oncologico regionale che convogliando i flussi prescrittivi dei singoli centri oncologici fornirà informazioni di tipo clinico legate alla singola prescrizione.

I dati provenienti dal monitoraggio verranno periodicamente discussi all'interno del gruppo GReFO ed inviati a tutti i Centri oncologici, alle Direzioni Sanitarie e ai Servizi/Dipartimenti farmaceutici della Regione.

Contesto

Nel presente documento, si riportano le raccomandazioni del Panel su regorafenib per il trattamento dei tumori stromali gastrointestinali (GIST).

Quesito clinico

Nei pazienti affetti da tumori stromali gastrointestinali (*gastrointestinal stromal tumors*, GIST) non resecabili o metastatici, dopo progressione di malattia o intolleranti al trattamento precedente con imatinib e sunitinib, è raccomandabile l'utilizzo di **regorafenib**?

Il Panel ha successivamente espresso, rispetto al quesito clinico generale, due raccomandazioni distinte sulla base del Performance Status.

Indicazioni registrate EMA/AIFA

- **Stivarga**[®] è indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da tumori stromali gastrointestinali (*gastrointestinal stromal tumors*, GIST) non resecabili o metastatici, dopo progressione di malattia o intolleranti al trattamento precedente con imatinib e sunitinib
Fascia di rimborsabilità A-RNRL / PT-PHT
- **Stivarga**[®] è indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto precedentemente trattati oppure non candidabili al trattamento con le terapie disponibili. Queste comprendono chemioterapia a base di fluoropirimidina, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico

Nei pazienti affetti da tumori stromali gastrointestinali (*gastrointestinal stromal tumors*, GIST) non resecabili o metastatici, dopo progressione di malattia o intolleranti al trattamento precedente con imatinib e sunitinib, è raccomandabile l'utilizzo di **regorafenib**?

Raccomandazioni

Negativa Debole

Nei pazienti affetti da tumore stromale gastrointestinale (GIST), non resecabile o metastatico, in progressione o intolleranti a imatinib e sunitinib, **con PS: 0-1, regorafenib NON dovrebbe** essere utilizzato.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: BASSA ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: incerto 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Negativa Forte

Nei pazienti affetti da tumore stromale gastrointestinale (GIST), non resecabile o metastatico, in progressione o intolleranti a imatinib e sunitinib, **con PS \geq 2, regorafenib NON deve** essere utilizzato.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze non disponibili

rapporto benefici/rischi: non valutabile

Il Panel ha deciso all'unanimità di formulare una raccomandazione negativa forte in considerazione della mancanza di evidenze nel setting di pazienti considerato.

Uso atteso del farmaco nella regione Emilia-Romagna:

Sulla base della raccomandazioni formulate, nei pazienti con tumore stromale gastrointestinale (GIST), non resecabile o metastatico, in progressione o intolleranti a imatinib e sunitinib, il numero atteso dei pazienti da trattare e le loro caratteristiche sono i seguenti:

- regorafenib nei pazienti con **PS: 0-1**: circa **12-14** trattamenti/anno.
- regorafenib nei pazienti con **PS \geq 2**, non ci si aspetta che ci siano pazienti che potrebbero beneficiare del trattamento, se non in casi eccezionali opportunamente documentati.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito Clinico

Nei pazienti affetti da tumori stromali gastrointestinali (*gastrointestinal stromal tumors, GIST*) non resecabili o metastatici, dopo progressione di malattia o intolleranti al trattamento precedente con imatinib e sunitinib, è raccomandabile l'utilizzo di **regorafenib**?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: regorafenib nei GIST, 3° linea di terapia

Di seguito si riporta la sintesi dello studio registrativo, di fase III, di regorafenib nei GIST, in terza linea di terapia

Demetri et al (GRID) *The Lancet* 2013

Studio di fase III in doppio cieco, controllato con placebo, riguardante pazienti, **PS 0-1**, di età media 60-61 anni, affetti da tumore stromale gastrointestinale non operabile o metastatico, in progressione o intolleranti a imatinib e sunitinib (terza linea vera). I pazienti venivano randomizzati 2:1 a ricevere regorafenib 160 mg/die (per 3 settimane ogni 4) + BSC o placebo + BSC. Alla progressione l'85% dei pazienti nel braccio placebo, in aperto, ha potuto accedere al trattamento attivo con regorafenib. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), rivalutata centralmente da radiologi indipendenti, mantenuti in cieco, e secondari la sopravvivenza (OS), il tempo alla progressione (TTP), il tasso di risposta (ORR), il controllo di malattia (DCR) e la tossicità. **La PFS è risultata statisticamente superiore nel braccio con regorafenib, 4.8 vs 0.9 mesi** (HR 0.27;95%CI, 0.19-0.39;P<0.0001). La PFS a 3 e a 6 mesi è stata rispettivamente del 60% e 38% per regorafenib e dell' 11% e 0% per il placebo. La valutazione della PFS mediana fatta dagli investigatori è stata rispettivamente di 7.4 vs 1.9 mesi (HR 0.22, 95%CI 0.14-0.35, P<0.0001). La sopravvivenza globale non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi (29 [22%] vs 17 [26%] eventi; HR 0.77, 95%CI 0.42-1.41; p=0.199). Non ci sono state risposte complete in entrambi i gruppi; la risposta complessiva (ORR) è stata del 4.5% con regorafenib e del 1.5% con il placebo. Nel <.4% si è ottenuta stabilità di malattia con il farmaco attivo a fronte del 33.3% con il placebo. Pressoché tutti i pazienti trattati con regorafenib (98%) hanno avuto un evento avverso rispetto al 68% di quelli trattati con il placebo. La tossicità cutanea (hand-foot sindrome) è stata l'evento avverso più comune. Le tossicità di grado 3 e 4 più frequenti sono state l'ipertensione (23%), l'hand-foot sindrome (20%) e la diarrea (5%). Tossicità di grado 5 si è verificata nel 5% dei pazienti di entrambi i gruppi e nel 2% vi è stata correlazione con il farmaco. E' stata valutata la qualità di vita con il questionario EQ-5D e non si è rilevata nessuna differenza statisticamente significativa tra i due trattamenti.

Referenza (tipo studio)	Intervento	Controllo 1	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Demetri et al <i>The Lancet</i> 2013 RCT, fase III, in doppio cieco; 199 pazienti randomizzati 2:1	Regorafenib (160 mg/die per 3 sett/4 sett) + BSC	Placebo + BSC	PFS	- OS - TTP - ORR - DCR	BASSA (-1 Risk of bias -1 incoerenza)

Tabella 2: studi disponibili di fase III su ramucirumab non in associazione a paclitaxel

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

- ⇒ **Risk of bias:** lo studio considera come esito principale la PFS; la stima della OS è inclusa come esito secondario, inoltre è inficiata dal crossover; Tra gli obiettivi secondari è dichiarato il tempo alla progressione di cui non vi sono riferimenti all'interno della pubblicazione (rischio di selective reporting bias; **downgrade -1**)
- ⇒ **Coerenza tra studi:** Unico studio disponibile (**downgrade - 1**)
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:** non applicabile
- ⇒ **Stime imprecise:** non applicabile
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Conclusione sulla qualità delle evidenze:

Sulla base delle considerazioni soprariportate, la qualità delle evidenze è stata giudicata dal Panel **BASSA** (Downgrade complessivo di 2 punti)

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (26 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di **regorafenib** in terza linea di terapia dei tumori stromali gastrointestinali non resecabili o metastatici.

*Bilancio
Benefici rischi
incerto*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da 15 membri del panel "incerto"; 7 hanno espresso un giudizio "sfavorevole" e 4 "favorevole"

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita come **NEGATIVA DEBOLE**. In particolare 17 membri si sono espressi con un giudizio di "negativa debole", 4 di "negativa forte" e 3 di "positiva debole" e 2 di "positiva forte"

Raccomandazione

**Negativa
Debole**

Nei pazienti affetti da tumore stromale gastrointestinale (GIST), non resecabile o metastatico, in progressione o intolleranti a imatinib e sunitinib, regorafenib **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: BASSA ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: incerto 😊

Uso atteso del farmaco in regione Emilia-Romagna:

Sulla base della raccomandazione formulata, il numero atteso di pazienti, in un anno, che potranno beneficiare del regorafenib è di circa **12-14**. Si tratta di pazienti con tumore stromale gastrointestinale (GIST), non resecabile o metastatico, in progressione o intolleranti a imatinib e sunitinib e con un buon Performance Status, PS:0-1.

*Quesito
Clinico*

Nei pazienti affetti da tumori stromali gastrointestinali (*gastrointestinal stromal tumors, GIST*) non resecabili o metastatici, dopo progressione di malattia o intolleranti al trattamento precedente con imatinib e sunitinib, è raccomandabile l'utilizzo di **regorafenib**?

Il Panel in assenza di studi clinici che valutano l'efficacia e la sicurezza del regorafenib nei pazienti con performance Status ≥ 2 ha formulato la seguente raccomandazione

Raccomandazione

**Negativa
Forte**

Nei pazienti affetti da tumore stromale gastrointestinale (GIST), non resecabile o metastatico, in progressione o intolleranti a imatinib e sunitinib, **con PS ≥ 2 , regorafenib NON deve** essere utilizzato.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze non disponibili

rapporto benefici/rischi: non valutabile

Il Panel ha deciso all'unanimità di formulare una raccomandazione negativa forte in considerazione della mancanza di evidenze nel setting di pazienti considerato

Uso atteso del farmaco nella regione Emilia-Romagna:

Sulla base della raccomandazioni formulate, nei pazienti con tumore stromale gastrointestinale (GIST), non resecabile o metastatico, in progressione o intolleranti a imatinib e sunitinib, il numero atteso dei pazienti da trattare e le loro caratteristiche sono i seguenti:

- **regorafenib nei pazienti con PS ≥ 2** : non ci si aspetta che ci siano pazienti che potrebbero beneficiare del trattamento, se non in casi eccezionali opportunamente documentati.

Bibliografia

- Scheda AIRTUM. I tumori in Italia—Rapporto 2006
- AIOM. Linee guida. SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI E GIST. Edizione 2015
- NCCN guidelines. Soft Tissue Sarcoma. Versione 2.2016
- EMA. Stivarga Assessment report su regorafenib. EMEA/H/C/002573/II/0001. Giugno 2014
- **Wu et Al.** Clinical efficacy of second-generation tyrosine kinase inhibitors in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of recent clinical trials. *Drug Design, Development and Therapy* 2014;8:2061-2067.
- **Demetri GD et al.** Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib: an international, multicentre, prospective, randomised, placebocontrolled phase 3 trial (GRID). *The Lancet.* 2013 (26):295-302
- **Demetri GD et al.** Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329-38
- **Demetri GD et al.** Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002; (347): 472-480

Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.

Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.

Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

Grade 5 Death related to AE.

Activities of Daily Living (ADL)

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

Legenda

Qualità delle evidenze:

alta	★★★★☆
moderata	★★★☆☆
bassa	★★★☆☆
Molto bassa	★★☆☆☆

Valutazione benefici/rischi:

😊	favorevole
😐	incerto
☹️	sfavorevole

PS: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). [0=Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 5=Dead].

As published in Am. J. Clin. Oncol.: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982. Disponibile on-line: http://www.ecog.org/general/perf_stat.html.

PFS: Progression free survival

OS: Overall Survival

RR: Response Rate

Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE prevede, in merito alla valutazione della qualità delle prove di efficacia e sicurezza, di procedere per gradi valutando nell'ordine:

1. l'importanza degli esiti di efficacia e sicurezza;
2. la qualità metodologica delle prove;
3. il bilancio fra i benefici ed i rischi ricavati dalle prove di efficacia;
4. formulazione della raccomandazione

Il gruppo di lavoro ha deciso che passaggi 1, 3 e 4 prevedano una votazione.

Importanza degli esiti di efficacia e sicurezza

Il metodo prevede che prima di iniziare la ricerca bibliografica venga definita dal panel l'importanza dei possibili esiti di efficacia per ogni singola patologia neoplastica e di sicurezza per ogni singolo farmaco. Tale importanza viene definita votando una griglia quantitativa, che prevede un punteggio da 1 a 9, che consente di classificare gli esiti in:

- non importante (punteggio da 1 a 3)
- Importante (punteggio da 4 a 6)
- critico o essenziale (punteggio da 7 a 9)

Solo gli esiti risultati importanti o critici/essenziali vengono poi ricercati negli studi clinici ed i relativi risultati vengono considerati per la definizione della raccomandazione.

Qualità metodologica delle prove

La qualità delle prove di efficacia è definita, per singolo esito in quattro categorie: **alta, moderata, bassa, molto bassa**. Partendo dalla qualità teoricamente "alta" di uno studio randomizzato controllato, vengono sistematicamente considerati una serie di fattori che possono ridurre tale "alta" qualità:

- ⇒ **validità interna dello studio** (risk of bias)
- ⇒ **coerenza tra studi** (inconsistency)
- ⇒ **trasferibilità nella pratica clinica** (directness)
- ⇒ **stime imprecise** (imprecision e sparse data)
- ⇒ **possibilità di pubblicazione selettiva dei dati** (publication/reporting bias)

In base al numero di fattori presenti e all'importanza dei limiti metodologici la qualità può subire un downgrading fino a diventare molto bassa.

Partendo dalla qualità teoricamente bassa di uno studio osservazionale è, al contrario, pos-

sibile un upgrading di tale qualità fino a divenire molto alta in presenza dei seguenti fattori:

- ⇒ **associazione intervento-outcome** (dimensione dell'effetto)
- ⇒ **gradiente dose-risposta**
- ⇒ **effetto visibile nonostante possibili fattori di confondimento e bias**

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso.

Bilancio fra i benefici ed i rischi

Il metodo prevede che, una volta esaminate le prove di efficacia e sicurezza, venga votato il rapporto tra i rischi ed i benefici. Tale rapporto potrà essere definito come: **favorevole, incerto o sfavorevole**.

La definizione del beneficio/rischio rappresenta la sintesi della valutazione delle prove e del loro significato clinico fatta dal singolo membro del gruppo tenendo conto anche delle preferenze espresse dai pazienti e dell'uso appropriato delle risorse.

Il panel ha deciso di rendere esplicito il risultato della votazione inserendolo nel documento.

Formulazione della raccomandazione

Ultimo passaggio è quello della formulazione della raccomandazione che potrà essere di entità **forte o debole** e di verso **positivo o negativo**.

Per la votazione della raccomandazione ogni membro del gruppo di lavoro dovrà considerare tutti gli elementi derivati dai punti precedenti

Bibliografia di riferimento:

<http://www.gradeworkinggroup.org/#pub>

Serie di articoli pubblicati sul JCE 2011 e 2013:

- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011; 383-394
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 395-400
- H. Balshem et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 401-406
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 407-415
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1277e1282
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1283-1293
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1294-1302
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1303-1310
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1311-1316
- M. Brunetti et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 140-150
- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 151-157
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 158-172
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 173-183
- J. Andrews et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 719-725
- J.C. Andrews et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 726-735

