



Il sistema GRADE

Luciano Sagliocca

CARATTERISTICHE DEL SISTEMA GRADE

- Esplicito e Trasparente (basato su regole e principi predefiniti)
- Standardizzato (utilizza strumenti standardizzati di valutazione della qualità largamente condivisi dalla comunità scientifica: Agree, Amstar, Consort etc.)
- Produce raccomandazioni di comportamento medio basate su revisioni sistematiche (sintetizzano e valutano criticamente gli esiti rilevanti di tutti gli studi condotti su un determinato e ben definito quesito clinico o intervento)

CARATTERISTICHE DEL SISTEMA GRADE

- In pratica: il bisogno di conoscenza viene convertito in quesiti specifici (l'acronimo PICO descrive gli elementi del quesito)
- P - popolazione
- I - intervento
- C - confronto
- O - esito
- s - Disegno

CARATTERISTICHE DEL SISTEMA GRADE

La ricerca riguarderà studi:

- di ricerca primaria o revis. sistematiche
- che valutano esiti rilevanti predefiniti
- di disegno adeguato a fornire stime quantitative di effetto (sens, spec, VVP, VPN, efficacia/sicurezza, potenza fattore di rischio)

CARATTERISTICHE DEL SISTEMA GRADE

Non sono considerati come fonti di prova

- Documenti narrativi (domande ampie, processi di selezione delle fonti primarie, ricorso a opinioni basate sul consenso e l'esperienza dei partecipanti)
- Studi con disegno/approccio inadeguato (nel ns. caso esempi: studi descrittivi, osservazionali per gli interventi, caso controllo per la diagnosi, strategia di diagnosi precoce senza valutazione degli esiti)

LE FASI DEL SISTEMA GRADE

Definizione dei quesiti clinici scaturiti dalla fase di scoping

- Devono includere tutti gli elementi del PICO
- Per ogni quesito più outcome di interesse

LE FASI DEL SISTEMA GRADE

Individuazione e classificazione degli outcome (classificati e votati dal panel con una scala a 9 punti)

- Critici (7-9)
- Importanti (4-6)
- Non importanti (1-3)

(solo gli esiti critici e importanti concorrono alla formulazione della raccomandazione)

LE FASI DEL SISTEMA GRADE

Ricerca delle evidenze

- Definizione della strategia per outcome critici e importanti
- Consultazione banche dati
- Selezione studi e recupero full text
(per sens sup 80% in genere spec 1 – 5%)

LE FASI DEL SISTEMA GRADE

Valutazione della qualità delle evidenze (specificata per outcome e globale)

- Classificazione in quattro livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa)
- Dimensioni:
 - Stima di effetto
 - Validità interna (precisione, report selettivo, bias)
 - Validità esterna (generalizzabilità e eterogeneità)

(selezione studi e recupero full text (per sens sup 80% in genere spec 1 – 5%))

Valutazione di qualità delle evidenze

La fiducia nelle stime di effetto e del suo trasferimento nella popolazione a cui è destinata la L.G. per ciascun outcome è così classificata:

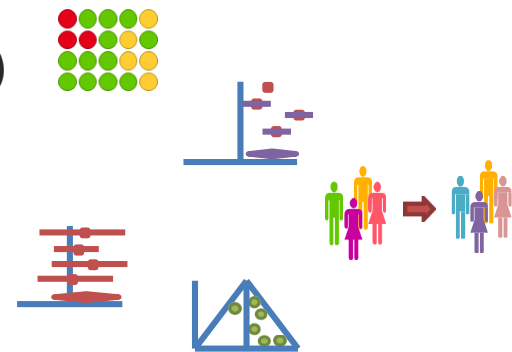
High	++++
Moderate	+++
Low	++
Very low	+

Determinanti di qualità

- **RCTs** ⊕⊕⊕⊕
- **Studi osservazionali** ⊕⊕ □ □

5 fattori che possono abbassare la qualità

1. Limitazioni nel disegno e conduzione (*bias*)
2. Eterogeneità
3. Generalizzabilità (*PICO and applicability*)
4. Imprecisione
5. Publication bias



3 possono incrementare la qualità

1. Effetto di grande dimensione
2. Possibile residual bias or confounding a favore
3. Gradiente dose risposta

LE FASI DEL SISTEMA GRADE

Sintesi delle evidenze (evidence profile)

Produzione di tabelle sinottiche specifica per outcome che riporta:

- Stima di effetto (diff. tra medie per variabili continue; rischi per variabili discrete)
- Valutazione qualità
- Note
- *(quando la qualità è differente per i diversi outcome si adotta il livello più basso per la qualità globale)*

Esempio: tavola sinottica

Author(s): SNLG

Date: 2008-02-04

Question: Should Inibitors delle neuraminidasi vs Placebo be used for Time to return to normal activities?

Settings: Territorio

Bibliography: Matheson, 2007 Jefferson TO, 2007 Turner, 2003

Quality assessment							Summary of findings					Importance
							No of patients		Effect		Quality	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Inibitori delle neuraminidasi ³	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		Quality
Matheson. time to return to normal activity (follow-up 5 days)												
2	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	738	762	-	not pooled	MODERATE	NOT IMPORTANT
Jefferson. time to return to normal activity (follow-up mean 25 days)												
4	randomised trial	serious ²	no serious inconsistency	Serious ¹	no serious imprecision	none	1556	898	HR 1.26 (1.14 to 1.4)		LOW	NOT IMPORTANT
Turner. Time to return to normal activities 12-65 years (follow-up mean 21 days; measured with: hours; range of scores: 0-0)												
3	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	353	302	-	median - 31.94 (-46.9 to -16.9)	HIGH	NOT IMPORTANT

1 pazienti ospedalizzati

2 Allocation Concealment and ITT

3 Oseltamivir e Zanamivir

LE FASI DEL SISTEMA GADE

(Dalle evidenze alle decisioni EtD framework)

Obiettivo: documento sintetico che facilita e documenta il processo che porta alla decisione; *in particolare:*

- Descrive le diverse opzioni di intervento
- Assicura che tutti i fattori che concorrono e influenzano una decisione siano stati considerati
- Presenta una sintesi delle evidenze che giustificano il giudizio
- Facilita una discussione strutturata e individua il disaccordo
- Migliora la trasparenza della raccomandazione per gli utilizzatori

LE FASI DEL SISTEMA GADE

(Dalle evidenze alle decisioni EtD framework)

Le dimensioni:

- Importanza del problema
- Fiducia nelle evidenze: *complessiva, misure di effetto, profilo b/r*
- Valori e preferenze dei pazienti e operatori
- Costi e costi incrementali
- Equità
- Accettabilità
- Complessità di implementazione e fattibilità nel contesto locale

LE FASI DEL SISTEMA GRADE

Forza e Direzione della raccomandazione

Il processo si conclude con la formulazione di una raccomandazione che si esprime con quattro livelli mutuamente esclusivi

- Forte o debole
- A favore o contro
- Sulla base dei giudizi del Panel
- Sui fattori descritti nell' EtD

LE FASI DEL SISTEMA GRADE

Forza e Direzione della raccomandazione

Forte: esprime la convinzione che la maggior parte dei pazienti avrà benefici (*o danni*) dall'intervento

Debole: La presenza di incertezze suggerisce di considerare specifiche condizioni che possono influenzare l'adozione della raccomandazione

Formulate question

Select outcomes

Rate importance

Outcomes across studies

Create evidence profile with GDT

Rate quality of evidence for each outcome

Randomization raises initial quality RCTs: high
Observational: low

P
I
C
O

Outcome Critical

Outcome Critical

Outcome Important

Outcome Not important

1

2

3

High
Moderate
Low
Very low

Study	Study design	Study quality	Summary of findings & estimate of effect for each outcome
1	RCT	High	...
2	RCT	Moderate	...
3	RCT	Low	...
4	Observational	Very low	...

Summary of findings & estimate of effect for each outcome

Grade down

1. Risk of bias
2. Inconsistency
3. Indirectness
4. Imprecision
5. Publication bias

Grade up

1. Large effect
2. Dose response
3. Opposing bias & Confounders

4

Grade overall quality of evidence across outcomes based on lowest quality of **critical** outcomes

Evidence synthesis (SR, HTA)

Recommendation/Decision

Grade recommendations (Evidence to Decision)

- For or against (direction) ↓↑
- Strong or conditional/weak (strength)

By considering balance of consequences (evidence to recommendations):

5

- ❑ Quality of evidence
- ❑ Balance benefits/harms
- ❑ Values and preferences
- ❑ Feasibility, equity and acceptability
- ❑ Resource use (if applicable)

EiD framework with GRADEpro

Intervention	Comparator	Relative risk	95% CI	Quality of evidence
...

6

Guideline/Decision



Formulate Recommendations/Decision

“The panel recommends thatshould...” “The panel suggests thatshould...”

“The panel suggests to **not** ...” “The panel recommends to **not**...”

Transparency, clear, actionable Research?

Caratteristiche che facilitano l'applicazione del metodo grade - adolopment

- Qualità metodologica della L.G.
- Linee Guida prodotte con il metodo Grade
- EtD accessibili
- Materiali di base disponibili (strategie di ricerca, revisioni sistematiche)

Il metodo grade adolopment

- Un metodo strutturato (*criteri e regole predefinite per garantire obiettività e trasparenza*) che guida il panel nel processo operativo di produzione di una L.G. per decidere se adottare/adattare/integrare una L.G. esistente o produrne una ex novo
- È basato sul metodo GRADE
- Impiega EtD (evidence to decision framework): uno strumento decisionale che guida i decisori nel processo di analisi, giudizio delle evidenze disponibili e formulazione delle raccomandazioni

Le diverse fasi di applicazione del metodo grade - adolopment

- Individuare le figure del panel e costituirlo
- Identificare i quesiti secondo il PICO:
 - P: caratteristiche dei pazienti
 - I: intervento da valutare
 - C: comparatore
 - O: outcome di interesse
- Classificare la rilevanza degli outcome

Le diverse fasi di applicazione del metodo grade - adolopment

- Verificare la presenza di L.G. esistenti, criteri minimi per l'eleggibilità e la qualità metodologica
- Analizzare le singole raccomandazioni e considerare se
 - credibili
 - da aggiornare
 - accettabili
 - applicabili al contesto locale

Le diverse fasi di applicazione del metodo grade - adolopment

Decidere se

- Adottare: stesso PICO, stessa direzione e forza, EtD disponibile, aggiornato, applicabile
- Adattare: EtD incompleto, datato, non applicabile
*puo' richiedere modifiche minime / aggiornamento
oppure il panel non concorda su direzione/forza*
- Una nuova raccomandazione: non inclusa nella L.G. originale, EtD non disponibile o non utilizzabile