

GRADE Evidence to Decision (EtD) framework: un approccio sistematico e trasparente per prendere decisioni informate in ambito sanitario. 1: Introduzione*

TRADUZIONE A CURA DI: GIAN PAOLO MORGANO¹, LAURA AMATO², ELENA PARMELLI², LORENZO MOJA³, MARINA DAVOLI², HOLGER SCHÜNEMANN^{1,4}

¹Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact (formerly Clinical Epidemiology and Biostatistics), McMaster University, Hamilton, Canada; ²Dipartimento di Epidemiologia, Regione Lazio, ASL Roma 1; ³Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università Statale di Milano; ⁴Unità di Epidemiologia Clinica, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano; ⁵Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Canada.

Pervenuto il 9 agosto 2017. Accettato il 4 settembre 2017.

*Tradotto e riprodotto, con il permesso del BMJ Publishing Group Ltd, da: Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* 2016; 353: i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016

Reproduced, with permission from BMJ Publishing Group Ltd, from: Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* 2016; 353: i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016.

Riassunto. Dopo il suo lavoro di sviluppo di un approccio trasparente per la valutazione dell'affidabilità delle prove e della forza delle raccomandazioni, il GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group ha raffinato il processo per muoversi dalle evidenze alle raccomandazioni. Lo scopo dei nuovi framework Evidence to Decision (EtD) è di aiutare a utilizzare le evidenze in maniera strutturata e trasparente per prendere decisioni in ambito di raccomandazioni cliniche, decisioni di copertura sanitaria e decisioni e raccomandazioni a livello di sistema sanitario o di sanità pubblica. I framework EtD offrono a chi li utilizza informazioni sui giudizi che sono stati formulati e sulle prove che supportano questi giudizi, rendendo trasparenti al pubblico destinatario le basi su cui le decisioni sono state prese. Inoltre, facilitano la disseminazione delle raccomandazioni e danno l'opportunità ai decisori che operano in diversi contesti di adottare le raccomandazioni o le decisioni o di adattarle al loro contesto.

Parole chiave. GRADE, decisioni, prove di evidenza, raccomandazioni cliniche.

GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction.

Summary. Following the development of a unifying and transparent approach to grading the certainty of evidence and strength of recommendations, the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group has refined its process of moving from Evidence to Decisions. The purpose of its new Evidence to Decision (EtD) frameworks is to help people use evidence in a structured and transparent way to inform decisions in the context of clinical recommendations, coverage decisions, and health system or public health recommendations and decisions. EtD frameworks inform users about the judgments that were made and the evidence supporting those judgments by making the basis for decisions transparent to target audiences. EtD frameworks also facilitate dissemination of recommendations and enable decision makers in other jurisdictions to adopt recommendations or decisions, or adapt them to their context.

Key words. GRADE, decisions, evidence, clinic recommendations.

Introduzione

Prendere decisioni in sanità è un processo complesso. I criteri che i decisori dovrebbero tenere in considerazione variano a seconda del tipo di decisione da prendere, e ciò è vero sia per le raccomandazioni cliniche sia per le decisioni di copertura sanitaria e le raccomandazioni o decisioni a livello di sistema sanitario o di sanità pubblica¹⁻⁴. Tuttavia, alcuni criteri sono pertinenti a tutte queste decisioni, come per

esempio gli effetti attesi delle opzioni prese in considerazione, le certezze nelle prove relative a questi effetti (altrimenti nota come "qualità delle prove" o "confidenza nella stima dell'effetto") e il costo e la fattibilità delle opzioni considerate. I decisori devono esprimere giudizi riguardo a ciascun fattore rilevante, supportati dalle migliori prove disponibili.

Spesso, i processi che i decisori utilizzano, i criteri e le prove che prendono in considerazione per formulare i loro giudizi non sono chiari⁵⁻⁸. Potrebbero omettere criteri importanti, dare eccessivo peso ad altri,

non utilizzare le migliori prove disponibili. L'utilizzo di metodi sistematici e trasparenti per prendere decisioni può aiutare a far sì che siano considerati tutti i criteri importanti e che siano utilizzate le migliori prove disponibili al fine di prendere decisioni informate.

I clinici, per prendere decisioni, utilizzano spesso le linee-guida di pratica clinica. Linee-guida sviluppate in maniera rigorosa sintetizzano tutta la ricerca rilevante disponibile, facilitando la traduzione delle prove in raccomandazioni per la pratica clinica⁹. Tuttavia, la qualità delle linee-guida è spesso sub-ottimale^{10,11}. Se le linee-guida non vengono sviluppate in maniera sistematica e trasparente, i clinici possono non essere in grado di decidere se considerarle affidabili o di valutare le motivazioni di eventuali raccomandazioni conflittuali¹².

Il GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group ha sviluppato e perfezionato un sistema per valutare l'affidabilità delle prove e della forza delle raccomandazioni¹³⁻¹⁵.

Globalmente, oltre 100 organizzazioni, comprese l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la Cochrane e il National Institute for Health and Care Excellence (NICE), utilizzano attualmente, o hanno adottato, i principi del sistema GRADE. Recentemente, attraverso il progetto DECIDE (Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence) (<http://www.decide-collaboration.eu>)¹⁶, finanziato dall'Unione Europea, il GRADE Working Group ha sviluppato i framework Evidence to Decision (EtD) per supportare il processo che va dalle prove allo sviluppo di raccomandazioni. Sono stati sviluppati framework EtD per lo sviluppo di raccomandazioni e decisioni cliniche, di coverage e di salute pubblica¹⁷⁻¹⁹.

Gli EtD sono stati sviluppati attraverso un approccio iterativo che viene descritto nel protocollo del progetto¹⁶. I framework si basano sull'approccio GRADE per la valutazione della forza delle raccomandazioni e per procedere dalle prove alle raccomandazioni cliniche¹⁷⁻¹⁹. I framework sono stati sviluppati in maniera iterativa basandosi sulla revisione della letteratura di rilievo¹⁻⁴, su brainstorming, su feedback dei vari portatori di interesse²⁰, sull'applicazione dei framework stessi a varie raccomandazioni e decisioni e su test con gli utilizzatori.

Ci si è sforzati di creare EtD coerenti per i vari tipi di decisioni, ma, a causa della diversa natura delle decisioni stesse, persistono delle differenze tra i vari framework. Nell'appendice 1, è possibile consultare un glossario dei termini utilizzati nei framework EtD, inclusi quelli relativi alla certezza delle prove, alle decisioni, alle raccomandazioni e alla forza delle raccomandazioni.

I due articoli che descrivono i framework EtD hanno come target sia coloro che devono sviluppare linee-guida sia gli utenti delle linee-guida stesse. Questo primo articolo introduce i framework. Ne descrive lo scopo, lo sviluppo e la struttura. L'articolo, inoltre, descrive come diverse organizzazioni possano adat-

tare i framework ai contesti e ai processi decisionali specifici. Il secondo articolo presenta il framework per le raccomandazioni cliniche²¹.

Scopi dei framework

L'obiettivo principale dei framework EtD è quello di aiutare gruppi di persone (*panel*) a usare le evidenze in modo strutturato e trasparente per produrre raccomandazioni cliniche, di copertura sanitaria e raccomandazioni o decisioni a livello del sistema sanitario o di sanità pubblica.

I framework EtD:

- facilitano l'adattamento di raccomandazioni e decisioni a contesti specifici;
- informano i panel circa i vantaggi e gli svantaggi degli interventi o delle opzioni considerate;
- assicurano che i panel considerino i criteri importanti per prendere decisioni;
- forniscono ai panel un riassunto conciso delle migliori prove disponibili per formulare i loro giudizi relativamente a ciascun criterio ritenuto importante per prendere decisioni;
- aiutano i panel a strutturare la discussione e a identificare i motivi di disaccordo, rendono il processo e le basi per le decisioni strutturate e trasparenti.

I framework EtD assistono gli utenti delle raccomandazioni:

- permettendo loro di comprendere i giudizi emessi dal panel e le prove a supporto di questi giudizi;
- aiutandoli a decidere se le raccomandazioni possano e debbano essere implementate nei loro contesti.

Struttura dei framework

I framework EtD includono tre sezioni principali che riflettono i passi più importanti che conducono dalle prove allo sviluppo di raccomandazioni: la formulazione del quesito, la valutazione delle prove e l'elaborazione delle conclusioni. In questo articolo sarà illustrato l'uso di un framework EtD applicato a una raccomandazione sull'utilizzo di un nuovo farmaco (bedaquilina) per il trattamento della tubercolosi multifarmaco-resistente (MDR-TB)²². È stata utilizzata, come esempio, una versione adattata di una raccomandazione dell'OMS (box 1).

Formulazione del quesito

Il primo passo per andare dalle prove alla raccomandazione, o decisione, è la formulazione chiara del quesito. La sezione relativa al quesito di un framework EtD include dettagli su di esso utilizzando il formato PICO (problema, intervento, confronto, outcome)²³ – la prospettiva considerata per le varie opzioni utili per rispondere al quesito stesso –, i sottogruppi rilevanti, le informazioni chiave di background e le motivazioni

Box 1. Esempio di applicazione del framework EtD.

Utilizzo della bedaquilina per il trattamento della tubercolosi multifarmaco-resistente

«L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che ogni anno si verifichino fino a mezzo milione di nuovi casi di tubercolosi multifarmaco-resistente (MDR-TB). Gli attuali regimi di trattamento per la MDR-TB presentano diversi ostacoli: il trattamento dura almeno 20 mesi richiedendo la somministrazione giornaliera di farmaci che sono più tossici, meno efficaci e molto più costosi di quelli che vengono utilizzati per il trattamento della tubercolosi che risponde ai farmaci. Globalmente, meno della metà di tutti i pazienti che iniziano un terapia per MDR-TB viene trattata con successo. Per la prima volta in oltre 40 anni, un nuovo farmaco per la tubercolosi con un inedito meccanismo di azione, la bedaquilina, è disponibile, e l'FDA degli Stati Uniti lo ha approvato in modo celere nel dicembre del 2012. Tuttavia, le informazioni relative a questo nuovo farmaco rimangono limitate»²².

per le quali la raccomandazione o la decisione si sono rese necessarie. Nel box 1, il quesito formulato dal panel era: "In pazienti con tubercolosi multifarmaco-resistente, basandosi sulla raccomandazione dell'OMS, la bedaquilina dovrebbe essere aggiunta a un regime farmacologico di base?". Il panel ha precisato i dettagli del quesito, rispetto al tipo di popolazione da considerare, all'intervento, al confronto e agli esiti (PICO)²³ e al setting (cliniche per la cura della tubercolosi multifarmaco-resistente in tutto il mondo) (box 2).

In questo esempio, un adattamento di una raccomandazione OMS²², il panel ha adottato la prospettiva del sistema sanitario, prendendo in considerazione costi (e risparmi) ed esiti che potrebbero non coinvolgere direttamente i pazienti trattati.

La prospettiva utilizzata dal panel determinerà quali conseguenze economiche, date dall'introduzione di un intervento, verranno prese in considerazione al momento della formulazione della decisione o della raccomandazione. I panel dovrebbero essere espliciti a tal proposito. Questa scelta di prospettiva può inoltre interessare anche quella degli esiti da considerare (per es., la disponibilità e l'accesso a servizi sanitari, se viene utilizzata la prospettiva del sistema sanitario) e se si debbano considerare anche l'equità, l'accettabilità e la fattibilità (per es., se viene utilizzata la prospettiva del sistema sanitario o di sanità pubblica). Le decisioni o le raccomandazioni possono essere differenti per diversi sottogruppi di persone. I panel, idealmente, dovrebbero essere espliciti fin dall'inizio riguardo al tipo di sottogruppo che vogliono considerare, nel caso ce ne sia qualcuno. Nell'esempio della bedaquilina, il panel ha prestato particolare attenzione al sottogruppo di pazienti con estesa resistenza al farmaco e a pazienti con resistenza o controindicazioni ai fluoroquinoloni o a medicazioni iniettabili. La motivazione di tale scelta è stata che, per questi pazienti, i trattamenti sono pochi e che essi potrebbero essere più disponibili ad accettare i rischi legati a un nuovo farmaco rispetto a pazienti con MDR-TB senza complicazioni.

Box 2. Framework EtD, sezione relativa al quesito*.

*In pazienti con tubercolosi multifarmaco-resistente, basandosi sulle raccomandazioni dell'OMS, la bedaquilina dovrebbe essere aggiunta a un regime farmacologico di base?**

Popolazione: pazienti con tubercolosi multifarmaco-resistente (MDR-TB).

Intervento: bedaquilina associata a un regime farmacologico per MDR-TB di routine.

Confronto: solo regime farmacologico per MDR-TB di routine.

Esiti principali: pazienti con remissione dei sintomi dopo 120 settimane, reazioni avverse al farmaco (eventi avversi gravi clinici e biologici), mortalità, tempo di conversione delle colture cellulari, conversione delle colture a 24 settimane, resistenza acquisita al fluoroquinolone e ai farmaci iniettabili.

Setting: globale, cliniche per il trattamento della MDR-TB.

Prospettiva: prospettiva di popolazione (sistema sanitario).

Sottogruppi: pazienti con estesa resistenza al farmaco (XDR) o tubercolosi pre-XDR o pazienti con resistenza o controindicazioni ai fluoroquinoloni o a farmaci iniettabili.

Background: l'emergenza relativa alla resistenza ai farmaci è una minaccia globale per la cura e il controllo della tubercolosi. L'OMS stima che circa 310.000 casi di MDR-TB (resistenti almeno alla rifampicina e all'isoniazide) siano avvenuti tra i pazienti diagnosticati con tubercolosi nel 2011.

I regimi correnti di trattamento per la tubercolosi farmaco-resistente sono lunghi dall'essere soddisfacenti: complessivamente la durata del trattamento è maggiore o uguale a 20 mesi e richiede la somministrazione giornaliera di farmaci che sono più tossici e meno efficaci di quelli utilizzati per il trattamento della tubercolosi che risponde ai trattamenti farmacologici in uso. Un nuovo farmaco, con un meccanismo di azione inedito, la bedaquilina, è disponibile e l'FDA degli Stati Uniti lo ha approvato celermente nel dicembre del 2012. Ciononostante, le informazioni disponibili su questo nuovo farmaco rimangono limitate.

*I template utilizzati per i framework EtD sono adattati per specifici tipi di decisioni. Quello qui mostrato è per raccomandazioni cliniche che utilizzano una prospettiva di popolazione.

**Adattata da una linea-guida OMS²². Questa non dovrebbe essere considerata una raccomandazione OMS. Una versione interattiva di questo framework che include anche informazioni sui sottogruppi è disponibile su: <https://goo.gl/cvRGH8> e su <https://goo.gl/Sn46Zv>.

Conflitti di interesse

I conflitti di interesse intellettuali e finanziari sono comuni e possono influenzare giudizi e raccomandazioni o decisioni²⁴⁻²⁶. Coloro che sviluppano linee-guida e le organizzazioni responsabili di decisioni in ambito sanitario dovrebbero prendere in considerazione i conflitti di interesse al momento della costituzione del panel²⁷. Inoltre, dal momento che i potenziali conflitti di interesse possono variare a seconda del quesito, i panel dovrebbero considerarli e riportarli al momento della formulazione di ciascun quesito. Il panel dovrebbe inoltre specificare le azioni da intraprendere per la loro gestione, azioni che potrebbero variare dalla semplice dichiarazione del conflitto all'esclusione del membro del panel dalla discussione di quesiti specifici o dalla produzione dell'intera linea-guida^{25,27,28}. Nell'esempio di bedaquilina, il panel ha riportato che tutti i suoi membri hanno dichiarato conflitti di interesse giudicati minori o nessun conflitto di interesse in generale (appendice 2).

Fare una valutazione

I framework EtD rendono espliciti i criteri utilizzati per valutare interventi o opzioni alternative, i giudizi del panel relativamente a ogni singolo criterio, le prove e le considerazioni aggiuntive che sono state utilizzate per formulare ciascun giudizio. Le evidenze della ricerca si riferiscono ai fatti (reali o asseriti) che sono stati utilizzati per informare i giudizi del panel e derivanti da studi che hanno utilizzato metodi espliciti e sistematici. Le considerazioni aggiuntive includono altre prove, quali raccolte routinarie di dati, assunzioni e logiche utilizzate per formulare un giudizio. In relazione a qualcuno o a tutti i criteri, il panel potrebbe produrre giudizi differenti per uno o più sottogruppi (per es., pazienti più anziani o con malattie più gravi). Quando rilevante, potrebbe, inoltre, fornire ulteriori dettagli, relativi ai punti di vista discordanti da parte di membri del panel o ai risultati di votazioni sui giudizi in situazioni di disaccordo. La valutazione dei diversi criteri svolta dal panel nell'esempio della bedaquilina è disponibile nell'appendice 2 (una versione interattiva è consultabile agli indirizzi <https://goo.gl/BdxAyD> e <https://goo.gl/NXpz4G>).

Differenti tipi di decisioni e differenti prospettive richiedono differenti considerazioni. Di conseguenza, suggeriamo specifici set di criteri per le raccomandazioni cliniche che utilizzano la prospettiva del singolo paziente, o la prospettiva della popolazione, per le decisioni di copertura sanitaria, per le raccomandazioni e decisioni riguardanti test diagnostici e per le raccomandazioni o decisioni che utilizzano la prospettiva del sistema sanitario o di sanità pubblica (tabella 1).

Nonostante esistano delle differenze nell'operatività dei criteri rispetto ai vari tipi di decisione, la maggior parte dei criteri è simile, come si può osser-

vare nella tabella 1, dove sono mostrati i criteri per i cinque tipi di decisioni. Per tutti e cinque i tipi di decisione vengono incluse domande relative a quanto il problema sia una priorità, alla grandezza degli effetti desiderati e degli effetti indesiderati, alla certezza/attendibilità delle prove, alle considerazioni su come i pazienti (o altri soggetti interessati, come per esempio chi di loro si prende cura) valutino gli esiti principali. Tutti i framework che adottano la prospettiva della popolazione includono, inoltre, considerazioni relative all'impatto sull'equità.

Per i quesiti riguardanti i test, qualora non siano disponibili prove dirette da studi controllati randomizzati o studi osservazionali sull'impatto di diverse strategie diagnostiche rispetto a esiti importanti, è necessario considerare dei criteri aggiuntivi²⁹. Questi includono considerazioni circa l'accuratezza dei test e la certezza sui diversi tipi di prove utilizzate rispetto agli effetti desiderati e indesiderati del test (inclusi gli effetti diretti, quali per es. gli effetti indesiderati di test invasivi, e gli effetti indiretti, quali per es. quelli derivanti dalla gestione delle decisioni prese sulla base dei risultati del test).

Alcune organizzazioni potrebbero desiderare di personalizzare i criteri da utilizzare. Per esempio, coloro i quali hanno sviluppato le linee-guida potrebbero aver valutato la priorità del problema prima di aver formulato la raccomandazione e decidere di conseguenza di non includere la priorità del problema come criterio. Altre organizzazioni, in linea col loro mandato, potrebbero decidere di considerare un fattore separatamente, come criterio aggiuntivo, piuttosto che considerarlo come un dettaglio di giudizio di un criterio ampio. Per esempio, l'autonomia o altre considerazioni etiche, nei framework EtD, sono incluse come dettagli per valutare l'accettabilità; una organizzazione potrebbe però decidere di considerare l'autonomia come un criterio separato invece che come un dettaglio per formulare un giudizio relativo all'accettabilità. La tabella 2 mostra altri criteri che abbiamo incorporato come dettagli di giudizi, ma che altre organizzazioni potrebbero volere considerare come criteri separati^{30,31}.

Una caratteristica chiave dei framework EtD, così come di altre presentazioni del gruppo GRADE-DECIDE³², è che sono strutturati per livelli; ciò significa che i messaggi chiave sono presentati nel livello più alto con collegamenti a informazioni più dettagliate. Per esempio, i framework includono, per ciascun criterio, riassunti concisi delle più importanti prove (appendice 2). In particolare, questi sono riassunti in una tabella o in un paragrafo di testo. Dai framework, è possibile collegarsi a informazioni più dettagliate, come per esempio tabelle/profili di evidenza (*evidence profile*)¹⁵ o tabelle interattive riassuntive dei risultati (*interactive summary of findings table*) (<https://goo.gl/EXDBci>) e da lì è possibile collegarsi a informazioni ancora più dettagliate, come una revisione sistematica. Questo aiuta a strutturare la discussione, assicurando che ci sia una comprensione comune dei risul-

Tabella 1. Criteri per framework EtD per cinque diversi tipi di decisioni.					
	Raccomandazione clinica-prospettiva individuale	Raccomandazione clinica - prospettiva di popolazione	Decisioni di copertura sanitaria	Raccomandazioni/decisioni di sistema sanitario e sanità pubblica	Test diagnostici, di screening o altri test*
Priorità del problema	Il problema rappresenta una priorità?				
Accuratezza del test	Non applicabile				Qual è l'accuratezza del test?
Pro e contro	Quanto sono sostanziali gli effetti desiderati previsti?				
	Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?				
Certezza delle prove	Qual è la certezza complessiva delle prove di evidenza?				Qual è la certezza complessiva di: <ul style="list-style-type: none"> ■ accuratezza del test ■ qualsiasi beneficio diretto critico o importante, eventi avversi, o costi del test ■ effetti della gestione derivata dai risultati del test ■ collegamenti tra i risultati del test e le decisioni di gestione ■ effetti del test
Importanza dell'esito	Esiste qualche importante incertezza o variabilità rispetto al valore che le persone attribuiscono agli esiti principali?				Esiste qualche importante incertezza o variabilità rispetto al valore che le persone attribuiscono agli esiti principali, includendo gli eventi avversi, i costi del test e gli esiti successivi relativi alla gestione clinica derivata dai risultati del test?
Bilanciamento	Il rapporto tra benefici ed effetti indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?				Il rapporto tra benefici ed effetti indesiderati favorisce il test o il confronto?
Utilizzo delle risorse	Quanto sono grandi le risorse necessarie (costi)?				
	Qual è la certezza nelle prove circa le risorse necessarie (costi)?				
	L'analisi costo/efficacia dell'intervento (i costi di tasca propri in relazione ai benefici in valore assoluto) favorisce l'intervento o il confronto?	L'analisi costo/efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		L'analisi costo/efficacia dell'opzione favorisce l'opzione o il confronto?	L'analisi costo/efficacia del test favorisce il test o il confronto?
Equità	Quale sarebbe l'impatto sull'equità relativamente alla salute?				
Accettabilità	L'intervento è accettabile per i pazienti, per i caregiver e per chi fornisce servizi di assistenza sanitaria?	L'intervento è accettabile per i principali portatori di interessi?		L'opzione è accettabile per i principali portatori di interessi?	Il test è accettabile per i principali portatori di interessi?
Fattibilità	L'intervento è fattibile per pazienti, caregiver e fornitori di assistenza sanitaria?	L'intervento è implementabile?		L'opzione è implementabile?	È possibile implementare il test?

*I test coprono le raccomandazioni cliniche e di sanità pubblica utilizzando la prospettiva dell'individuo e della popolazione.

Criterio	Giudizi dettagliati
Il problema è da considerare una priorità?*	<ul style="list-style-type: none"> ■ Le conseguenze del problema sono da ritenere serie? (ovvero gravi o importanti in termini di potenziali benefici o risparmi)? ■ Il problema è urgente? [non rilevante per le decisioni di copertura sanitaria] ■ Il problema è riconosciuto essere una priorità (come quelli basati su decisioni politiche)? [non rilevante quando si considera la prospettiva del paziente]
Quanto sono sostanziali i benefici attesi?	<ul style="list-style-type: none"> ■ Giudizi per ciascun esito per il quale esistono benefici
Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati attesi?	<ul style="list-style-type: none"> ■ Giudizi per ciascun esito per il quale esistono effetti indesiderati
Qual è la certezza complessiva nelle prove relative all'efficacia?	<ul style="list-style-type: none"> ■ Riferirsi al manuale GRADE relativamente ai giudizi dettagliati sulla qualità delle prove o sulla certezza nelle stime degli effetti^{30,31}
Esiste qualche importante incertezza o variabilità sul valore che le persone possono attribuire agli esiti principali?	<ul style="list-style-type: none"> ■ Esiste qualche incertezza importante sul valore che le persone possono attribuire agli esiti principali? ■ Esiste qualche variabilità sul valore che le persone possono attribuire agli esiti principali? [non rilevante per le decisioni di copertura sanitaria]
I benefici superano gli effetti indesiderati?	<ul style="list-style-type: none"> ■ Giudizi riguardanti ciascuno dei quattro criteri precedenti ■ In che misura le seguenti considerazioni influenzano il rapporto tra i benefici e gli effetti indesiderati: <ul style="list-style-type: none"> - in che misura le persone attribuiscono meno valore agli esiti futuri rispetto agli esiti attuali (i loro tassi di sconto)? - l'atteggiamento delle persone rispetto agli effetti indesiderati (quanto sono contrari al rischio)? - l'atteggiamento delle persone rispetto ai benefici (quanto sono favorevoli al rischio)?
Quanto sono grandi le risorse necessarie?*	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rispetto a ciascun item per cui sono richieste meno risorse, quanto è grande la differenza? Rispetto a ciascun item per cui sono richieste più risorse, quanto è grande la differenza?
Qual è la certezza nelle prove relative alle risorse necessarie?*	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sono state individuate tutte le voci importanti nell'uso delle risorse che potrebbero essere differenti tra le due opzioni? ■ Quanta certezza esiste sulle prove riguardanti la differenza nell'utilizzo di risorse tra le opzioni prese in considerazione? (Riferirsi al manuale GRADE relativamente ai giudizi dettagliati circa la qualità delle prove o la certezza nelle stime degli effetti) ■ Quanta certezza esiste sui costi rispetto agli item relativi all'utilizzo di risorse diverse tra le opzioni prese in considerazione? ■ Vi è una variabilità importante relativamente ai costi rispetto agli item relativi all'utilizzo di risorse diverse tra le opzioni prese in considerazione?
I benefici assoluti valgono l'incremento nei costi?*	<ul style="list-style-type: none"> ■ Giudizi relativi a ciascuno dei sei criteri precedenti ■ Il rapporto costo/efficacia è sensibile a un'analisi di sensitività univariata? ■ Il rapporto costo/efficacia è sensibile a un'analisi di sensitività multivariata? ■ La valutazione economica sulla quale si basa la stima costo/efficacia è affidabile? ■ La valutazione economica sulla quale si basa la stima costo/efficacia è applicabile ad altri contesti di interesse?
Quale sarebbe l'impatto sull'equità in sanità?*	<ul style="list-style-type: none"> ■ Esistono dei gruppi o setting che potrebbero essere svantaggiati in relazione al problema o agli interventi (opzioni) presi in considerazione? ■ Esistono delle motivazioni plausibili per prevedere delle differenze nell'efficacia relativa dell'intervento (opzione) per gruppi o setting svantaggiati? ■ Esistono delle condizioni di partenza differenti tra i gruppi o setting che possano avere un impatto sull'efficacia assoluta dell'intervento o sull'importanza del problema tra gruppi o setting svantaggiati? ■ Esistono delle considerazioni importanti che dovrebbero essere fatte quando l'intervento (opzione) viene implementato in maniera tale da assicurarsi che la mancanza di equità, se possibile, sia ridotta e non sia aumentata?

segue **Tabella 2.** Giudizi dettagliati nei framework EtD.

Critero	Giudizi dettagliati
L'intervento/opzione è accettabile per i principali portatori di interessi?*	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vi sono portatori di interessi che potrebbero non accettare la distribuzione di benefici, danni e costi? ■ Vi sono portatori di interessi che potrebbero non accettare i costi o gli effetti indesiderati a breve termine o i benefici futuri? ■ Vi sono portatori di interessi che potrebbero non essere d'accordo con l'importanza (valore) dei benefici e degli effetti indesiderati (a causa dei loro interessi personali o a causa della loro percezione dell'importanza relativa per altri degli effetti)? ■ L'intervento potrebbe avere degli effetti negativi sull'autonomia delle persone? ■ Vi sono portatori di interesse che potrebbero disapprovare moralmente l'intervento, per ragioni diverse rispetto all'autonomia delle persone (come per esempio per principi di etica quali operare male, bene o per principi di giustizia)?
L'intervento è possibile da implementare?	<p>Per decisioni diverse da quelle di copertura sanitaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ L'intervento o l'opzione sono sostenibili? ■ Esistono delle barriere importanti che limiterebbero probabilmente la fattibilità dell'intervento (opzione) o che dovrebbero essere considerati durante la sua implementazione^{30,31}. <p>Per decisioni di copertura sanitaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ La copertura dell'intervento è sostenibile? ■ È possibile assicurare un utilizzo appropriato che rispetti le indicazioni che sono state approvate? ■ Un eventuale uso inappropriato (indicazioni che non sono state approvate) è da considerare una preoccupazione importante? ■ L'accessibilità all'intervento è una preoccupazione importante? ■ Esistono leggi, burocrazie o vincoli legali che potrebbero rendere la copertura dell'intervento difficile o impossibile?

*Per questi criteri, la certezza nelle prove dovrebbe essere considerata dettagliatamente

**Questi criteri non sono inclusi quando si adotta la prospettiva del singolo paziente

tati chiave della ricerca che informa ciascun giudizio ed evita problematiche che talvolta sorgono quando i membri del panel ricevono grosse pile di documenti senza alcun riassunto conciso. Rende, inoltre, più facile ai membri del panel e agli utenti delle raccomandazioni, ove necessario, analizzare approfonditamente le prove disponibili.

Formulare le conclusioni

Il processo che porta alla formulazione delle conclusioni inizia con la revisione da parte del panel dei giudizi emessi valutando le prove disponibili per i singoli criteri e considerando le implicazioni che questi giudizi hanno sulla raccomandazione o sulle decisioni. Basandosi sulle valutazioni fatte, il panel trae delle conclusioni circa la forza delle raccomandazioni o il tipo di decisione da prendere; per esempio una raccomandazione può essere forte o debole (talvolta chiamate "condizionali", "discrezionali" o "con riserva") a favore o contro un intervento o l'alternativa. Inoltre, il panel formula la raccomandazione o la decisione in maniera concisa, chiara e perseguibile¹⁸ fornendo giustificazioni per la raccomandazione o la decisione stessa. Le conclusioni includono, inoltre, considerazioni di rilievo rispetto ai sottogruppi, all'implementazione, al monitoraggio e valutazione, e alle priorità di ricerca (si veda il box 3

per le conclusioni a cui si è giunti nell'esempio della bedaquilina).

I panel delle linee-guida potrebbero essere riluttanti nel formulare raccomandazioni a favore o contro un intervento o un'opzione e non dovrebbero evitare di formulare una raccomandazione solo perché altre persone potrebbero fare scelte differenti da quelle raccomandate. Questa dovrebbe invece essere la caratteristica determinante per formulare raccomandazioni deboli. Un motivo per non raccomandare un intervento a favore o contro è che i vantaggi e gli svantaggi degli interventi o dei confronti sono così modesti che il panel non si sente di formulare una raccomandazione debole a favore dell'uno o dell'altro. Un'altra ragione possibile è che esista così tanta incertezza, che il panel concluda che una raccomandazione a favore o contro l'intervento, o il confronto, sarebbe speculativa¹⁷⁻¹⁹.

I tipi di raccomandazioni o decisioni appropriate possono essere variabili. Per esempio, raccomandazioni forti e deboli sono appropriate per fare raccomandazioni cliniche e tali tipi di raccomandazioni hanno una chiara implicazione sia per i clinici sia per i pazienti¹⁷⁻¹⁹.

Il panel dell'OMS, per esempio, ha sviluppato una raccomandazione *ad interim* riguardo la bedaquilina di tipo condizionale poiché la certezza nelle prove era molto bassa e poiché il trattamento è raccomandato solo in particolari circostanze (box 3).

BOX 3. Evidence to Decision framework - Sezione per la formulazione delle conclusioni.**Basandosi sulle raccomandazioni dell'OMS, in pazienti con tubercolosi multifarmaco-resistente, la bedaquilina dovrebbe essere aggiunta a un regime farmacologico di base?*****Raccomandazione**

1. Il panel costituito da un gruppo di esperti suggerisce che la bedaquilina potrebbe essere aggiunta al regime farmacologico raccomandato dall'OMS nei pazienti con tubercolosi multifarmaco-resistente nelle seguenti condizioni [raccomandazione condizionale *ad interim*, certezza nelle stime dell'effetto molto bassa]:
 - basandosi sulle raccomandazioni dell'OMS, non può essere previsto un regime di trattamento efficace che contenga i quattro farmaci di seconda linea appartenenti a quattro diverse classi di farmaci;
 - esistono documentate prove che, in aggiunta alla resistenza multifarmaco, vi sia resistenza a qualsiasi fluoroquinolone;
 - la bedaquilina dovrebbe essere utilizzata per una durata massima di sei mesi e alle dosi suggerite (400 mg al dì per le prime due settimane, seguita da 200 mg tre volte a settimana per le rimanenti 22 settimane);
 - a causa delle poche o nulle informazioni disponibili, la bedaquilina dovrebbe essere usata con prudenza nei pazienti con infezione HIV e nei pazienti con comorbidità (quali il diabete) o in persone con dipendenza da alcol o droghe;
 - la bedaquilina non deve essere aggiunta da sola a un regime fallimentare.

Giustificazione

- Il panel ha formulato una raccomandazione condizionale, per una specifica sottopopolazione, che può essere implementata in condizioni molto specifiche. La raccomandazione è, inoltre, provvisoria in quanto il panel ha deciso di rivederla nel 2015 o prima se diventassero disponibili informazioni sostanziali in grado di migliorare le conoscenze relative alla sicurezza, tossicità ed efficacia (quali studi successivi alla commercializzazione, trial in corso o altri studi). Il panel ha ritenuto che, considerata l'incertezza circa il rapporto tra effetti benefici ed effetti indesiderati, solo i pazienti con tubercolosi con estesa resistenza al farmaco dovrebbero essere disposti ad accettare un trattamento con la bedaquilina.
- Il panel ha giudicato che l'impatto sulla conversione delle colture sia abbastanza grande da superare gli effetti indesiderati. Tuttavia, il livello di confidenza sui dati utilizzati per formulare una decisione globale era basso e il panel non ha potuto raggiungere un consenso circa il rapporto tra effetti benefici ed effetti indesiderati. Si è proceduto con un voto (osservatori e tecnici ne sono stati esclusi). I risultati sono stati i seguenti: 10 voti a favore del fatto che gli effetti benefici superino gli effetti indesiderati; 4 voti a favore del fatto che gli effetti indesiderati superino gli effetti benefici e 2 astenuti (incluso il chair del panel).

Giustificazione dettagliata

- *Effetti indesiderati.* In pazienti che assumono la bedaquilina, se confrontata col trattamento di base per la MDR-TB, i decessi e gli eventi avversi seri sono stati più frequenti (rispettivamente 10 in più ogni 100 pazienti [da 0 in più a 89 in più] e 5 in più ogni 100 pazienti [da 0 in più a 25 in più]).
- *Valori.* I trattamenti terminati con successo, gli eventi avversi seri e la mortalità sono stati considerati importanti per i pazienti mentre il tempo di conversione, la conversione delle colture e la resistenza sono stati considerati meno importanti. I pazienti con una prima e confermata diagnosi di MDR-TB accettano con meno probabilità il rischio di assumere un nuovo farmaco con un potenziale incremento del rischio di mortalità. La probabilità che i pazienti vogliano accettare un regime di trattamento efficace dovrebbe dipendere dalla presenza di MDR-TB, come per esempio una resistenza estesa al farmaco (XDR) o una forma di tubercolosi pre-XDR. Per questa sottopopolazione è possibile che vi sia comunque un'importante incertezza o variabilità.
- *Certeza nelle prove.* La certezza complessiva nelle prove è stata considerata bassa a causa della limitata disponibilità di prove. Vi sono state delle preoccupazioni circa l'imprecisione e la mancanza di generalizzabilità a causa dell'esiguo campione studiato, dell'uso di una versione modificata dell'analisi "intention-to-treat" (ovvero la mancanza di analisi "intention-to-treat") e della bassa certezza nelle prove relative ai regimi di trattamento di base per la MDR-TB utilizzati nel trial.

Considerazioni relative ai sottogruppi

- La probabilità che i pazienti accettino un regime di trattamento efficace dipende dai sottogruppi di pazienti con MDR-TB: per esempio, pazienti pre-XDR o gruppi di pazienti XDR potrebbero accettare con maggiore probabilità il rischio di assumere un nuovo farmaco con un potenziale incremento del rischio di mortalità se confrontati con quelli con una prima diagnosi confermata di MDR-TB.

Considerazioni circa l'implementazione

- Il paziente dovrebbe poter seguire un processo decisionale dopo essere stato debitamente informato.
- Dovrebbero essere messi in atto un monitoraggio clinico e la gestione delle comorbidità (specialmente quelle cardiache ed epatiche).
- Tra i gruppi di pazienti trattati con il farmaco, viene stabilita una farmacovigilanza attiva e viene rinforzata, a livello dei singoli Paesi, la comunicazione spontanea di reazioni avverse al farmaco.

Monitoraggio e considerazioni relative alle valutazioni

- La resistenza ad altri farmaci antitubercolotici dovrebbe essere monitorata seguendo le raccomandazioni dell'OMS.
- In assenza di un test specifico per saggiare la farmaco-suscettibilità alla bedaquilina (DST), la resistenza alla bedaquilina dovrebbe essere monitorata attraverso la valutazione delle concentrazioni minime inibitorie (MIC).
- Il test al baseline e il monitoraggio per il prolungamento della QT e per lo sviluppo di aritmie sono imperativi.
- In assenza di un test specifico per la saggiare la farmaco-suscettibilità alla bedaquilina, monitorare la resistenza a essa mediante la valutazione del MIC.

segue **BOX 3**

- Perplexità sull'incremento della produzione del farmaco per far fronte ai fabbisogni degli ultimi stadi della sperimentazione clinica prima della vera e propria produzione su scala industriale dovute al costo e/o vincoli legislativi locali.

Priorità di ricerca

- Dovrebbero essere accelerati studi clinici di fase 3 sulla sicurezza ed efficacia del trattamento con bedaquilina, con particolare attenzione alla mortalità (incluso le cause di morte).
- Sviluppo di un test affidabile per la resistenza alla bedaquilina.
- Studi su farmacocinetica, sicurezza ed efficacia in specifiche popolazioni (bambini, pazienti con HIV, persone con dipendenza da alcol e droghe, anziani, donne in gravidanza, pazienti diabetici e persone con tubercolosi extrapolmonare).
- Studi ben disegnati riguardanti eventi di sicurezza (a breve e lungo termine), includendo il tipo, la frequenza e la severità degli eventi avversi.
- Interazioni tra farmaci, includendo i farmaci antiretrovirali e farmaci antitubercolosi già esistenti o di recente sviluppo.
- Durate e dosaggi del trattamento.
- Accettabilità da parte del paziente.
- Ulteriore ricerca della validità delle conversione delle colture come marcatore surrogato dell'esito del trattamento.

*Adattata da una raccomandazione dell'OMS²². Questa non deve essere considerata una raccomandazione OMS. Una versione interattiva di questo framework che include informazioni sui sottogruppi può essere trovata agli indirizzi: <https://goo.gl/RhY9xc> e <https://goo.gl/givugP>

Tuttavia, non è possibile formulare decisioni di tipo forte o debole rispetto a decisioni di copertura sanitaria, o che riguardino il sistema sanitario o la sanità pubblica. Per esempio, un intervento può venire rimborsato o non rimborsato, nonostante possano esistere dei caveat per la sua copertura. Le decisioni possibili negli ambiti di copertura sanitaria includono la non copertura dell'intervento, o la copertura limitatamente ad ambiti di ricerca³³, la copertura con negoziazione sul prezzo, la copertura limitata e la copertura integrale. La giustificazione per una raccomandazione o decisione dovrebbe derivare dai giudizi che il panel ha espresso in relazione ai criteri utilizzati nella valutazione. Una giustificazione dettagliata può chiarire alcuni aspetti del modo di pensare del panel riguardo ai criteri chiave che hanno guidato la raccomandazione o decisione, come illustrato nell'esempio della bedaquilina (una versione adattata di una raccomandazione dell'OMS) nel box 3. Le conclusioni del panel relative a considerazioni su sottogruppi dovrebbero specificare quali di essi sono stati considerati dal panel e come queste considerazioni abbiano influenzato le raccomandazioni. Se i giudizi del panel (e le prove o le considerazioni aggiuntive che hanno informato questi giudizi) e le loro conclusioni relative a un sottogruppo sono molto diverse dalla valutazione complessiva, il panel può decidere di presentare un framework EtD solo per quel sottogruppo. Le conclusioni delle considerazioni sull'implementazione dovrebbero specificare le perplessità principali relative alla fattibilità e all'accettabilità dell'intervento, quali strategie utilizzare per affrontare queste perplessità, così come qualsiasi informazione importante riguardo a come implementare l'intervento, in particolar modo se complesso.

Le conclusioni relative al monitoraggio e alla valutazione dovrebbero includere suggerimenti su quali indicatori, se ve ne sono, dovrebbero essere monitorati e quali valutazioni siano necessarie in re-

lazione all'implementazione delle raccomandazioni o delle decisioni. Ciò è particolarmente rilevante per decisioni e raccomandazioni che riguardano il sistema sanitario o la sanità pubblica. Infine, avendo rivisto e valutato le prove, il panel dovrebbe identificare le priorità di ricerca necessarie per risolvere le incertezze e le lacune esistenti nelle prove che hanno informato i giudizi.

Come vengono preparati i framework EtD e come vengono usati dai panel e dagli utilizzatori delle raccomandazioni

Della preparazione dei framework EtD dovrebbero occuparsi in genere team di tecnici o altre persone con specifiche competenze. Le competenze necessarie dovrebbero in genere includere la conoscenza dei metodi per sviluppare in modo appropriato revisioni sistematiche³⁴, la conoscenza del metodo GRADE^{13,14}, dell'argomento clinico e del sistema sanitario o di sanità pubblica interessato. Il GRADEpro Guideline Development Tool (GRADEpro GDT) (www.gradepro.org), gli EtD interattivi (<http://ietd.epistemionikos.org/>) e i summary of findings (iSoF; <http://isof.epistemionikos.org/>) sono soluzioni web gratuite per la preparazione e l'uso di framework EtD interattivi. Gli iEtD e le iSoF sono anche integrati in altri strumenti per la creazione e l'utilizzo di framework EtD quali MAGIC (Making GRADE the Irresistible Choice; www.magicapp.org). Questi strumenti facilitano la preparazione collaborativa e la gestione dei framework EtD da parte di team di tecnici e il loro utilizzo da parte dei panel. Inoltre, supportano la disseminazione delle informazioni derivate dai framework con presentazioni personalizzate in differenti formati a seconda dell'audience cui sono destinati (clinici, pazienti, pubblico in generale, o decisori politici). Il GRADEpro, inoltre, of-

fre un'unica soluzione web per gestire, riassumere e presentare informazioni utili ai processi decisionali in ambito sanitario e per lo sviluppo di linee-guida. Come parte di queste funzionalità, GRADEpro GDT supporta la creazione di tabelle/profili di evidenza e di tabelle riassuntive dei risultati¹⁵, e facilita lo sviluppo di linee-guida cliniche. GRADEpro inoltre contiene una crescente banca dati di tabelle/profili di evidenza ed evidence to decision framework (<http://dbep.gradeopro.org/search>). I framework EtD possono inoltre essere utilizzati da coloro i quali sviluppino linee-guida per adattare le raccomandazioni a contesti specifici o dai decisori politici per valutare se implementare o meno la raccomandazione nei loro specifici contesti. La presentazione "Recommendation to decision (RtD)" può facilitare questo processo, come viene illustrato nell'esempio della bedaquilina in appendice 3 (una versione adattata di una raccomandazione OMS). Questo tipo di presentazione può essere generato tramite gli iEtD. I clinici e gli altri utenti della raccomandazione possono utilizzare i framework per rivedere sistematicamente le raccomandazioni e decidere se possano essere applicate al loro contesto o a particolari pazienti.

Osservazioni finali e sviluppi futuri

Nel corso degli ultimi quindici anni il GRADE Working Group ha stabilito criteri per procedere dalle prove alle raccomandazioni. Questi criteri sono stati applicati in numerose linee-guida cliniche e di sanità pubblica e il loro utilizzo ha aumentato la trasparenza delle linee-guida e fornito un approccio strutturato per determinare la direzione e la forza delle raccomandazioni. I framework EtD sono un'evoluzione di questo approccio per formulare raccomandazioni.

I vantaggi dei framework EtD, se confrontati con approcci meno strutturati utilizzati nello sviluppo di linee-guida e nei processi decisionali, includono:

- lo sviluppo rigoroso da parte di un ampio gruppo multidisciplinare internazionale;
- un processo trasparente per procedere dalle prove alle raccomandazioni o alle decisioni;
- considerazioni esplicite relative al valore attribuito agli esiti da parte delle persone che sono destinatarie delle decisioni;
- uso di un approccio controllato da parte dei panel nella disseminazione delle raccomandazioni o decisioni.

I framework EtD differiscono dalle versioni precedenti delle tabelle GRADE Evidence to Recommendations¹⁷⁻¹⁹ per molti motivi. Incorporano al loro interno nuovi criteri e richiedono, per ciascuno, sintesi delle prove più esplicite e strutturate e che vanno oltre le sole sintesi dei risultati relative all'efficacia degli interventi¹⁴. Riguardano decisioni e raccomandazioni di copertura sanitaria, sistema sanitario e sanità pubblica e facilitano i processi decisionali basati su tali raccomandazioni. Richiedono al panel di specificare

la prospettiva che sta assumendo e, per i sottogruppi di interesse, le differenze nei loro giudizi per ciascuno specifico criterio. Hanno una struttura più dettagliata che può facilitare la discussione all'interno del panel e rendere la discussione più efficace e chiarire quali siano le prove utilizzate per informare la discussione; inoltre, assicurano che le raccomandazioni e le decisioni derivino dai giudizi relativi a criteri importanti e rendono le basi per le raccomandazioni maggiormente trasparenti.

Un potenziale limite dei framework EtD è la loro aumentata complessità se paragonati con le precedenti tabelle GRADE Evidence to Recommendations. Poiché le decisioni in ambito sanitario sono complesse, qualsiasi sistema per passare dalle prove alle decisioni richiede un bilanciamento tra semplicità e trasparenza in relazione a ciascun fattore considerato importante. Nonostante i framework EtD siano più complessi di qualunque altro approccio suggerito dal GRADE Working Group per la formulazione di giudizi sulla forza delle raccomandazioni¹⁷⁻¹⁹, essi aggiungono chiarezza e rendono più trasparenti i giudizi sui quali vengono basate le decisioni. Inoltre, è stato osservato che, una volta che il quesito è stato formulato e le prove cercate e riassunte, l'utilizzo dei framework EtD non richiede più tempo per il processo decisionale. Nonostante questo, come per l'uso di qualsiasi altro nostro metodo, la padronanza dell'uso dei framework EtD richiede familiarità e pratica. Idealmente, le prove dovrebbero essere utilizzate per guidare la formulazione di giudizi riguardanti ogni criterio considerato nei framework EtD. Tuttavia, spesso tali prove saranno insufficienti o le istituzioni avranno risorse limitate per poter individuare o riassumere in modo sistematico tutte le prove rilevanti. I framework EtD mostrano esplicitamente quali prove, qualora disponibili, siano state utilizzate per informare ciascun giudizio e, nel caso in cui nessuna prova fosse disponibile, quali considerazioni siano state fatte. Le organizzazioni possono selezionare i criteri da utilizzare e decidere quali eventualmente non considerare. Tuttavia, tutti i criteri inclusi nei framework EtD potrebbero essere fondamentali per una decisione. Pertanto, suggeriamo che le organizzazioni che desiderino ridurre il numero di criteri dovrebbero prima considerare le implicazioni di tale scelta. Per esempio, se una persona che deve sviluppare delle linee-guida decidesse di non includere il criterio relativo all'uso delle risorse, ciò implica: o rendere implicito il giudizio relativo all'uso di risorse o lasciare all'utente della linea-guida la scelta se considerare o meno tale criterio nel caso in cui decida di aderire alle raccomandazioni.

È stato posto particolare sforzo sia nell'identificare un insieme comprensivo di criteri sia nel rendere il framework il più semplice possibile. Come con tutti gli aspetti del sistema GRADE, si continuerà a monitorare e valutare l'utilizzo dei framework EtD nella pratica e, se necessario, a perfezionare i criteri che sono inclusi in ciascun framework o altri loro aspetti.

L'uso di criteri multipli per formulare decisioni o raccomandazioni in ambito sanitario, e l'uso di prove che vadano oltre le sole prove di efficacia, non è inedito^{1-4,35-38}. Qualcuno ha sostenuto l'uso dell'analisi decisionale multicriterio (MCDA) (utilizzando modelli matematici) nella valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA) e nelle decisioni di copertura sanitaria³⁷⁻³⁹. Tuttavia, questi modelli sono stati utilizzati raramente. I vantaggi e gli svantaggi nell'utilizzo di MCDA rispetto ai framework EtD sono simili a quelli di un approccio di bilancio rispetto a una valutazione economica³⁹. Talvolta può essere desiderabile utilizzarli entrambi, ma probabilmente poche organizzazioni hanno le risorse per intraprendere una MCDA,

e vi è parecchia incertezza riguardo a questi modelli e al loro ruolo nell'informare questo tipo di decisioni.

I framework EtD forniscono un approccio per riflessioni strutturate che possono aiutare coloro i quali devono prendere decisioni o esprimere raccomandazioni a essere più sistematici ed espliciti riguardo ai giudizi che formulano, alle prove utilizzate per informare questi giudizi, alle considerazioni aggiuntive e alle basi utilizzate per le loro raccomandazioni o decisioni. Per i fruitori di raccomandazioni e decisioni, i framework EtD possono contribuire a garantire l'affidabilità delle stesse e consentire loro di valutare le basi sottostanti le raccomandazioni/decisioni facilitandone l'adattamento al loro specifico contesto.

Appendice 1. Evidence to Decision framework (framework dalle prove alle decisioni): terminologia

Certeza nelle prove (chiamata anche qualità delle prove, qualità delle prove di evidenza o confidenza nella stima degli effetti) ^{1,2}	Nel contesto di una revisione sistematica, i giudizi sulla certezza nelle prove riflettono quanta fiducia abbiamo che le stime degli effetti (incluso l'accuratezza dei test e delle associazioni) siano corrette. Nel contesto dei processi decisionali, i giudizi sulla certezza riflettono quanta fiducia abbiamo che la stima di un effetto (incluso l'accuratezza dei test e delle associazioni) sia adeguata per supportare una particolare decisione o raccomandazione.	
	Giudizi	Definizioni
	Certeza alta ⊕⊕⊕⊕	Il panel è molto fiducioso che l'effetto reale sia vicino all'effetto stimato.
	Certeza moderata ⊕⊕⊕○	Il panel è moderatamente fiducioso nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabilmente vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che vi sia una differenza sostanziale.
	Certeza bassa ⊕⊕○○	La fiducia del panel nell'effetto stimato è limitata: l'effetto reale potrebbe essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato.
	Certeza molto bassa ⊕○○○	Il panel ha pochissima fiducia nell'effetto stimato: è probabile che l'effetto reale sia sostanzialmente diverso dall'effetto stimato.
Decisori (<i>decision-maker</i>)	Utilizziamo il termine "decisori" (<i>decision-maker</i>) per riferirci a individui o gruppi di persone che prendono decisioni circa l'implementazione o la copertura economica di un intervento. Le loro decisioni potrebbero basarsi su raccomandazioni. I decisori possono essere clinici, pazienti e il pubblico, politici responsabili di decisioni in ambito sanitario o manager.	
Decisioni e raccomandazioni	Utilizziamo il termine "decisioni" in maniera ampia riferendoci sia alle decisioni basate su raccomandazioni (linee-guida per la pratica clinica e raccomandazioni a livello di sistema sanitario o di sanità pubblica) sia alle decisioni relative ad azioni da intraprendere (decisioni cliniche, decisioni di copertura sanitaria e decisioni di indirizzo o di gestione). Talvolta utilizziamo i due termini insieme per essere chiari rispetto al fatto che ci riferiamo a tutte e due i tipi di decisioni. I framework EtD possono essere utilizzati per produrre raccomandazioni (per es., dal panel di una linea-guida) o prendere decisioni (per es., dai decisori politici).	
Indicatore ³	Un fattore qualitativo o quantitativo semplice e affidabile che fornisca un metodo per misurare i risultati, che rispecchi i cambiamenti collegati a un intervento, o che aiuti a valutare la prestazione.	
Intervento o opzione	Per raccomandazioni cliniche o decisioni di copertura sanitaria, generalmente utilizziamo intervento (e confronto) per riferirci alle alternative confrontate in un framework EtD. Per raccomandazioni o decisioni a livello di sistemi sanitari o di sanità pubblica, utilizziamo generalmente opzione (e alternativa). Nei framework EtD con molteplici (più di 2) alternative, utilizziamo opzioni.	
Panel	Un gruppo di persone che formula raccomandazioni o prende decisioni.	
Forza della raccomandazione ^{4,5}	La misura in cui una persona può avere fiducia che le conseguenze benefiche di un intervento superino quelle indesiderate.	
	Raccomandazione forte	Il panel è altamente fiducioso circa l'equilibrio tra le conseguenze benefiche e quelle indesiderate.
	Raccomandazione debole (condizionale, discrezionale o con riserva)	Il panel è meno fiducioso circa l'equilibrio tra le conseguenze benefiche e quelle indesiderate. Utilizziamo il termine "debole" nell'articolo sugli EtD, ma alcuni preferiscono termini differenti e talvolta il contesto di una raccomandazione necessita l'uso di un termine differente.

Bibliografia

- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, and the GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336: 995-8.
- Balshem H, Helfand M, Schünemann H, et al. GRADE guidelines 3. Rating the quality of evidence - introduction. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 401-6.
- Fretheim A, Oxman AD, Lavis JN, Lewin S. SUPPORT Tools for evidence-informed health Policymaking (STP). 18. Planning monitoring and evaluation of policies. *Health Res Policy Syst* 2009; 7 (Suppl 1): S18.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al., and the GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049-51.
- Andrews J, Guyatt GH, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 719-25.

Appendice 2. GRADE Evidence to Decision framework (framework dalle prove alle decisioni)

(Raccomandazione clinica - prospettiva di popolazione)

Una versione interattiva di questo framework che include informazioni relative ai sottogruppi si trova agli indirizzi: <https://goo.gl/E2RdX5> e <https://goo.gl/C5VDc3>



Interactive Evidence to Decision Framework

Authors: A Oxman, P Alonso-Coello, J Moberg, H Schunemann

Date: Feb 2015

1. In pazienti con tubercolosi multifarmaco-resistente (MDR-TB), basandosi sulla raccomandazione dell'OMS, la bedaquilina dovrebbe essere aggiunta a un regime farmacologico di base?

QUESITO

DETTAGLI SUL QUESITO

Pazienti: pazienti con MDR-TB.

Opzione: bedaquilina + trattamento MDR-TB di routine.

Confronto: trattamento farmacologico per MDR-TB di routine soltanto (trattamento farmacologico raccomandato dall'OMS).

Esiti principali: pazienti con remissione dei sintomi prima del termine dello studio, eventi avversi seri, mortalità, tempo di conversione, conversioni delle colture al termine del trattamento e resistenza acquisita ad altri farmaci.

Contesto: globale, cliniche per il trattamento della MDR-TB.

Prospettiva: popolazione.

Conflitti di interesse: il panel riporta che tutti i membri del panel hanno dichiarato conflitti di interesse minori o nessun conflitto di interesse.

BACKGROUND

L'emergenza relativa alla resistenza ai farmaci è una minaccia globale per la cura e il controllo della tubercolosi (TB). L'OMS stima che circa 310.000 casi di MDR-TB (resistenti almeno alla rifampicina e all'isoniazide) siano avvenuti tra i pazienti diagnosticati con TB nel 2011. I regimi correnti di trattamento per la TB farmaco-resistente sono lunghi dall'essere soddisfacenti: complessivamente la durata del trattamento è maggiore o uguale a 20 mesi e richiede la somministrazione giornaliera di farmaci che sono più tossici e meno efficaci di quelli utilizzati per il trattamento della TB che risponde ai trattamenti farmacologici in uso.

Valutazione

PROBLEMA

Il problema è da considerare una priorità?

GIUDIZIO

<input type="checkbox"/> Non so	<input type="checkbox"/> Variabile	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Probabilmente no	<input type="checkbox"/> Probabilmente sì	<input checked="" type="checkbox"/> Sì
---------------------------------	------------------------------------	-----------------------------	-------------------------------------------	-------------------------------------------	----------------------------------------

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

Tra tutti i pazienti con MDR-TB, che complessivamente hanno iniziato il trattamento nel 2009, solo il 48% è stato trattato con successo; il risultato è stato un'alta frequenza di decessi (15%) e di abbandoni ai follow-up (28%), comunemente associati a reazioni avverse al farmaco e ad altri fattori¹.

EFFETTI BENEFICI

Quanto sono sostanziali gli effetti benefici attesi?

GIUDIZIO

<input type="checkbox"/> Non so	<input type="checkbox"/> Variabile	<input type="checkbox"/> Insignificanti	<input type="checkbox"/> Modesti	<input type="checkbox"/> Moderati	<input checked="" type="checkbox"/> Grandi
---------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------------------

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

Riassunto dei risultati: la bedaquilina per la tubercolosi multifarmaco-resistente (per una versione interattiva, vedi: <https://isof.epistemonikos.org/#/>) (adattata da Organizzazione Mondiale della Sanità¹).

Partecipanti: pazienti con MDR-TB.

Intervento: bedaquilina + trattamento MDR-TB di routine.

Confronto: trattamento farmacologico per MDR-TB di routine soltanto (trattamento farmacologico raccomandato dall'OMS).

Outcomes	Plain language statements	Absolute Effect Without bedaquiline With bedaquiline	Relative effect (95% CI) N° of participants & studies	Certainty of the evidence GRADE
Cured by end of study Follow-up: 120 weeks	<i>Bedaquiline may increase the number of patients cured.</i>	32 per 100 58 per 100 Difference: 26 more patients per 100 (95% CI: 8 a 42 in più patients)	RR 1,81 (1,26 a 2,31) Based on data from 132 patients in 1 study	⊕⊕○○ Low
Serious adverse events Follow-up: 24 week treatment phase	<i>It is uncertain whether bedaquiline increases the number of patients who have adverse effects.</i>	2 per 100 7 per 100 Difference: 5 more patients per 100 (95% CI: 0 a 25 in più patients)	RR 3,60 (0,77 a 14,00) Based on data from 207 patients in 2 studies	⊕○○○ Very low
Mortality Follow-up: 120 weeks	<i>It is uncertain whether bedaquiline increases the number of patients who die.</i>	1 per 100 11 per 100 Difference: 10 more patients per 100 (95% CI: 0 a 89 in più patients)	RR 9,23 (1,20 a 72,95) Based on data from 160 patients in 1 study	⊕○○○ Very low
Time to conversion Follow-up: 24 weeks	<i>Bedaquiline may decrease the time to conversion</i>	Median 42 days less (from 125 days without bedaquiline to 83 days with bedaquiline)	-	⊕⊕○○ Low
Culture conversion at end of treatment phase Follow-up: 24 weeks	<i>Bedaquiline may increase the number of patients with a negative culture at the end of the treatment phase.</i>	58 per 100 79 per 100 Difference: 21 more patients per 100 (95% CI: 6 a 44 in più patients)	RR 1,37 (1,10 a 1,77) Based on data from 132 patients in 1 study	⊕⊕○○ Low
Acquired resistance to other drugs Follow-up: 72 weeks	<i>It is uncertain whether bedaquiline reduces the number of patients with acquired resistance to other drugs.</i>	25 per 100 19 per 100 Difference: 6 less patients per 100 (95% CI: 22 meno a 34 in più patients)	RR 0,39 (0,11 a 1,40) Based on data from 37 patients in 1 study	⊕○○○ Very low

EFFETTI INDESIDERATI

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati attesi?

GIUDIZIO

<input type="checkbox"/> Non so	<input type="checkbox"/> Variabili	<input checked="" type="checkbox"/> Grandi	<input type="checkbox"/> Moderati	<input type="checkbox"/> Piccoli	<input type="checkbox"/> Insignificanti
---------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------------

RICERCA DELLE PROVE

Vedi sopra la tabella riassuntiva dei risultati.

CERTEZZA NELLE PROVE

Qual è la certezza complessiva nelle prove sugli effetti?

<input type="checkbox"/> Nessuno studio incluso	<input checked="" type="checkbox"/> Molto bassa	<input type="checkbox"/> Bassa	<input type="checkbox"/> Moderata	<input type="checkbox"/> Alta
-------------------------------------------------	-------------------------------------------------	--------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------

RICERCA DELLE PROVE

Vedi sopra la tabella riassuntiva dei risultati.

VALORI

Esiste un'incertezza importante, o variabilità, rispetto al valore che le persone attribuiscono agli esiti principali?

GIUDIZIO

<input checked="" type="checkbox"/> Incertezza o variabilità importante	<input type="checkbox"/> Possibile incertezza o variabilità importante	<input type="checkbox"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	<input type="checkbox"/> Nessuna incertezza o variabilità importante
-------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------

RICERCA DELLE PROVE

Nessuna prova è stata identificata.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Pazienti trattati con successo (con remissione dei sintomi prima del termine dello studio), eventi avversi seri e mortalità sono stati considerati esiti critici per i pazienti, mentre il tempo di conversione delle colture e la resistenza sono stati considerati importanti ma non critici. Il panel considera che vi sia poca variabilità sul valore che le persone attribuiscono alla possibilità di evitare la morte, mentre esiste incertezza e probabilmente variabilità sul valore che le persone attribuiscono agli altri esiti.

Per pazienti con nuova diagnosi di MDR-TB, è improbabile che il fatto che il trattamento sia efficace abbia più importanza del rischio legato all'assunzione di un nuovo farmaco che ha un potenziale nel rischio di aumento della mortalità, eventi avversi seri e una certezza nelle prove molto bassa. Il panel ha deciso che gli effetti benefici probabilmente superano quelli indesiderati solo per i pazienti che da tempo hanno avuto una diagnosi di MDR-TB (XDR), se altre opzioni non sono disponibili.

EQUILIBRIO NEGLI EFFETTI DEI TRATTAMENTI

L'equilibrio tra gli effetti benefici e quelli indesiderati favorisce l'opzione o il confronto?

GIUDIZIO

<input type="checkbox"/> Non so	<input type="checkbox"/> Variabile	<input type="checkbox"/> Favorisce il confronto	<input checked="" type="checkbox"/> Probabilmente favorisce il confronto	<input type="checkbox"/> Non favorisce né l'opzione né il confronto	<input type="checkbox"/> Probabilmente favorisce l'opzione	<input type="checkbox"/> Favorisce l'opzione
---------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------	----------------------------------------------

RICERCA DELLE PROVE

Vedi sopra la tabella riassuntiva dei risultati.

RISORSE NECESSARIE

Quanto sono grandi le risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI

<input type="checkbox"/> Non so	<input checked="" type="checkbox"/> Variabile	<input type="checkbox"/> Grandi costi	<input type="checkbox"/> Costi moderati	<input type="checkbox"/> Costi trascurabili o risparmi	<input type="checkbox"/> Risparmi moderati	<input type="checkbox"/> Grandi risparmi
---------------------------------	-----------------------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------------	--------------------------------------------------------	--------------------------------------------	------------------------------------------

RICERCA DELLE PROVE

I dati di costo per caso base in ogni Paese sono presi da uno studio², con l'aggiunta di dati supplementari forniti dagli autori dello studio stesso. Per le stime di base relative al costo unitario per singolo paziente, basandosi sulle stime di Janssen, per un trattamento completo con bedaquilina, è stato utilizzato un costo di 900 US\$ (per i Paesi beneficiari del Fondo Globale [Global Fund]) e di 3000 US\$ (per tutti gli altri Paesi). Inoltre, è stato aggiunto il costo di 4 elettrocardiogrammi.

Per stimare il possibile risparmio derivante da un trattamento breve con la bedaquilina, è stato stimato il costo di una fase intensiva della durata di sei mesi. I costi per una fase intensiva di otto mesi sono stati aggiustati per tenere in considerazione le riduzioni del tempo di ospedalizzazione e la durata di assunzione necessaria di una seconda linea di agenti parenterali (farmaci antitubercolosi iniettabili). Per i Paesi (Perù e Nepal) in cui nelle fasi intensive di trattamento non vi era stata una durata della degenza lunga, si è stimata una riduzione nei costi relativa alle visite cliniche. È stato assunto in maniera conservativa che tutti gli altri costi (gestione del programma, costi per i test, ecc.) siano rimasti gli stessi di quelli del regime non breve di bedaquilina.

CERTEZZA NELLE PROVE DELLE RISORSE NECESSARIE

Qual è la certezza nelle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

<input type="checkbox"/> Nessuno studio incluso	<input checked="" type="checkbox"/> Molto bassa	<input type="checkbox"/> Bassa	<input type="checkbox"/> Moderata	<input type="checkbox"/> Alta
-------------------------------------------------	-------------------------------------------------	--------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------

RICERCA DELLE PROVE

I risultati erano ambigui nei contesti a basso reddito, e altamente dipendenti dalle assunzioni fatte riguardo la generalizzabilità dei risultati degli studi ai contesti abituali. Il gruppo di esperti ha osservato che vi è necessità di ulteriori analisi per testare la robustezza delle assunzioni nei vari contesti e per valutare separatamente l'accessibilità economica².

COSTO-EFFICACIA

L'analisi costo-efficacia favorisce l'opzione o il confronto?

GIUDIZIO

<input type="checkbox"/> Non so	<input type="checkbox"/> Variabile	<input type="checkbox"/> Favorisce il confronto	<input type="checkbox"/> Probabilmente favorisce il confronto	<input type="checkbox"/> Non favorisce né l'opzione né il confronto	<input checked="" type="checkbox"/> Probabilmente favorisce l'opzione	<input type="checkbox"/> Favorisce l'opzione
---------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------

RICERCA DELLE PROVE

Un modello per l'analisi della costo-efficacia incrementale derivato dall'aggiunta della bedaquilina al regime per la MDR-TB raccomandato dall'OMS è stato prodotto da un consulente indipendente con contratto con l'OMS e sottoposto a revisione da un gruppo di esperti¹. Il modello ha assunto che la bedaquilina sarebbe stata aggiunta al trattamento di tutti i pazienti che stavano per iniziare un trattamento per MDR-TB. Sono stati esplorati diversi scenari per valutare la costo-efficacia della bedaquilina in vari contesti. Secondo le assunzioni operate dal modello, i regimi con bedaquilina sono stati valutati essere relativamente costo-efficaci nella maggior parte dei contesti, ma i risultati erano ambigui nei contesti a basso reddito, e altamente dipendenti dalle assunzioni fatte riguardo la generalizzabilità dei risultati dei trial nei contesti abituali.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Sulla base dei dati e delle assunzioni utilizzate nel modello, che potrebbero non riflettere le situazioni della vita reale, vi è una variabilità relativa alla costo-efficacia nei differenti contesti. Inoltre, vi è una serie di limiti nel modello utilizzato per l'analisi costo-efficacia (per es., non ha tenuto in considerazione gli eventi avversi seri, non ha tenuto in considerazione gli effetti sulla trasmissibilità, ecc.).

Considerato che la raccomandazione del gruppo di esperti è di utilizzare la bedaquilina solamente per un sottogruppo selezionato di tutta la popolazione di pazienti MDR-TB (al contrario di tutti i pazienti con MDR-TB che erano stati considerati nell'analisi costo-efficacia), il modello costo-efficacia necessita di ulteriori miglioramenti in modo tale che i risultati siano disponibili anche per questi sottogruppi specifici.

EQUITÀ

Quale sarebbe l'impatto sull'equità in sanità?

GIUDIZIO

<input checked="" type="checkbox"/> Non so	<input type="checkbox"/> Variabile	<input type="checkbox"/> Ridotta	<input type="checkbox"/> Probabilmente ridotta	<input type="checkbox"/> Probabilmente nessun impatto	<input type="checkbox"/> Probabilmente aumentata	<input type="checkbox"/> Aumentata
--------------------------------------------	------------------------------------	----------------------------------	------------------------------------------------	-------------------------------------------------------	--------------------------------------------------	------------------------------------

RICERCA DELLE PROVE

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

È difficile valutare se la somministrazione di bedaquilina avrebbe o meno un impatto sull'equità in sanità a causa dell'incertezza circa la sua accessibilità e i suoi effetti. Se fosse efficace ma non disponibile per qualche popolazione in quanto non reperibile o troppo costosa allora l'equità sarebbe diminuita. Anche la mancanza di accesso al monitoraggio potrebbe diminuire l'equità. D'altra parte, è opinione del panel che, nella misura in cui gli effetti benefici della bedaquilina superano gli effetti indesiderati, l'assicurarsi che la bedaquilina sia accessibile ai pazienti con XDR potrebbe aumentare l'equità in sanità.

ACCETTABILITÀ

L'intervento/opzione è accettabile per i principali portatori di interessi?

GIUDIZIO

<input type="checkbox"/> Non so	<input checked="" type="checkbox"/> Variabile	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Probabilmente no	<input type="checkbox"/> Probabilmente sì	<input type="checkbox"/> Sì
---------------------------------	-----------------------------------------------	-----------------------------	-------------------------------------------	-------------------------------------------	-----------------------------

RICERCA DELLE PROVE

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Parte del personale sanitario potrebbe essere riluttante nel trattare i pazienti con bedaquilina, considerata la certezza molto bassa nelle prove di evidenza e un possibile aumento della mortalità e degli eventi avversi gravi. D'altra parte, il panel ha deciso che parte del personale sanitario potrebbe essere riluttante nel non trattare pazienti con una prognosi così negativa.

FATTIBILITÀ

L'opzione è possibile da implementare?

GIUDIZIO

<input type="checkbox"/> Non so	<input checked="" type="checkbox"/> Variabile	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Probabilmente no	<input type="checkbox"/> Probabilmente sì	<input type="checkbox"/> Sì
---------------------------------	-----------------------------------------------	-----------------------------	-------------------------------------------	-------------------------------------------	-----------------------------

RICERCA DELLE PROVE

Nessuna prova è stata identificata.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Costi e vincoli normativi locali potrebbero rappresentare delle barriere per la diffusione dell'utilizzo della bedaquilina. Il punto di vista del panel è che bisognerebbe attuare il monitoraggio clinico e la gestione delle comorbidità (particolarmente per le patologie cardiache ed epatiche).

CONCLUSIONI**TIPO DI RACCOMANDAZIONE**

<input type="checkbox"/> Raccomandazione forte contro l'opzione	<input type="checkbox"/> Raccomandazione condizionale contro l'opzione	<input type="checkbox"/> Raccomandazione condizionale per l'intervento o per il confronto	<input checked="" type="checkbox"/> Raccomandazione condizionale a favore dell'opzione	<input type="checkbox"/> Raccomandazione forte a favore dell'opzione
-----------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------

RACCOMANDAZIONE

Il panel suggerisce l'aggiunta della bedaquilina al regime farmacologico raccomandato dall'OMS per il trattamento della MDR-TB in pazienti adulti che si trovino nelle seguenti circostanze (raccomandazione condizionale, certezza nelle prove molto bassa):

- Secondo le raccomandazioni dell'OMS, non può essere disegnato un regime efficace che contenga, in aggiunta alla pirazinamide, i quattro farmaci di seconda linea.
- Esistono prove documentate relative alla resistenza a qualsiasi fluoroquinolone in aggiunta al MDR.

Inoltre:

- Dovrebbe essere seguita una procedura per garantire un processo decisionale da parte del paziente debitamente informato.
- La bedaquilina dovrebbe essere utilizzata con cautela in persone con infezione HIV e in persone con comorbidità (quali il diabete) o persone che abusano di alcol o droghe, considerata l'assenza o la scarsità di informazioni a riguardo.
- La bedaquilina dovrebbe essere utilizzata per una durata massima di sei mesi alle dosi suggerite (400 mg al giorno per le prime 2 settimane, seguita da 200 mg tre volte al giorno per le successive 22 settimane).
- La bedaquilina non dovrebbe essere aggiunta da sola a un regime farmaceutico non efficace.
- Sono indispensabili i test iniziali e il monitoraggio per il prolungamento dell'intervallo QT e lo sviluppo di aritmie.
- Dovrebbero essere messi in atto il monitoraggio clinico e la gestione delle comorbidità (specialmente cardiache ed epatiche).
- In assenza di un test specifico per la bedaquilina DST, la resistenza a essa dovrebbe essere monitorata tramite la valutazione delle concentrazioni minime inibenti (MIC).

GIUSTIFICAZIONE

Considerati i potenziali danni che potrebbero essere importanti e l'incertezza circa sia i benefici sia i danni della bedaquilina, il panel ha concluso che la maggior parte dei pazienti sceglierebbe di non assumere la bedaquilina. Tuttavia, il panel ha concluso anche che la maggior parte dei pazienti che da lungo tempo hanno una MDR-TB XDR e solo loro, se non esistono altre opzioni, sceglierebbe di assumere la bedaquilina.

La raccomandazione è una raccomandazione di tipo condizionale che dovrebbe essere implementata solamente per una sottopopolazione molto specifica e in circostanze molto specifiche. Inoltre, la raccomandazione è provvisoria, dal momento che il panel ha deciso di rivederla nel 2015 o prima, se nuovi dati riguardanti la sicurezza e l'efficacia della bedaquilina saranno disponibili (da studi post-commercializzazione o trial/studi in corso).

GIUSTIFICAZIONE DETTAGLIATA

Effetti benefici: il numero di pazienti trattati con successo con la bedaquilina (numero di persone con remissione dei sintomi prima del termine dello studio) era maggiore rispetto a quelli non trattati con la bedaquilina (26 in più ogni 100; 95% CI da 8 a 42 in più).

Effetti indesiderati: sono state registrate più morti (10 in più ogni 100; 95% CI da 0 a 53 in più) e più eventi avversi seri (5 in più; 95% CI da 0 a 25 in più) nei gruppi trattati con bedaquilina rispetto a quelli senza bedaquilina.

Certezza nelle prove: vi era una certezza molto bassa nelle prove relativamente alla mortalità e agli eventi avversi seri, e una certezza bassa nelle prove relativamente al successo del trattamento (persone con remissione dei sintomi prima della fine dello studio) dovuta a imprecisione (dimensione del campione piccola e pochi eventi), rischio di distorsione (esclusione inappropriata di 19 pazienti randomizzati) e uso di esiti surrogati (conversioni della coltura).

Valori: nonostante esista poca variabilità sul valore che le persone attribuiscono alla mortalità, esiste incertezza e probabilmente variabilità su come le persone possano valutare gli altri esiti.

Equilibrio degli effetti: per pazienti con nuova diagnosi di MDR-TB, è improbabile che il fatto che il trattamento sia efficace (numero di persone trattate con successo prima del termine dello studio) abbia più importanza del rischio legato all'assunzione di un nuovo farmaco che ha un potenziale nel rischio di aumento della mortalità, eventi avversi seri e con una certezza nelle prove molto bassa. Gli effetti desiderati probabilmente superano quelli indesiderati solo per i pazienti che da tempo hanno avuto una diagnosi di MDR-TB XDR, se altre opzioni non sono disponibili.

CONSIDERAZIONI SUI SOTTOGRUPPI

La bedaquilina è suggerita esclusivamente solo per i pazienti che da tempo hanno avuto una diagnosi di MDR-TB XDR in specifiche condizioni.

CONSIDERAZIONI CIRCA L'IMPLEMENTAZIONE

- Dovrebbe essere seguita una procedura per garantire un processo decisionale da parte del paziente debitamente informato.
- Dovrebbero essere disponibili attrezzature per svolgere i test di base, il monitoraggio dell'allungamento del tratto QT e dello sviluppo di aritmie.
- Bisognerebbe effettuare monitoraggio cardiaco ed epatico.

MONITORAGGIO E VALUTAZIONE

- Il report spontaneo di reazioni avverse al farmaco dovrebbe essere rafforzato a livello nazionale e dovrebbe essere stabilita una farmacovigilanza attiva tra i gruppi di pazienti trattati col farmaco.
- La resistenza alla bedaquilina dovrebbe essere monitorata.
- La resistenza ad altri farmaci anti-tubercolotici dovrebbe essere monitorata seguendo le raccomandazioni dell'OMS.

PRIORITÀ DI RICERCA

- Si dovrebbero velocizzare i trial clinici di fase 3 per la sicurezza e l'efficacia della bedaquilina, con particolare attenzione alla mortalità (comprese le cause di morte), nel trattamento della MDR-TB.
- Sviluppo di un test affidabile per la resistenza alla bedaquilina.
- Farmacocinetica, studi di sicurezza ed efficacia in popolazioni specifiche (pediatria, pazienti con HIV, persone con problemi di alcol e droga, anziani, donne gravide, TB extra-polmonare, persone con diabete).
- Studi sulla sicurezza, compresi tipo, frequenza e severità degli eventi avversi (nel breve e lungo periodo).
- Interazione farmaco-farmaco, compresi i farmaci per la TB già esistenti o di nuovo sviluppo e farmaci antiretrovirali.
- Impatto sulla mortalità (comprese le cause di morte).
- Acquisizione di resistenza alla bedaquilina e ad altri farmaci per la TB.
- Durata e dosaggi del trattamento.
- Valori attribuiti ai pazienti.
- Ulteriore ricerca circa la validità della conversione colturale come marcatore surrogato dell'esito del trattamento.

Bibliografia

1. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2013. Disponibile su: <https://goo.gl/tVs4M7> (ultimo accesso 6 settembre 2017).
2. Fitzpatrick C, Floyd K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Pharmacoeconomics* 2012; 30: 63-80.

EVIDENCE PROFILE

Domanda: In pazienti con MDR-TB, basandosi sulle raccomandazioni dell'OMS, la bedaquilina dovrebbe essere aggiunta a un regime farmacologico di base?

Bibliografia: World Health Organization. The use of bedaquilines in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization, 2013.

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N° di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Bedaquilina più BR	BR	Relativo (95% IC)	Assoluto (95% IC)		
Soggetti trattati con successo alla fine dello studio: 120 settimane (C208 Stadio 2: mITT) ^{a,b}												
1 ^c	studi randomizzati	non importante ^d	non importante	serio ^e	serio ^e	nessuno	38/66 (57,6%) ^a	21/66 (31,8%) ^a	RR 1,81 (1,26 a 2,31) ^{c,f}	26 più per 1000 (da 8 più a 42 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICA
Eventi avversi durante la fase di trattamento di 24 settimane (C208 Stadi 1 and 2: ITT) 7 (valutati attraverso risultati clinici e di laboratorio)												
2 ^g	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^h	moltoserio ^e	nessuno	7/102 (6,9%) ^j	2/105 (1,9%)	RR 3,60 (0,77 a 14,00)	5 più per 1000 (da 0 meno a 25 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICA
Mortalità alla fine dello studio, 120 settimane (C208 Stadio 2: ITT) (morti riportate)												
1 ^j	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^k	moltoserio ^c	nessuno	9/79 (11,4%) ^j	1/81 (1,2%) ^j	RR 9,23 (1,20 a 72,95) ^{lm}	10 più per 1000 (da 0 meno a 53 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICA
Tempo di conversione a 24 settimane (C208 Stadio 2: mITT1) (misurato con endpoint microbiologici - MGIT960)												
1 ⁿ	studi randomizzati	non importante ^d	non importante	serio ^o	serio ^e	nessuno			non stimabile	-per 1000 (da - a -)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICA
Conversione delle colture a 24 settimane (C208 Stadio 2: mITT1) (misurato con endpoint microbiologici - MGIT960)												
1 ^p	studi randomizzati	non importante ^d	non importante	serio ^o	serio ^e	nessuno	52/66 (78,8%) ^a	38/66 (57,6%) ^a	RR 1,37 (1,10 a 1,77) ^q	21 più per 1000 (da 6 più a 44 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICA
Resistenza acquisita ai fluorochinoloni, aminoglicosidi o capreomicina a 72 settimane (C208 Stadio 2: mITT) 20 (misurato con endpoint microbiologici)												
1 ^r	studi randomizzati	serio ^s	non importante	serio ^o	moltoserio ^e	nessuno	2/10 (20,0%) ^t	14/27 (51,9%) ^t	RR 0,39 (0,11 a 1,40) ^u	32 meno per 1000 (da 46 meno a 21 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICA
								25,9% ^t		6 meno per 1000 (da 22 meno a 34 più) ^v		

BR: regime farmacologico di base; CI: intervallo di confidenza; RR: rapporto di rischio; HR: hazard ratio.

Spiegazioni

a. L'analisi Intention-to-Treat modificata (mITT) nel test C208 consisteva in 66 soggetti in ciascun gruppo di randomizzazione dopo aver escluso 13 soggetti (16,5%) trattati con bedaquilina e 15 soggetti (18,5%) con placebo che non avevano MDR o pre-XDR-TB al baseline o per i quali i risultati di MGIT sono stati considerati non valutabili.

b. Guarigione definita come 5 colture negative consecutive da campioniraccolticonintervallidialmeno30giorninei12mesidittrattamento,osesolounacolturaè riportata positiva in quel periodo, poi altre 3 colture negative consecutive da campioniraccoltiti con intervalli di almeno 30 giorni.

c. L'analisi di dati definita di fine studio fornita da Janssen nella riunione FDA degli Stati Uniti. In questa analisi di dati definita di fine studio, la società ha chiarito che è stata utilizzata la rigida definizione di "guarigione" dell'OMS.

- d. Rappresentatività della popolazione ITT (assunzione fatta per la popolazione ITT).
- e. Campioni di piccole dimensioni e ampi intervalli di confidenza limitano la precisione dei risultati: poche (=seri) o molto poche (=molto seri) osservazioni.
- f. Questa differenza è statisticamente significativa (Fisher $p=0,005$; Pearson $p=0,003$).
- g. Vedi: Janssen, Briefing document to the Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting, 28 November 2012 (NdA204-384), (referred to as 'BD'). BD Table 2 Page 14, Table 51, Page 184; and Slides prepared by Janssen and presented at the US-FDA Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting, DC, 28 November 2012 (referred to as 'JRd'), JRd Slide 71. Vedi: <https://goo.gl/1QHjZ>
- h. Rischi di eventi avversi (per es., prolungamento del tratto QT) possono aumentare con l'uso della clafazimina; preoccupazioni irrisolte al follow-up brevenonostante la lunga emivita di BDQ.
- i. Vedi la diapositiva 63 di JRd.
- j. Vedi la BD tabella 45, Appendice 4; Analisi su popolazione ITT, C208 stadio 2 solo in un trial ($n=79$ nel braccio bedaquilina, 81 nel braccio placebo); La mortalità tra tutti i soggetti posti a BDQ nello studio C208 Fase 2, indipendentemente da quando si sono verificati i decessi (inclusi i decessi dopo 120 settimane), contano 10 morti nella BDQ e 2 morti nel gruppo placebo. Contando i decessi rigorosamente all'endpoint di 120 settimane si osservano 9 decessi nella BDQ e 1 nel gruppo placebo.
- k. Preoccupazioni riguardo al fatto che se il trattamento ARV fosse stato somministrato nei pazienti HIV positivi, ci sarebbe potuto essere interazioni farmacologiche che avrebbero interessato sia gli eventi avversi seri sia la mortalità SAE e la mortalità.
- l. Fisher Exact $p=0,017$; Pearson $p=0,014$.
- m. Lo squilibrio nelle morti non è chiaro; i fattori clinici (come lo stato di HIV o la gravità della malattia) e il risultato clinico (la malattia è migliorata o meno) non sembrano associati a un rischio più alto/minore per la morte.
- n. Vedi BD Figura 22.
- o. Preoccupazioni sull'extrapolazione alla popolazione generale; il regime di trattamento di base è stato considerato non ottimale e non in linea con i regimi consigliati dall'OMS (PZA più 4 farmaci di seconda linea attivi).
- p. Vedi diapositiva EF-142 di JRd.
- q. Fisher Exact $p=0,015$; Pearson $p=0,009$.
- r. Vedi diapositiva 52 di JRd.
- s. Individuazione selettiva e differenziata della resistenza acquisita alla bedaquilina. Sarebbe stato utile per tutti i pazienti il confronto tra l'ultima coltura positiva disponibile verso quella di base; dovrebbe essere indicata la resistenza acquisita alla bedaquilina, come si è visto in non rispondenti nel braccio bedaquilina (utilizzando il punto di arresto indicativo per la suscettibilità).
- t. Analisi di campioni associati, popolazione mITT ($n=10$ nel braccio bedaquilina, 27 nel braccio placebo).
- u. Fisher Exact $p=0,14$; Pearson $p=0,08$.
- v. Il gruppo di base ipotizzato che il vero rischio di base per lo sviluppo della resistenza fosse sostanzialmente più basso, cioè circa il 25%, e tutti i campioni erano stati testati all'ultimo campione positivo disponibile.

Appendice 3. GRADE dalle Raccomandazioni alla Decisione (RtD) presentazione di un framework EtD per una raccomandazione clinica

(Raccomandazione clinica - prospettiva di popolazione)

La presentazione dalle Raccomandazioni alla Decisione (RtD) del framework EtD per una raccomandazione clinica utilizzabile per adattare le raccomandazioni a contesti specifici o dai decisori per valutare se implementare o meno la raccomandazione nei loro contesti è disponibile all'indirizzo:
<https://goo.gl/MEZiy8>

Bibliografia

- Guindo LA, Wagner M, Baltussen R, et al. From efficacy to equity: literature review of decision criteria for resource allocation and healthcare decisionmaking. *Cost Eff Resour Alloc* 2012; 10: 9.
- Tromp N, Baltussen R. Mapping of multiple criteria for priority setting of health interventions: an aid for decision makers. *BMC Health Serv Res* 2012; 12: 454.
- Fischer KE. A systematic review of coverage decision-making on health technologies-evidence from the real world. *Health Policy* 2012; 107: 218-30.
- Verkerk K, Van Veenendaal H, Severens JL, Hendriks EJ, Burgers JS. Considered judgement in evidence-based guideline development. *Int J Qual Health Care* 2006; 18: 365-9.
- Aaserud M, Trommald M, Oxman AD, Innvaer S. [Evaluation of reimbursement applications for new drugs]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002; 122: 2619-23.
- Harris AH, Hill SR, Chin G, Li JJ, Walkom E. The role of value for money in public insurance coverage decisions for drugs in Australia: a retrospective analysis 1994-2004. *Med Decis Making* 2008; 28: 713-22.
- Clement FM, Harris A, Li JJ, Yong K, Lee KM, Manns BJ. Using effectiveness and cost-effectiveness to make drug coverage decisions: a comparison of Britain, Australia, and Canada. *JAMA* 2009; 302: 1437-43.
- Chambers JD, Morris S, Neumann PJ, Buxton MJ. Factors predicting Medicare national coverage: an empirical analysis. *Med Care* 2012; 50: 249-56.
- Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P. Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med* 2012; 156: 525-31.
- Alonso-Coello P, Irfan A, Solà I, et al. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guideline appraisal studies. *Qual Saf Health Care* 2010; 19: e58.
- Kung J, Miller RR, Mackowiak PA. Failure of clinical practice guidelines to meet institute of medicine standards: two more decades of little, if any, progress. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1628-33.
- Oxman AD, Glasziou P, Williams JW Jr. What should clinicians do when faced with conflicting recommendations? *BMJ* 2008; 337: a2530.
- Atkins D, Best D, Briss PA, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-6.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 383-94.
- Treweek S, Oxman AD, Alderson P, et al. DECIDE Consortium. Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence (DECIDE): protocol and preliminary results. *Implement Sci* 2013; 8: 6.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049-51.
- Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 719-25.
- Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 726-35.
- Vogel JP, Oxman AD, Glenton C, et al. Policymakers' and other stakeholders' perceptions of key considerations for health system decisions and the presentation of evidence to inform those considerations: an international survey. *Health Res Policy Syst* 2013; 11: 19.
- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: 2. Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016; 353: i2089.
- World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. 2013. <https://goo.gl/8Yo1N5>.
- Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club* 1995; 123: A12-3.
- Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002; 287: 612-7.
- Guyatt G, Akl EA, Hirsh J, et al. The vexing problem of guidelines and conflict of interest: a potential solution. *Ann Intern Med* 2010; 152: 738-41.

26. Schünemann HJ, Osborne M, Moss J, et al. ATS Ethics and conflict of interest committee and the documents development and implementation committee. An official American Thoracic Society Policy statement: managing conflict of interest in professional societies. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 564-80.
27. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, et al. Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts in Guidelines. *Ann Intern Med* 2015; 163: 548-53.
28. Boyd EA, Bero LA. Improving the use of research evidence in guideline development: 4. Managing conflicts of interests. *Health Res Policy Syst* 2006; 4: 16.
29. Hsu J, Brožek JL, Terracciano L, et al. Application of GRADE: making evidence-based recommendations about diagnostic tests in clinical practice guidelines. *Implement Sci* 2011; 6: 62.
30. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336: 995-8.
31. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE Guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 401-6.
32. Kristiansen A, Brandt L, Alonso-Coello P, et al. Development of a novel, multilayered presentation format for clinical practice guidelines. *Chest* 2015; 147: 754-63.
33. Hutton J, Trueman P, Henshall C. Coverage with evidence development: an examination of conceptual and policy issues. *Int J Technol Assess Health Care* 2007; 23: 425-32.
34. Higgins JPT, Green S (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0. Cochrane Collaboration, 2011. <http://training.cochrane.org/handbook>.
35. Hailey D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports. *Int J Technol Assess Health Care* 2003; 19: 1-7.
36. EUneTHA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model version 2.0; 2013. pdf. www.corehta.info/Browse-Model.aspx
37. Thokala P, Duenas A. Multiple criteria decision analysis for health technology assessment. *Value Health* 2012; 15: 1172-81.
38. Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. Bridging health technology assessment (HTA) and efficient health care decision making with multicriteria decision analysis (MCDA): applying the EVIDEM framework to medicines appraisal. *Med Decis Making* 2012; 32: 376-88.
39. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 140-50.

Traduttore per la corrispondenza:
Dott. Gian Paolo Morgano
Department of Health Research Methods, Evidence,
and Impact (formerly Clinical Epidemiology and Biostatistics)
Health Sciences Centre
1280 Main Street West
Hamilton, ON, L8N 4K1, Canada
E-mail: morganog@mcmaster.ca