

# Formulazione dei Quesiti

## Strutturazione del Quesito Clinico sec. modello P.I.C.O.

<b>P</b>	Nei <b>P</b> azienti con...	Specifiche caratteristiche di malattia (stadio, classe di rischio, ecc.)
<b>I</b>	l' <b>I</b> ntervento...	Intervento terapeutico oggetto del quesito clinico
<b>C</b>	(è raccomandabile) in <b>C</b> onfronto con...	Trattamento altrimenti considerabile in alternativa all'intervento in esame
<b>O</b>	riguardo agli <b>O</b> utcome di beneficio/danno...	Parametri clinico-laboratoristici ritenuti importanti/essenziali per la proposta terapeutica

## Strutturazione del Quesito Clinico sec. modello P.I.C.O.

<p><b>P</b></p>	<p>Nei <b>P</b>az</p>	<p>... caratteristiche di malattia ... e di rischio, ecc.)</p>
<p><b>I</b></p>	<p>l'<b>I</b>nterv</p>	<p>... terapeutico oggetto del ... co</p>
<p><b>C</b></p>	<p>(è raccomandabile) in <b>C</b>onfronto con...</p>	<p><b>Trattamento altrimenti considerabile in alternativa all'intervento in esame</b></p>
<p><b>O</b></p>	<p>riguardo agli <b>O</b>utcome di beneficio/danno...</p>	<p>Parametri clinico-laboratoristici ritenuti importanti/essenziali per la proposta terapeutica</p>

Attenzione: molto spesso **NON** è  
il braccio di controllo degli studi  
che si vanno a esaminare.

## Strutturazione del Quesito Clinico sec. modello P.I.C.O.

<b>P</b>	Nei <b>P</b> azienti con...	Specifiche caratteristiche di malattia (stadio, classe di rischio, ecc.)
<b>I</b>	l' <b>I</b> ntervento	<div data-bbox="695 582 1549 953" style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> <p>Non importanza della gerarchia degli endpoints (primario → secondario → esplorativo, ecc.)</p> </div> terapeutico oggetto del quesito
<b>C</b>	(è raccolto) in <b>C</b> onfronto con...	o altrimenti considerabile alternativa all'intervento in esame
<b>O</b>	riguardo agli <b>O</b> utcome di beneficio/danno...	<b>Parametri clinico-laboratoristici ritenuti importanti/essenziali per la proposta terapeutica</b>



# Outcomes

Should be  
importance driven  
NOT  
evidence driven



Journal of Clinical Epidemiology 64 (2011) 395–400

## GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes

Gordon H. Guyatt<sup>a,\*</sup>, Andrew D. Oxman<sup>b</sup>, Regina Kunz<sup>c</sup>, David Atkins<sup>d</sup>, Jan Brozek<sup>a</sup>, Gunn Vist<sup>b</sup>, Philip Alderson<sup>e</sup>, Paul Glasziou<sup>f</sup>, Yngve Falck-Ytter<sup>g</sup>, Holger J. Schünemann<sup>a</sup>

If evidence is lacking for an important outcome, this should be acknowledged, rather than ignoring the outcome - that uncertainty may have a bearing on the ultimate recommendation.

importance driven

NOT

evidence driven



Ciascun Membro del  
Comitato Scientifico /  
Rappresentante di Società  
Scientifiche o Pazienti deve  
indicare gli outcome di  
beneficio e danno ritenuti più  
utili a indirizzare la proposta  
terapeutica

**Linee Guida Consorzio Societario Urologico 2021: proposta outcomes**

Quesito:

--

Proposta di Outcome di Beneficio:


Proposta di Outcome di Danno:


Proposta formulata da:

--

Ciascun Membro del Comitato Scientifico / Rappresentante di Società Scientifiche o Pazienti deve votare l'importanza relativa (punteggio da 1 a 9) degli outcome di beneficio e danno definiti in base alle indicazioni della Commissione

Linee Guida Consorzio Societario Urologico 2021: votazione outcomes

Quesito:

Outcome di Beneficio	voto (1-9)

Outcome di Danno	voto (1-9)

Votazione eseguita da:



## Classificazione degli *outcome* proposta dal metodo GRADE

---

<b>Rating (mediana del voto)</b>	<b>Importanza</b>	<b>Incluso in</b>
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

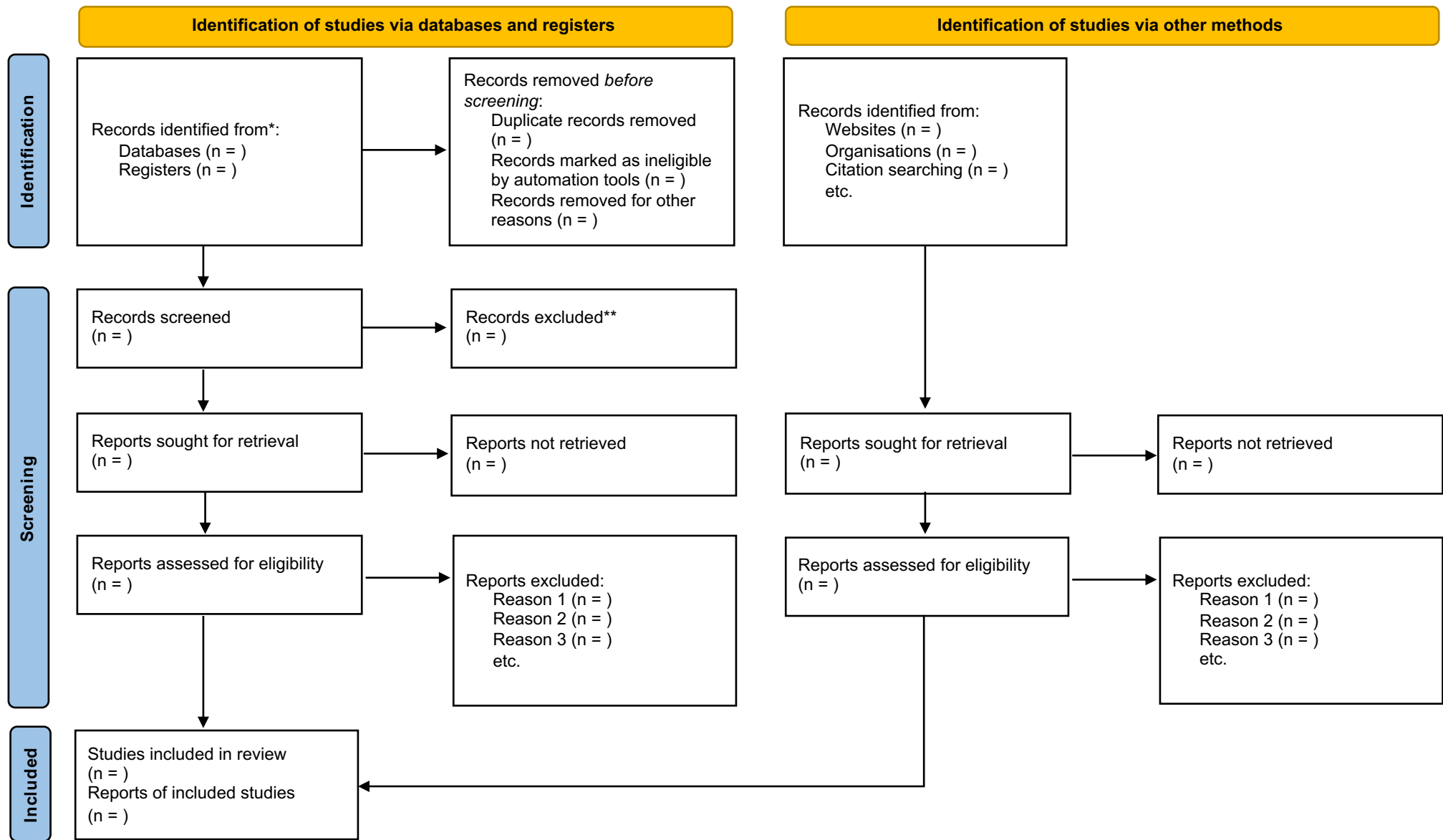
---

# Ricerca e Selezione delle Evidenze

# Ricerca delle Evidenze

- Processo esplicito, sistematico e trasparente.
- L'obiettivo è fornire al Panel una sintesi delle migliori evidenze disponibili su cui basare la produzione di raccomandazioni

<input type="checkbox"/> History	Save   Delete   Print view   Export   Email	Combine >	using <input checked="" type="radio"/> And <input type="radio"/> Or	<a href="#">^ Collapse</a>
<input type="checkbox"/> #7	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6			7
<input type="checkbox"/> #6	[english]/lim			33,069,205
<input type="checkbox"/> #5	[1-1-2010]/sd NOT [1-5-2021]/sd			17,524,250
<input type="checkbox"/> #4	'repeat transurethral resection' OR 'restaging transurethral resection' OR 're-tur'			254
<input type="checkbox"/> #3	'urinary tract cancer'/exp OR 'non muscle invasive bladder cancer'/exp			205,669
<input type="checkbox"/> #2	([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)			1,003,406
<input type="checkbox"/> #1	[embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim			39,314,864



\*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

\*\*If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

# GRADE Adolopment

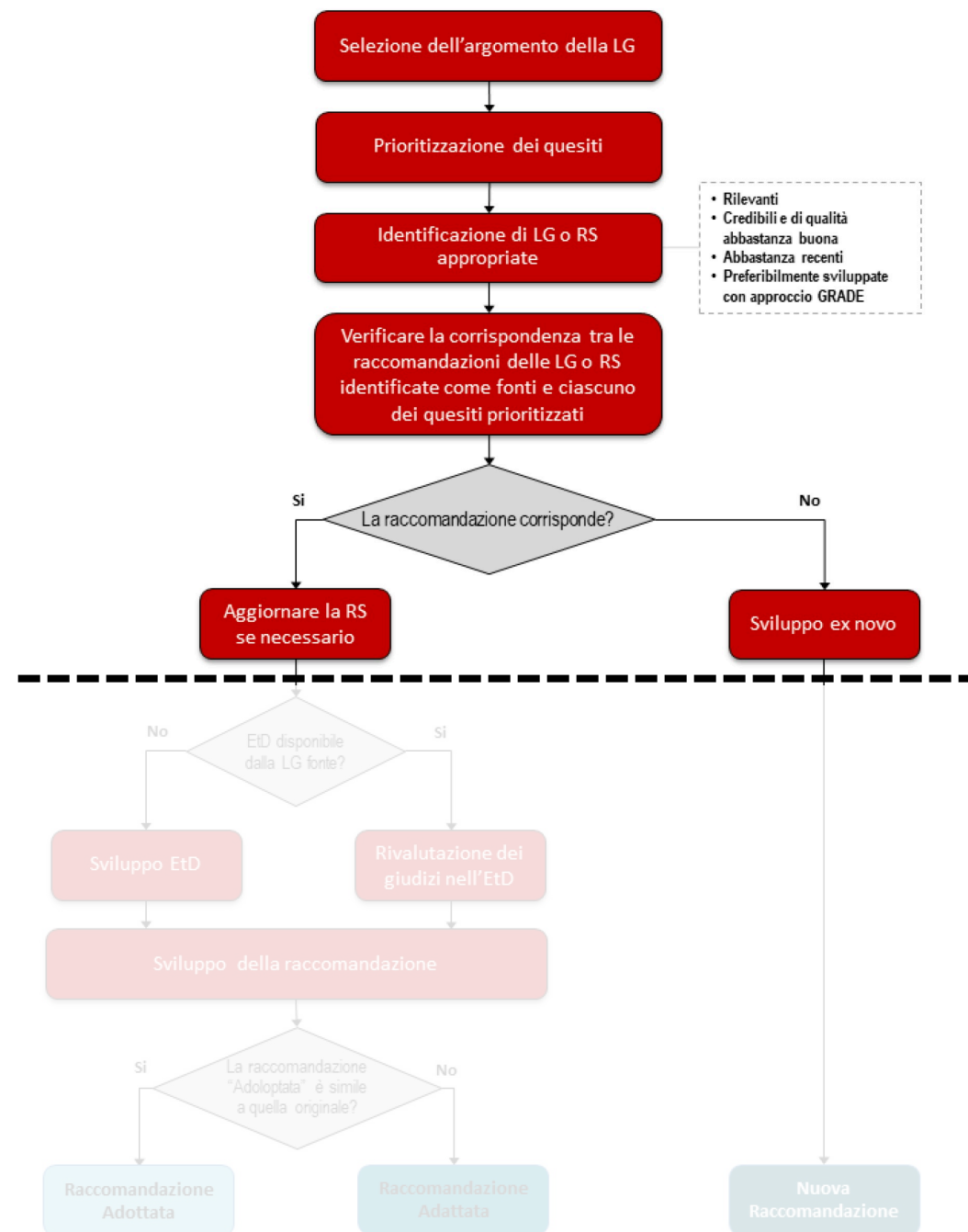
Evoluzione del metodo GRADE che consente di valutare se è opportuno produrre una LG *ex novo* ovvero è sufficiente un adattamento al contesto o l'adozione di raccomandazioni esistenti per rispondere a determinati quesiti PICO.

Decisione sulla base di requisiti di **credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità** al contesto culturale e organizzativo.

[Journal of Clinical Epidemiology 81 \(2017\) 101–110](#)

GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT

Holger J. Schünemann<sup>a,b,\*</sup>, Wojtek Wiercioch<sup>a</sup>, Jan Brozek<sup>a,b</sup>, Itziar Etxeandia-Ikobaltzeta<sup>a</sup>, Reem A. Mustafa<sup>a,c,d</sup>, Veena Manja<sup>e,f</sup>, Romina Brignardello-Petersen<sup>g,h</sup>, Ignacio Neumann<sup>a,i</sup>, Maicon Falavigna<sup>j,k</sup>, Waleed Alhazzani<sup>a,b</sup>, Nancy Santesso<sup>a</sup>, Yuan Zhang<sup>a</sup>, Jörg J. Meerpohl<sup>l,m</sup>, Rebecca L. Morgan<sup>a</sup>, Bram Rochwerf<sup>a</sup>, Andrea Darzi<sup>d</sup>, Maria Ximena Rojas<sup>n</sup>, Alonso Carrasco-Labra<sup>a,i</sup>, Yaser Adi<sup>o</sup>, Zulfa AlRayees<sup>p</sup>, John Riva<sup>a,q</sup>, Claudia Bollig<sup>l</sup>, Ainsley Moore<sup>a,q</sup>, Juan José Yepes-Nuñez<sup>a</sup>, Carlos Cuello<sup>a,r</sup>, Reem Waziry<sup>s,t</sup>, Elie A. Akl<sup>a,s</sup>



# GRADE Adolopment

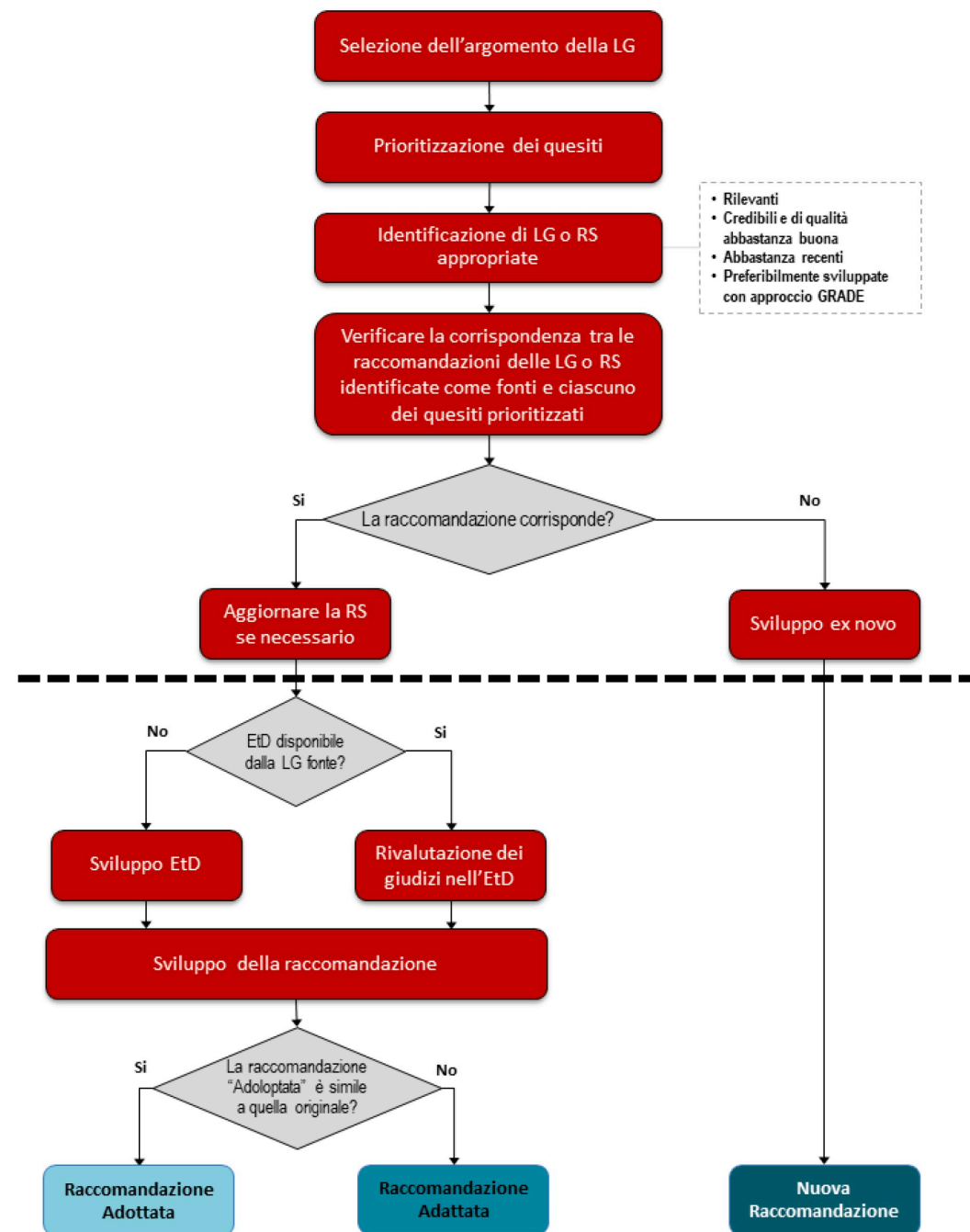
Evoluzione del metodo GRADE che consente di valutare se è opportuno produrre una LG *ex novo* ovvero è sufficiente un adattamento al contesto o l'adozione di raccomandazioni esistenti per rispondere a determinati quesiti PICO.

Decisione sulla base di requisiti di **credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità** al contesto culturale e organizzativo.

*Journal of Clinical Epidemiology* 81 (2017) 101–110

GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT

Holger J. Schünemann<sup>a,b,\*</sup>, Wojtek Wiercioch<sup>a</sup>, Jan Brozek<sup>a,b</sup>, Itziar Etxeandia-Ikobaltzeta<sup>a</sup>, Reem A. Mustafa<sup>a,c,d</sup>, Veena Manja<sup>e,f</sup>, Romina Brignardello-Petersen<sup>g,h</sup>, Ignacio Neumann<sup>a,i</sup>, Maicon Falavigna<sup>j,k</sup>, Waleed Alhazzani<sup>a,b</sup>, Nancy Santesso<sup>a</sup>, Yuan Zhang<sup>a</sup>, Jörg J. Meerpohl<sup>l,m</sup>, Rebecca L. Morgan<sup>a</sup>, Bram Rochwerg<sup>a</sup>, Andrea Darzi<sup>d</sup>, Maria Ximena Rojas<sup>n</sup>, Alonso Carrasco-Labra<sup>a,i</sup>, Yaser Adi<sup>o</sup>, Zulfa AlRayees<sup>p</sup>, John Riva<sup>a,q</sup>, Claudia Bollig<sup>l</sup>, Ainsley Moore<sup>a,q</sup>, Juan José Yepes-Nuñez<sup>a</sup>, Carlos Cuello<sup>a,r</sup>, Reem Waziry<sup>s,t</sup>, Elie A. Akl<sup>a,s</sup>



# Organizzazione e Valutazione sinottica delle Evidenze

# Tabella Sinottica delle Evidenze

Author(s):

Question:

Bibliography:

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Experimental	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Outcome xxx</b>												
1	RCT	not serious <sub>a,b</sub>	na <sup>c</sup>	not serious <sup>e</sup>	not serious <sup>f</sup>	none	NN	NN	-	mean difference nn.n lower (nn.n lower to nn.n lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	<b>CRITICAL</b>
<b>Outcome yyy</b>												
6	OBS	very serious <sub>d,e</sub>	not serious	not serious <sup>e</sup>	not serious <sup>g</sup>	none	nn/NN (nn.n%)	nn/NN (nn.n%)	RR nn.n (nn.n to nn.n)	risk difference nn more per 100 (from nn more to nn more)	⊕○○○ VERY LOW	<b>IMPORTANT</b>

**Strutturata per singoli outcome**



# Tabella Sinottica delle Evidenze

Author(s):

Question:

Bibliography:

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Experimental	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Outcome xxx</b>												
1	RCT	not serious <sub>a,b</sub>	na <sup>c</sup>	not serious <sup>e</sup>	not serious <sup>f</sup>	none	NN	NN	-	mean difference nn.n lower (nn.n lower to nn.n lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Outcome yyy</b>												
6	OBS	very serious <sub>d,e</sub>	not serious	not serious <sup>e</sup>	not serious <sup>g</sup>	none	nn/NN (nn.n%)	nn/NN (nn.n%)	RR nn.n (nn.n to nn.n)	risk difference nn more per 100 (from nn more to nn more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

## Dimensione degli effetti

# Tabella Sinottica delle Evidenze

Author(s):

Question:

Bibliography:

№ of studies	Certainty assessment						№ of patients		Effect		Certainty	Importance
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Experimental	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Outcome xxx</b>												
1	RCT	not serious <sub>a,b</sub>	na <sup>c</sup>	not serious <sup>e</sup>	not serious <sup>f</sup>	none	NN	NN	-	mean difference nn.n lower (nn.n lower to nn.n lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Outcome yyy</b>												
6	OBS	very serious <sub>d,e</sub>	not serious	not serious <sup>e</sup>	not serious <sup>g</sup>	none	nn/NN (nn.n%)	nn/NN (nn.n%)	RR nn.n (nn.n to nn.n)	risk difference nn more per 100 (from nn more to nn more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

**Fattori influenzanti  
la qualità delle Prove**

# Tabella Sinottica delle Evidenze

Author(s):

Question:

Bibliography:

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Experimental	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

## Outcome xxx

1	RCT	not serious <sub>a,b</sub>	na <sup>c</sup>	not serious <sup>e</sup>	not serious <sup>f</sup>	none	NN	NN	-	mean difference nn.n lower (nn.n lower to nn.n lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-----	----------------------------	-----------------	--------------------------	--------------------------	------	----	----	---	---	--------------	----------

## Outcome yyy

6	OBS	very serious <sub>d,e</sub>	not serious	not serious <sup>e</sup>	not serious <sup>g</sup>	none	nn/NN (nn.n%)	nn/NN (nn.n%)	RR nn.n (nn.n to nn.n)	risk difference nn more per 100 (from nn more to nn more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
---	-----	-----------------------------	-------------	--------------------------	--------------------------	------	------------------	------------------	---------------------------	---	------------------	-----------

a. explanation

b. explanation

c. explanation

d. explanation

e. explanation

## Legenda esplicativa

# Dall'Evidenza alla Raccomandazione

▼ Should Patisiran vs. [placebo] be used in Hereditary Transthyretin Amyloidosis (mNIS+7 analysis)?

Bottom panel [★ Explanations](#)



- 1
**Problem** ⓘ  
 Is the problem a priority? ▼
- 2
**Desirable Effects** ⓘ  
 How substantial are the desirable anticipated effects? ▼
- 3
**Undesirable Effects** ⓘ  
 How substantial are the undesirable anticipated effects? ▼
- 4
**Certainty of evidence** ⓘ  
 What is the overall certainty of the evidence of effects? ▼
- 5
**Values** ⓘ  
 Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes? ▼
- 6
**Balance of effects** ⓘ  
 Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison? ▼
- 7
**Resources required** ⓘ  
 How large are the resource requirements (costs)? ▼
- 8
**Certainty of evidence of required resources** ⓘ  
 What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)? ▼
- 9
**Cost effectiveness** ⓘ  
 Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison? ▼
- 10
**Equity** ⓘ  
 What would be the impact on health equity? ▼
- 11
**Acceptability** ⓘ  
 Is the intervention acceptable to key stakeholders? ▼
- 12
**Feasibility** ⓘ  
 Is the intervention feasible to implement? ▼



## Consenso sui giudizi espressi sui criteri del GRADEpro EtD framework

- verificare, di volta in volta, quale sia la condizione dei membri del Panel rispetto al conflitto di interesse;
- chiedere un giudizio per ciascun criterio, partendo dal suggerimento iniziale espresso da un membro del Panel (se un membro ha già un'opinione ben definita sulla raccomandazione finale, potenzialmente influenzando i giudizi espressi resto del Panel, è preferibile rivolgersi ad altri membri per ricevere il suggerimento iniziale);
- chiedere se qualcuno è in disaccordo con i giudizi espressi;
- se solo uno o pochi membri sono in disaccordo col resto del Panel, il Coordinatore può chiedere se essi desiderino che il loro disaccordo venga annotato nel GRADE EtD framework nella colonna relativa alle considerazioni aggiuntive (l'annotazione può avere forma anonima o riportare i nomi dei membri in disaccordo);
- se al termine della discussione non è stato raggiunto alcun consenso, il Panel può ricorrere al voto utilizzando il principio della maggioranza semplice (il giudizio ottiene un numero di voti superiore alla metà del numero totale di votanti).

## **Coinvolgimento dei membri del panel con e senza conflitti di interesse (Cdl)**

- Tutti i membri del Panel sono coinvolti:
  - ✓ nella valutazione critica delle prove fornite dall'ERT;
  - ✓ nel fornire considerazioni aggiuntive importanti durante la valutazione delle prove.
- Solo i membri del Panel senza Cdl saranno coinvolti nella formulazione dei giudizi:
  - ✓ sui criteri del framework EtD (sia in presenza sia online);
  - ✓ sulle conclusioni e raccomandazioni.
- Nel corso della discussione, ai membri con Cdl è richiesto di rimanere in silenzio e di intervenire solo quando richiesto.
- Al termine del processo la discussione è aperta a tutti.



## Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?



### JUDGEMENT

- Trivial
- Small
- Moderate
- Large

---

- Varies
- Don't know

Detailed judgements

### RESEARCH EVIDENCE

### ADDITIONAL CONSIDERATIONS



3

## Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?



### JUDGEMENT

- Large
- Moderate
- Small
- Trivial

---

- Varies
- Don't know

Detailed judgements

### RESEARCH EVIDENCE

### ADDITIONAL CONSIDERATIONS



## Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?



### JUDGEMENT

- Very low
  - Low
  - Moderate
  - High
- 
- No included studies

Detailed judgements

### RESEARCH EVIDENCE

### ADDITIONAL CONSIDERATIONS

### ***Valutazione della qualità globale delle prove***

Dopo la valutazione della qualità per i singoli outcome importanti effettuata dall'ERT (Sezione 4.5) si deve formulare il giudizio complessivo di qualità. Il metodo GRADE suggerisce di **procedere considerando soltanto gli outcome critici** per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

### ***Valutazione della qualità globale delle prove***

Dopo la valutazione della qualità per i singoli outcome importanti effettuata dall'ERT (Sezione 4.5) si deve formulare il giudizio complessivo di qualità. Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome critici per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico. Se la qualità è diversa fra i singoli outcome critici, il metodo indica la seguente linea di comportamento:

- se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità di un singolo outcome critico che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione;

### ***Valutazione della qualità globale delle prove***

Dopo la valutazione della qualità per i singoli outcome importanti effettuata dall'ERT (Sezione 4.5) si deve formulare il giudizio complessivo di qualità. Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome critici per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico. Se la qualità è diversa fra i singoli outcome critici, il metodo indica la seguente linea di comportamento:

- se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità di un singolo outcome critico che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione;

5

## Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?



### JUDGEMENT

- Important uncertainty or variability
- Possibly important uncertainty or variability
- Probably no important uncertainty or variability
- No important uncertainty or variability

Detailed judgements

### RESEARCH EVIDENCE

### ADDITIONAL CONSIDERATIONS

6

## Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?



### JUDGEMENT

- Favors the comparison
  - Probably favors the comparison
  - Does not favor either the intervention or the comparison
  - Probably favors the intervention
  - Favors the intervention
- 
- Varies
  - Don't know

Detailed judgements

### RESEARCH EVIDENCE

### ADDITIONAL CONSIDERATIONS

## Bilancio tra benefici e danni attribuibili all'intervento

- Il bilancio tra effetti positivi ed effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.
- Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti fattori:
  - ✓ importanza relativa degli outcome;
  - ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento raccomandato dovrebbe essere in grado di ridurre
  - ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta
  - ✓ precisione della stima dell'effetto

*Nel caso abbastanza frequente in cui il bilancio benefici/danni sia incerto, le esperienze personali e le attitudini dei singoli panelisti entrano in gioco in modo importante nella valutazione finale. Tuttavia, ciò non dovrebbe essere considerato un limite, in quanto la discussione collegiale e la presentazione strutturata di tutti i dati di letteratura disponibili consentono la tracciabilità e la trasparenza delle decisioni.*





## Resources required

How large are the resource requirements (costs)?



### JUDGEMENT

- Large costs
- Moderate costs
- Negligible costs and savings
- Moderate savings
- Large savings

---

- Varies
- Don't know

Detailed judgements

### RESEARCH EVIDENCE

### ADDITIONAL CONSIDERATIONS



## Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?



### JUDGEMENT

- Very low
- Low
- Moderate
- High

---

- No included studies

Detailed judgements

### RESEARCH EVIDENCE

### ADDITIONAL CONSIDERATIONS



## Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?



### JUDGEMENT

- Favors the comparison
- Probably favors the comparison
- Does not favor either the intervention or the comparison
- Probably favors the intervention
- Favors the intervention

---

- Varies
- No included studies

Detailed judgements

### RESEARCH EVIDENCE

### ADDITIONAL CONSIDERATIONS

# 10 Equity

What would be the impact on health equity?



## JUDGEMENT

- Reduced
  - Probably reduced
  - Probably no impact
  - Probably increased
  - Increased
- 
- Varies
  - Don't know

Detailed judgements

## RESEARCH EVIDENCE

## ADDITIONAL CONSIDERATIONS

# 11 Acceptability <sup>i</sup>

Is the intervention acceptable to key stakeholders?



## JUDGEMENT

- No
- Probably no
- Probably yes
- Yes

---

- Varies
- Don't know

Detailed judgements

## RESEARCH EVIDENCE

Empty box for research evidence

## ADDITIONAL CONSIDERATIONS

Empty box for additional considerations

12

## Feasibility

Is the intervention feasible to implement?



### JUDGEMENT

- No
  - Probably no
  - Probably yes
  - Yes
- 
- Varies
  - Don't know

Detailed judgements

### RESEARCH EVIDENCE

### ADDITIONAL CONSIDERATIONS

Should Patisiran vs. [placebo] be used in Hereditary Transthyretin Amyloidosis (mNIS+7 analysis)?

Bottom panel Explanations

CRITERIA	SUMMARY OF JUDGEMENTS						IMPORTANCE FOR DECISION	
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes	Varies	Don't know	HIGH	
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large	Varies	Don't know	HIGH	
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial	Varies	Don't know	HIGH	
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High	No included studies		MODERATE	
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			HIGH	
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison ◀◀	Probably favors the comparison ◀	Does not favor either the intervention or the comparison ●	Probably favors the intervention ▶	Favors the intervention ▶▶	Varies	Don't know	HIGH
RESOURCES REQUIRED	Large costs ◀◀	Moderate costs ◀	Negligible costs and savings ●	Moderate savings ▶	Large savings ▶▶	Varies	Don't know	LOW
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High	No included studies		LOW	
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison ◀◀	Probably favors the comparison ◀	Does not favor either the intervention or the comparison ●	Probably favors the intervention ▶	Favors the intervention ▶▶	Varies	No included studies	LOW
EQUITY	Reduced ◀◀	Probably reduced ◀	Probably no impact ●	Probably increased ▶	Increased ▶▶	Varies	Don't know	MODERATE
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes	Varies	Don't know	LOW	
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes	Varies	Don't know	MODERATE	



## Consenso sulle raccomandazioni finali

- Il Coordinatore chiede ai membri del Panel se vi è qualcuno che vuole avviare la discussione fornendo un suggerimento iniziale sulla raccomandazione;
  - ✓ talvolta, lo stesso Coordinatore può proporre una raccomandazione, ad esempio quando la direzione della raccomandazione è ben definita;
  - ✓ in tal caso, il Chair potrebbe iniziare dicendo che il riassunto dei giudizi è indicativo di una raccomandazione a favore o contro l'intervento, fermo restando che la forza della raccomandazione dovrà essere ancora determinata;
- Il Coordinatore chiede ai membri del Panel se vi è qualcuno in disaccordo con la raccomandazione proposta;
- Il Coordinatore ricorre alla votazione, che si svolge sempre in forma anonima con annotazione dei risultati, per stabilire prima la direzione, in base al principio della maggioranza semplice, e successivamente la forza della raccomandazione, per cui è necessario raggiungere il 90% degli aventi diritto al voto.



Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Forte a Favore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica ( <b>evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni</b> )
<b>Condizionata a Favore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili ( <b>incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni</b> )
<b>Condizionata a Sfavore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente ( <b>incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici</b> )
<b>Forte a Sfavore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione ( <b>evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici</b> )

# Il Testo della Linea Guida

# Struttura del Testo per ciascun quesito (1)

## **Introduzione al quesito / obiettivi della terapia**

(testo)

## **Formulazione del quesito clinico**

Nei pazienti con (*descrizione di P*) è raccomandabile (*descrizione di I*) in alternativa a (*descrizione di C*)?

## **Esiti desiderabili**

(elenco motivato degli outcome di beneficio che saranno oggetto di descrizione)

(descrizione delle prove inerenti agli outcome di beneficio, con riferimento alla SoF specifica)

## **Esiti non desiderabili**

(elenco motivato degli outcome di danno che saranno oggetto di descrizione)

(descrizione delle prove inerenti agli outcome di beneficio, con riferimento alla SoF specifica)

## **Struttura del Testo per ciascun quesito (2)**

**Incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali**

(considerazioni da parte del rappresentante dei Pazienti)

**Qualità Globale delle Prove**

(riportare giudizio e motivazione)

**Il Bilancio tra eventi desiderabili ed eventi non desiderabili favorisce l'intervento o il confronto?**

(riportare giudizio e motivazione)

**Considerazioni sull'uso delle Risorse**

(descrizione degli studi eventualmente disponibili unitamente alle considerazioni della Commissione)

## **Struttura del Testo per ciascun quesito (3)**

### **Vi è un possibile impatto in termini di Equità?**

(descrizione degli studi eventualmente disponibili unitamente alle considerazioni della Commissione)

### **L'intervento è Accettabile per i principali stakeholders?**

(descrizione degli studi eventualmente disponibili unitamente alle considerazioni della Commissione)

### **E' fattibile l'Implementazione dell'intervento?**

(descrizione degli studi eventualmente disponibili unitamente alle considerazioni della Commissione)

## Struttura del Testo per ciascun quesito (4)

### Formulazione della Raccomandazione

(esito della votazione a completamento della procedura di EtD e formulazione della raccomandazione)

<b>Forte a Favore dell'intervento</b>	<b>Condizionata a Favore dell'intervento</b>	<b>Condizionata a Sfavore dell'intervento</b>	<b>Forte a Sfavore dell'intervento</b>
XX	XX	XX	XX

astenuiti per conflitto di interesse: *(membri della Commissione presenti tra gli Autori delle evidenze considerate)*

(giustificazioni, considerazioni aggiuntive, considerazioni per eventuali sottogruppi)

### Bibliografia inerente al capitolo

# Il processo di Revisione Esterna

## Processo di Revisione Esterna

- La revisione riguarderà sia i contenuti della LG sia il percorso metodologico seguito, dallo scoping alla formulazione delle raccomandazioni.
- In particolare, i referee hanno il compito di:
  - ✓ revisionare il draft delle raccomandazioni e restituire le osservazioni al Panel per integrazioni (content assessment);
  - ✓ valutare la qualità del reporting e la correttezza della metodologia seguita;
- Il documento finale della LG deve riportare i nominativi e le affiliazioni dei referee e una sintesi del processo di revisione
- I referee esterni devono compilare e firmare il modulo sulla dichiarazione dei conflitti di interesse.





# Altri Capitoli del Testo

## Indipendenza Editoriale

(riportare le info richieste nella dimensione 6 di AGREE Reporting checklist e, in appendice, le dichiarazioni di interesse)

## Aggiornamento della LG

(tempi e modalità)

## Appendici

- Sintassi di ricerca
  - PRISMA *flow diagram*
  - Tabelle sinottiche delle evidenze
  - Report dell'EtD
  - Dettaglio del processo di Revisione ed eventuale impatto sulle raccomandazioni
  - Modulistica inerente ai conflitti di interesse dei membri della Commissione
- } per ciascuno dei quesiti

## Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: [http://www.who.int/occupational\\_health/declaration\\_of\\_interest.pdf](http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf); ultimo accesso: 6/2/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti<sup>1</sup> coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari<sup>2</sup> e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato per e-mail all'indirizzo: [cne-csnlg@iss.it](mailto:cne-csnlg@iss.it).

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

**Il presente modulo deve essere debitamente compilato, stampato, firmato, digitalizzato e inviato al seguente indirizzo e-mail:**

<sup>1</sup> Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

<sup>2</sup> Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.