



System GRADE

Radosław Rudź
HTA Audit



System GRADE

*The Grades of Recommendation,
Assessment, Developement and
Evaluation*



Podstawowe elementy

- system oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń;
- **jakość danych** - stopień przeświadczenia, że wielkość efektu danej interwencji została prawidłowo oszacowana;
- **siła rekomendacji** - stopień przeświadczenia, że postępowanie zgodnie z danym zaleceniem przyniesie więcej korzyści niż szkód



Jakość danych – obniżenie punktacji

BADANIA RANDOMIZOWANE:

- brak ukrycia kodu randomizacji (*allocation concealment*)
- brak zaślepienia
- wysoka utrata pacjentów z badania lub wyniki niezgodne z ITT
- raportowanie tylko wybranych punktów końcowych, pomijanie innych
- wcześniejsze zakończenie badania w celu wykazania korzyści, brak jasnych reguł wcześniejszego zakończenia badania
- efekt *carry-over* w badaniach skrzyżowanych



Jakość danych – obniżenie punktacji

BADANIA OBSERWACYJNE

- błędy w sposobie rekrutacji pacjentów do badania
- błędny sposób pomiaru narażenia jak i wyników
- trudność w rozpoznaniu wpływu czynników zakłócających
- krótki okres obserwacji lub badanie zakończone wcześniej niż zakładano



Jakość danych – obniżenie wyników

Heterogeniczność związana z wpływem:

- POPULACJI (leki mogą mieć większy efekt u populacji z gorszymi wartościami początkowymi)
- INTERWENCJI (większy efekt gdy dawki leku większe)
- WYNIK (zmniejszanie się efektu w czasie)
- INNE



Jakość danych – obniżenie punktacji

Odniesienie wyników

1. wyniki w postaci PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO (niższa jakość niż porównanie bezpośrednie)
2. POPULACJA bardzo podobna jednak nie taka sama (grypa wywoływana przez różne serotypy wirusa)
3. Porównywalna INTERWENCJA (sigmoidoskopia vs kolonoskopia)
4. PUNKTY KOŃCOWE (surogaty zamiast klinicznie istotnych punktów końcowych)



Siła rekomendacji

- zalecenie odnośnie zastosowania (bądź nie) interwencji w określonym wskazaniu,
- uwzględnia stopień pewności, że postępowanie zgodnie z zaleceniami przyniesie więcej szkód niż korzyści (lub odwrotnie),
- opiera się na wyważeniu pomiędzy korzyściami i „kosztami” (działania niepożądane, niedogodności dla pacjentów, wydatki) stosowania danej interwencji,
- bierze pod uwagę niepewność oszacowania korzyści i kosztów,



Najczęściej używane systemy

Sześć podstawowych systemów oceny:

- American College of Chest Physicians (ACCP),
- Australian National Health and Medical Research Council (ANHMRC),
- Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- US Preventive Task Force on Community Preventive Services (USTFCPS),
- wiele organizacji stosujących inne systemy GRADE,



System	ACCP	ANHMRC	USTFCPS	OCEBM	SIGN	USPSTF
Kategoria						
Prostota	Yellow	Red	Yellow	Red	Yellow	Yellow
Wszelchność	Red	Red	Red	Green	Yellow	Yellow
Liczba kategorii	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green
Powtarzalność ocen	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow

Green	System optymalny/zbliżony do optymalnego
Yellow	Umiarkowane zastrzeżenia
Red	Poważne braki



Optymalny system...

- prostota i przejrzystość dla użytkowników (decydenci, lekarze, pacjenci),
- wystarczająca (lecz nie za duża) ilość kategorii,
- precyzyjna metodologia i prostota dla autorów wytycznych,
- dokładny i przejrzysty system klasyfikacji,
- uwzględnienie wszystkich istotnych punktów końcowych,



Optymalny system...

... powinien rozdzielać ocenę jakości dowodów i siłę rekomendacji

wysoka jakość dowodów niekoniecznie skutkuje silną rekomendacją, a silna rekomendacja może czasem wynikać z dowodów o niskiej jakości



Stopniowanie siły rekomendacji

- Silna rekomendacja (pozytywna bądź negatywna)
- Słaba rekomendacja (pozytywna bądź negatywna)



Co oznacza silna rekomendacja

- pacjenci – zdecydowana większość dobrze poinformowanych pacjentów dokonałaby wyboru danej interwencji terapeutycznej,
- lekarze – dana interwencja powinna być zastosowana u większości pacjentów,
- decydenci – interwencja może być standardem postępowania w większości przypadków,



Co oznacza słaba rekomendacja

- pacjenci – większość pacjentów dokonałaby wyboru danej interwencji terapeutycznej, jednak znaczny ich odsetek wybrałby inny sposób leczenia,
- lekarze – należy dokonać wyboru interwencji w oparciu o konkretny przypadek, powinno się poinformować pacjenta o korzyściach/działaniach niepożądanych i przy podjęciu decyzji uwzględnić jego preferencje i system wartości,
- decydenci – decyzja o wprowadzeniu interwencji do standardu postępowania musi być poprzedzona wielokierunkową debatą,



Silna rekomendacja

Siła rekomendacji	Korzyści vs koszty	Źródło danych	Znaczenie
Silna – dowody o wysokiej jakości	Korzyści zdecydowanie przeważają nad kosztami (lub odwrotnie)	RCT's bez poważnych ograniczeń lub badania obserwacyjne o bardzo silnych dowodach	Interwencja zalecana bez zastrzeżeń w zdecydowanej większości przypadków.
Silna – dowody o średniej jakości		RCT's z poważnymi ograniczeniami (niezgodność wyników, ograniczenia metodyczne, brak precyzji) lub badania obserwacyjne o silnych dowodach	Interwencja zalecana bez zastrzeżeń w zdecydowanej większości przypadków
Silna – dowody o niskiej lub bardzo niskiej jakości		Badania obserwacyjne lub serie przypadków	Może ulec zmianie pod wpływem wyników badań o wyższej jakości



Słaba rekomendacja

Siła rekomendacji	Korzyści vs koszty	Źródło danych	Znaczenie
Słaba – dowody o wysokiej jakości	Korzyści i koszty zrównoważone	RCT's bez poważnych ograniczeń lub badania obserwacyjne o bardzo silnych dowodach	Wybór interwencji zależy od okoliczności i/lub systemu wartości pacjentów
Słaba – dowody o średniej jakości		RCT's z poważnymi ograniczeniami (niezgodność wyników, ograniczenia metodyczne, brak precyzji) lub badania obserwacyjne o silnych dowodach	Wybór interwencji zależy od okoliczności i/lub systemu wartości pacjentów
Słaba – dowody o niskiej lub bardzo niskiej jakości	Wysoka niepewność oszacowania korzyści i kosztów, najprawdopodobniej są zrównoważone	Badania obserwacyjne lub serie przypadków	Bardzo słaba rekomendacja, należy rozważyć rozwiązania alternatywne



Czynniki wpływające na siłę rekomendacji

Czynnik	Przykład silnej rekomendacji	Przykład słabej rekomendacji
Jakość danych	Liczne badania randomizowane wysokiej jakości dotyczące wziewnego stosowania sterydów w astmie	Serie przypadków dotyczące obliteracji jamy opłucnej w odmie płuc
Niepewność odnośnie bilansu korzyści i kosztów	Aspiryna w zawałe serca – zmniejsza śmiertelność przy minimalnej toksyczności i kosztach	Warfaryna u pacjentów z niskim ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków w niewielkim stopniu obniża ryzyko udaru mózgu przy zwiększonym ryzyku krwotoku i zmniejszeniu komfortu życia pacjentów
Niepewność/zmienność wartości i preferencji pacjentów	Zdecydowanie większe znaczenie wydłużenia życia niż niekorzystnych skutków chemioterapii u młodych pacjentów z chłoniakiem	Mniej oczywisty wybór starszych pacjentów z chłoniakiem
Niepewność odnośnie optymalnego zużycia zasobów	Niski koszt stosowania aspiryny w profilaktyce udaru mózgu u pacjentów z przejściowym niedokrwieniem mózgu	Wysoki koszt terapii clopidogrelem oraz kombinacji dipirydamolu i aspiryny w profilaktyce udaru mózgu u pacjentów z przejściowym niedokrwieniem mózgu



Czynniki wpływające na siłę rekomendacji

- możliwość odniesienia danych z badań naukowych do praktyki klinicznej w określonych warunkach, przy uwzględnieniu czynników mających potencjalny wpływ na wielkość oczekiwanych efektów interwencji (np. odległość od szpitala, dostępność wykwalifikowanego personelu medycznego),
- niepewność co do wielkości ryzyka podstawowego w populacji, do której odnosi się rekomendacja (w przypadku interwencji skutkującej ważnymi efektami zdrowotnymi ale i działaniami niepożądanymi, siła zalecenia będzie prawdopodobnie znacznie słabsza w przypadku, gdy ryzyko podstawowe nie jest dokładnie oszacowane),



W przypadku niejasnego bilansu korzyści i szkodliwości lub niezgodności w jego ocenie, sformułowanie rekomendacji jest niewłaściwe. Przyczyną może być np. brak danych dobrej jakości.



Terminologia

- Silna rekomendacja – *we (don't) recommend... clinicians should/shouldn't...*
- Słaba rekomendacja – *we (don't) suggest... clinicians might...*



GRADE - zastosowanie

- World Health Organization,
- Cochrane Collaboration,
- American College of Physicians,
- American Thoracic Society,
- ok. 25 innych organizacji



Table 3. Summary of the judgements made by the 17 evaluators for Example 1 of the pilot study. Should depressed patients in primary care be treated with SSRIs rather than tricyclics?

Rater	Quality of outcome			Relative importance of outcome			Overall quality	Balance benefits vs harm	Recommendation
	Depression severity	Transient side effects	Poisoning fatalities	Depression severity	Transient side effects	Poisoning fatalities			
1	H	H	VI	7	9	9	H or VI	Uncertain net benefit	Don't do it
2	M	M	VI	9	6	7	VI	Net benefit	Probably do it
3	H	H	M	8	7	9	H	Uncertain net benefit	Toss up
4	H	H	L	6	5	6			
5	M	M	M	9	6	8	M	Net benefit	Do it
6	M	M	VI	9	6	9	VI	Net benefit	Do it
7	M	M	L	8	7	8	L	Net benefit	Do it
8	H	H	VI	9	5	3	H	Net benefit	Probably do it
9	M	M	L	9	6	8	L	Net benefit	Probably do it
10	M	M	L	9	7	8	L	Net benefit	Probably do it
11	H	H	L	8	5	7	L	Trade offs	Probably do it
12	H	H	L	8	5	7	L	Trade offs	Probably do it
13	M	H	M	9	7	9	M	Net benefit	Do it
14	M	M	L	9	9	5 OR 9	M	Net benefit	Probably do it
15	M	M	VI	9	6	8	VI	Uncertain net benefit	Toss up
16	M	M	VI	9	5	9	VI	Not net benefit	Don't do it
17	M	M	M	9	9	9	M	Net benefit	Toss up

BMC Health Services Research 2005, 5: 25