

# La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE

## L'esperienza sui farmaci oncologici



Ricerca e innovazione



# La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE

L'esperienza sui farmaci oncologici



Ricerca e innovazione

**La collana Dossier è curata dal Sistema comunicazione, documentazione, formazione dell'Agazia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna**

**responsabile** Marco Biocca

**redazione e impaginazione** Federica Sarti

**Stampa** Regione Emilia-Romagna, Bologna, gennaio 2009

**Copia del volume può essere richiesta a**

Federica Sarti - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna - Sistema CDF

viale Aldo Moro 21 - 40127 Bologna

e-mail [fsarti@regione.emilia-romagna.it](mailto:fsarti@regione.emilia-romagna.it)

**oppure può essere scaricata dal sito Internet**

[http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_dossier/doss172.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss172.htm)

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

## Il presente Dossier è stato scritto da

---

### *Writing committee*

**Rossana De Palma**

**Alessandro Liberati**

**Donato Papini**

dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

### *Co-autori*

**Elena Bandieri** Azienda USL di Modena

**Maurizio Belfiglio** Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro (CH)

**Manuela Ceccarelli** CPO Piemonte

**Gianni Ciccone** CPO Piemonte

**Maurizio Leoni** Azienda USL di Ravenna

**Giuseppe Longo** Azienda ospedaliero-universitaria di Modena

**Nicola Magrini** CeVEAS Modena

**Lorenzo P. Moja** Centro Cochrane Italiano, Milano

**Ivan Moschetti** Centro Cochrane Italiano, Milano

**Elena Parmelli** Centro Cochrane Italiano, Milano

**Fausto Roila** Azienda ospedaliera di Terni



Il Programma Ricerca e innovazione dell'Emilia-Romagna (PRI E-R) per gli anni 2005-2006 è stato realizzato con il supporto di risorse proprie della Regione Emilia-Romagna e con il contributo dei seguenti sponsor che hanno condiviso le finalità del progetto

AstraZeneca

chiesi

Cordis  
а фармацевтической компании

gsk  
GlaxoSmithKline

Lilly

Pfizer

e inoltre Novartis Farma, Siemens, Takeda

Le attività descritte in questo Dossier sono in parte sostenute dai fondi del Programma straordinario Oncologia del Ministero del Lavoro, della salute e delle politiche sociali (Programma integrato "Come coniugare innovazione e appropriatezza nell'assistenza al paziente oncologico", Progetto "Valutazione delle innovazioni nel campo dei farmaci antitumorali").

## Gruppi di lavoro

### Panel terapia dei tumori della mammella

---

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>Dino Amadori</b>          | Istituto oncologico romagnolo, Meldola (FC)      |
| <b>Fabrizio Artioli</b>      | Azienda USL di Modena                            |
| <b>Donatella Beccati</b>     | Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara     |
| <b>Elizabeth Berridge</b>    | Associazione "Crisalide", Rimini                 |
| <b>Filippo Bertoni</b>       | Azienda ospedaliero-universitaria di Modena      |
| <b>Giancarlo Bisagni</b>     | Azienda ospedaliera di Reggio Emilia             |
| <b>Paolo Calzoni</b>         | MMG, Azienda USL di Bologna                      |
| <b>Carmela Caserta</b>       | Associazione "Armonia", Piacenza                 |
| <b>PierFranco Conte</b>      | Azienda ospedaliero-universitaria di Modena      |
| <b>Beatrice Di Blasio</b>    | Azienda ospedaliero-universitaria di Parma       |
| <b>Michela Donadio</b>       | Rete oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta     |
| <b>Enzo Durante</b>          | Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara     |
| <b>Vincenzo Eusebi</b>       | Azienda USL di Bologna                           |
| <b>Giovanni Frezza</b>       | Azienda USL di Bologna                           |
| <b>Lorenzo Gianni</b>        | Azienda ospedaliero-universitaria di Parma       |
| <b>Marina Grappa</b>         | Laboratorio dei cittadini per la salute, Bologna |
| <b>Maura Malpighi</b>        | Associazione "Il cesto di ciliegie", Modena      |
| <b>Andrea Martoni</b>        | Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara     |
| <b>Carlo Alberto Mori</b>    | Azienda ospedaliera di Reggio Emilia             |
| <b>Gianni Natalini</b>       | Azienda ospedaliero-universitaria di Modena      |
| <b>Benedetta Petocchi</b>    | Azienda ospedaliero-universitaria di Modena      |
| <b>Gianbattista Spagnoli</b> | Azienda USL di Imola                             |
| <b>Mario Taffurelli</b>      | Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna     |

#### Panel terapia dei tumori del polmone

---

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>Andrea Ardizzoni</b>     | Azienda ospedaliero-universitaria di Parma   |
| <b>Maurizio Boaron</b>      | Azienda USL di Bologna                       |
| <b>Sergio Bretti</b>        | Rete oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta |
| <b>Luciano Busutti</b>      | Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna |
| <b>Cesare Calandri</b>      | Azienda USL di Bologna                       |
| <b>Quinto Cuzzoni</b>       | Azienda USL di Piacenza                      |
| <b>Franco Falcone</b>       | Azienda USL di Bologna                       |
| <b>Iva Manghi</b>           | Azienda ospedaliera di Reggio Emilia         |
| <b>Maurizio Marangolo</b>   | Azienda USL di Ravenna                       |
| <b>Piero Mazzetti Gaito</b> | Azienda USL di Bologna                       |
| <b>Martina Minguzzi</b>     | Istituto oncologico romagnolo, Meldola (FC)  |
| <b>Enzo Pasquini</b>        | Azienda USL di Rimini                        |
| <b>Venerino Poletti</b>     | Azienda USL di Forlì                         |
| <b>Rolando Polico</b>       | Azienda ospedaliera di Reggio Emilia         |
| <b>Giulio Rossi</b>         | Azienda ospedaliero-universitaria di Modena  |
| <b>Carlo Vanzo</b>          | Azienda USL di Piacenza                      |

#### Panel terapia dei tumori del colon retto

---

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>Luciano Armaroli</b>        | Azienda ospedaliera di Reggio Emilia                |
| <b>Antonio Balduzzi</b>        | MMG, Azienda USL di Bologna                         |
| <b>Franco Bazzoli</b>          | Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna        |
| <b>Guido Biasco</b>            | Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna        |
| <b>Corrado Boni</b>            | Azienda ospedaliera di Reggio Emilia                |
| <b>Francesco Cartei</b>        | Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara        |
| <b>Tino Casetti</b>            | Azienda USL di Ravenna                              |
| <b>Luigi Cavanna</b>           | Azienda USL di Piacenza                             |
| <b>Giuseppina De Marco</b>     | Azienda ospedaliera di Reggio Emilia                |
| <b>Roberto Faggiuolo</b>       | Rete oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta        |
| <b>Franco Francioni</b>        | Azienda USL di Rimini                               |
| <b>Wanda Gianessi</b>          | Azienda USL di Ravenna                              |
| <b>Giovanni Lanza</b>          | Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara        |
| <b>Giorgio Lelli</b>           | Azienda USL di Reggio Emilia                        |
| <b>Francesco Leonardi</b>      | Azienda ospedaliero-universitaria di Parma          |
| <b>Gabriele Luppi</b>          | Azienda ospedaliero-universitaria di Modena         |
| <b>Antonio Maestri</b>         | Azienda USL di Bologna                              |
| <b>Marco Maltoni</b>           | Azienda USL di Forlì                                |
| <b>Oriana Nanni</b>            | Istituto oncologico romagnolo, Meldola (FC)         |
| <b>Kyriakoula Petropulacos</b> | Azienda USL di Modena                               |
| <b>Omero Triossi</b>           | Azienda USL di Ravenna                              |
| <b>Danila Valenti</b>          | Hospice Maria Chiantore Seràgnoli, Bentivoglio (BO) |





# Indice

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Sommario</b>   | <b>9</b>  |
| <i>Abstract</i>   | 10        |
| <b>1. Introduzione</b>  | <b>11</b> |
| 1.1. Il Programma Ricerca e innovazione dell'Emilia-Romagna (PRI E-R)                             | 11        |
| 1.2. Il Progetto Appropriately farmaci oncologici (AFO)   | 11        |
| <b>2. Graduazione delle raccomandazioni cliniche</b>  | <b>15</b> |
| 2.1. Qualità delle prove  | 15        |
| 2.2. Forza delle raccomandazioni  | 16        |
| <b>3. Il metodo GRADE</b>   | <b>19</b> |
| 3.1. Definizione del quesito clinico  | 20        |
| 3.2. Individuazione e classificazione degli <i>outcome</i> positivi (benefici) e negativi (danni) | 20        |
| 3.3. Ricerca delle informazioni sulle prove di effetto  | 21        |
| 3.4. Riassunto dei dati disponibili per ciascun <i>outcome</i> "essenziale" o "importante"        | 21        |
| 3.5. Valutazione della qualità delle prove per singolo esito                                      | 23        |
| 3.6. Valutazione della qualità globale delle prove per il quesito clinico                         | 30        |
| 3.7. Bilancio tra benefici e rischi derivanti dall'intervento                                     | 31        |
| 3.8. Definizione della forza della raccomandazione  | 32        |
| 3.9. Formulazione della raccomandazione   | 32        |
| <b>4. Il Progetto Appropriately farmaci oncologici</b>  | <b>35</b> |
| 4.1. Il contesto  | 35        |
| 4.2. I risultati: le raccomandazioni prodotte   | 38        |
| <b>5. Considerazioni conclusive</b>   | <b>47</b> |
| 5.1. Valutazione complessiva dell'esperienza  | 47        |
| 5.2. Alcune criticità nell'uso del GRADE  | 48        |
| 5.3. Prospettive di ricerca e sviluppo del metodo GRADE   | 53        |

(continua)

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Appendice</b>   | <b>55</b> |
| <b>Esempi di raccomandazioni prodotte</b>  |           |
| Appendice 1.   | 57        |
| Quesito clinico "Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochimica o con positività al test FISH), in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?" |           |
| Appendice 2.   | 71        |
| Quesito clinico "Nei pazienti con tumore del colon in stadio II, in funzione del rischio di recidiva, è indicata la terapia adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia?"  |           |
| <b>Bibliografia</b>  | <b>81</b> |

# Sommario

Questo Dossier è dedicato alla presentazione del *background* scientifico e dei risultati del Progetto AFO (Appropriatezza farmaci oncologici) sviluppato dall'Agenzia sanitaria e sociale della Regione Emilia-Romagna nell'ambito del Programma Ricerca e innovazione (PRI E-R).

Dal punto di vista del *background* scientifico l'elemento di originalità del progetto è stato la sperimentazione dell'uso del metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) per la produzione e graduazione di raccomandazioni cliniche relative all'effetto degli interventi sanitari. Il metodo GRADE è nato dall'attività avviata nel 2000 di un gruppo di lavoro internazionale che ha ritenuto necessario mettere a punto un approccio unificato alla produzione di raccomandazioni cliniche in presenza di una molteplicità di sistemi di *grading* tra loro non sempre coerenti e la cui variabilità mette in serio pericolo la fruibilità dello strumento linee guida/raccomandazioni.

Dal punto di vista dei contenuti e delle modalità operative, il Progetto AFO - che ha anche ottenuto un finanziamento da parte del Ministero del Lavoro, della salute e delle politiche sociali nell'ambito del Programma Ricerca finalizzata (Fondo ex art. 12 DLgs 502/1992) - è nato con l'obiettivo di sperimentare la possibilità di coinvolgere gruppi multidisciplinari di clinici nella produzione di raccomandazioni sull'uso appropriato di farmaci oncologici, sia nuovi sia già registrati ma in evoluzione per quanto riguarda le indicazioni cliniche.

Nella prima parte del Dossier, dopo una breve introduzione relativa alla filosofia del programma PRI E-R e agli scopi del progetto AFO, viene presentato il metodo GRADE, le sue assunzioni e le tappe operative di applicazione.

Nella seconda parte vengono presentati i risultati del lavoro dei tre panel multidisciplinari che hanno prodotto complessivamente 32 raccomandazioni per la terapia adiuvante e la fase avanzata del trattamento dei tumori della mammella, del colon retto e del polmone. Conclude la seconda parte del Dossier una discussione circa le criticità di applicazione del metodo e le potenzialità e i limiti del suo utilizzo per la produzione di strumenti utili al miglioramento dell'appropriatezza d'uso dei farmaci.

Nell'Appendice viene infine riportato, a scopo esemplificativo, il testo di due raccomandazioni relative all'uso del trastuzumab nella terapia adiuvante del tumore della mammella e delle fluoropirimidine nella terapia adiuvante del tumore del colon.

Il testo completo delle 32 raccomandazioni è disponibile sul sito web dell'Agenzia: [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric\\_inn/prier/gr\\_v/pr\\_oncologia/stpr\\_farmaci\\_onco/raccomandazioni.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric_inn/prier/gr_v/pr_oncologia/stpr_farmaci_onco/raccomandazioni.htm)

## **Abstract**

### ***The production of clinical recommendations using the GRADE method***

*This report is devoted to the presentation of the scientific background and results of the AFO (an acronym standing for Appropriateness of Oncologic Drugs) project developed by the Health Care and Social Agency of Emilia-Romagna region in the framework of the Research and Innovation program (PRI E-R).*

*From the methodological standpoint the novelty of the project stems from the utilisation of the GRADE method (Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) for the production and grading of clinical recommendations on the effects of health care interventions.*

*The GRADE method originated from the work of an international working group that, starting 2001, was convened to go beyond the variations in the existing methods for producing and grading clinical recommendations. This variations were mostly due to conceptual inconsistencies that, if not properly recognised and addressed, would jeopardise the credibility of the entire guidelines movement.*

*From the subject matter standpoint the AFO project - which was also partially supported by a research grant from the Italian Ministry of Welfare, Health and Social Affairs - was conceived to test the feasibility of a working methodology where multidisciplinary panels of clinicians would be convened to produce clinical recommendations on newly registered drugs as well as those already in widespread use but whose indications change over time.*

*In the first part of the report, after a brief introduction on the working hypotheses and objectives of the PRI ER program and the AFO project, the GRADE method is presented and discussed.*

*In the second part the results of the activities of the three panels that produced a total of 32 recommendations for the adjuvant and advanced treatment of breast, colorectal and lung cancer are reported.*

*The final session of the report addresses some open issues relative to the application of the GRADE method to the production of clinical recommendations construed with the explicit aim of improving quality and appropriateness of care in oncology.*

*In the Appendix, two examples of the recommendations produced though this project are presented: they refer to Trastuzumab in the treatment of early breast cancer and Fluoropirimide in the adjuvant therapy of colon cancer.*

*The full text of all 32 recommendations is available on the Agency website:  
[http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric\\_inn/prier/gr\\_v/pr\\_oncologia/stpr\\_farmaci\\_onco/raccomandazioni.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric_inn/prier/gr_v/pr_oncologia/stpr_farmaci_onco/raccomandazioni.htm).*

# 1. Introduzione

## 1.1. Il Programma Ricerca e innovazione dell'Emilia-Romagna (PRI E-R)

Il Programma Ricerca e innovazione (PRI E-R) della Regione Emilia-Romagna è nato nel 2005 come iniziativa istituzionale mirata a sostenere le Aziende sanitarie della regione nello sviluppo della funzione di ricerca e di innovazione tra le proprie attività istituzionali in modo sistematico e continuativo (Agenzia sanitaria e sociale regionale - Regione Emilia-Romagna [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric\\_inn/prier.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric_inn/prier.htm); De Palma e Liberati, 2006; Gabbay e Walley, 2006; McDonnell e Wilson, 2006). La sua principale finalità consiste nel promuovere la ricerca finalizzata al tempestivo trasferimento dell'innovazione clinico-organizzativa nelle strutture del Servizio sanitario regionale (SSR).

Il PRI E-R si è quindi sin dall'inizio caratterizzato come un programma inteso a trasformare le organizzazioni del SSR da partecipanti a protagonisti di un processo nel quale ricerca e innovazione sono parte integrante dell'operatività del sistema ed elementi di trasformazione dei suoi assetti organizzativi e gestionali.

Il Programma si è avvalso di finanziamenti pubblici e privati e ha avviato progetti nelle aree della cardiologia, dell'oncologia, dell'assistenza integrata all'ictus, del *management* delle sepsi gravi e della valutazione della diagnostica ad alto costo in ambito cardiologico e oncologico, con particolare attenzione a individuare aree "orfane" di ricerca (Garattini e Liberati, 2001).

Nell'ambito delle attività del PRI E-R, le Aziende della regione hanno anche iniziato a coordinarsi per partecipare al Programma di ricerca indipendente dell'Agenzia italiana del farmaco (Agenzia italiana del farmaco, 2008; Agenzia italiana del farmaco <http://www.agenziafarmaco.it/>), e anche i Comitati etici locali hanno avviato un'attività di confronto per definire modalità e criteri operativi omogenei (Bonacini e Liberati, 2005; Favero *et al.*, 2007).

## 1.2. Il Progetto Appropriately farmaci oncologici (AFO)

Negli ultimi anni la ricerca clinica e farmacologica in ambito oncologico ha messo a disposizione molti nuovi farmaci che hanno generato da parte dei clinici e degli utenti grandi aspettative per la cura di diverse patologie oncologiche per le quali le possibilità terapeutiche sono ancora insoddisfacenti o possono comunque essere migliorate. Questi nuovi farmaci, a causa delle considerevoli aspettative e dei forti interessi commerciali ad essi collegati, giungono alla registrazione e all'immissione sul mercato con informazioni ancora molto limitate e immature rispetto a quelle che sarebbe necessario avere per

poterne compiutamente definire il profilo beneficio-rischio (Avorn, 2005; Choudry *et al.*, 2002; Frye, 2005; Garattini e Bertelè, 2002; Pater *et al.*, 2001; Roberts e Chabner, 2004; Sinha, 2008; Wood, 2006).

Nell'ambito del Programma Ricerca e innovazione, la Regione Emilia-Romagna si è impegnata ad affrontare questi temi sostenendo progetti di ricerca clinica volti a produrre nuove conoscenze e a fornire strumenti decisionali, sia per chi deve prescrivere questi farmaci, sia per chi, nell'ambito del proprio ruolo programmatico, deve valutarne la sostenibilità economica, garantendo l'equità di accesso alle nuove tecnologie sanitarie. In questo ambito, il Progetto Appropriatazza farmaci oncologici (AFO) ha avuto l'obiettivo di produrre raccomandazioni sull'uso appropriato di specifici farmaci o altri interventi terapeutici in ambito oncologico e di identificare aree prioritarie in cui avviare studi di particolare interesse per il Servizio sanitario nazionale.

Il progetto ha preso le mosse da un *workshop* organizzato nel marzo 2005 sul tema "Come promuovere e mantenere l'uso appropriato dei farmaci oncologici". L'obiettivo di quel *workshop* era il confronto con analoghe esperienze realizzate in altri paesi (Canada, Francia e Gran Bretagna) relativamente alla produzione e implementazione di linee guida. A seguito di quel confronto è stato definito il Progetto AFO, che si sarebbe caratterizzato come attività di supporto alle azioni di governo clinico e miglioramento della qualità e appropriatezza attivate in Emilia-Romagna. Gli elementi qualificanti del Progetto AFO sono:

- la costituzione di gruppi di lavoro per specifiche patologie, multidisciplinari e multiprofessionali con ampio coinvolgimento dei professionisti delle Aziende sanitarie locali e ospedaliere;
- l'utilizzo di un metodo esplicito e strutturato (metodo GRADE) per la produzione di raccomandazioni, attraverso un percorso caratterizzato dalla vocazione a superare le difformità tra i molteplici sistemi per la valutazione delle prove di efficacia e la produzione di raccomandazioni per la pratica clinica.

L'applicazione di un metodo estremamente analitico come il GRADE a un'area come quella dei nuovi farmaci oncologici - caratterizzata da conoscenze parziali e talora immature - è stata una scelta consapevole proprio per affermare la necessità di percorsi espliciti e rigorosi alla valutazione di nuove tecnologie (quali i farmaci sono a tutti gli effetti) contraddistinte da un sicuro alto costo a fronte di un assai più incerto profilo beneficio-rischio (Avorn, 2005; Sinha, 2008).

Per ognuna delle patologie tumorali considerate nel progetto (polmone, mammella e colon retto) sono stati costituiti gruppi multidisciplinari di cui facevano parte anche professionisti della Rete oncologica del Piemonte e Valle D'Aosta, dell'Associazione italiana di oncologia medica (AIOM) e rappresentanti di associazioni di pazienti, coadiuvati da un gruppo di coordinamento metodologico in forza all'Agenzia sanitaria e sociale regionale.

Nei primi due anni di attività del progetto sono stati affrontati 21 specifici quesiti clinici relativi all'uso di farmaci o schemi di trattamento per le tre neoplasie sopra citate: 12 quesiti hanno riguardato la terapia adiuvante, 7 la terapia della fase avanzata e 2 farmaci di recente introduzione.

Tutte le raccomandazioni prodotte dai panel multidisciplinari sono presentate secondo un formato comune che prevede:

- a. esplicitazione del quesito clinico,
- b. raccomandazione e sua "forza",
- c. motivazioni che hanno portato il panel a formulare la specifica raccomandazione,
- d. informazioni necessarie alla loro contestualizzazione nello specifico *setting* assistenziale,
- e. informazioni da fornire al paziente.

Il volume contiene una sintetica descrizione del metodo GRADE, con particolare riferimento agli aspetti che lo rendono preferibile rispetto ad altri sistemi di produzione e classificazione delle raccomandazioni, seguita da una descrizione dell'esperienza del Progetto AFO sulla graduazione delle raccomandazioni cliniche. Vengono poi discusse le fasi dello sviluppo delle raccomandazioni e gli aspetti che hanno generato maggiori criticità sul piano applicativo nell'esperienza regionale.

Infine, viene fatto un breve accenno alle criticità relative alla valutazione e al monitoraggio dell'impatto di queste raccomandazioni nella pratica clinica.





## 2. Graduazione delle raccomandazioni cliniche

Negli ultimi decenni, con il crescere della popolarità e dell'uso dello strumento "linee guida", un numero sempre maggiore di organizzazioni diverse hanno sviluppato e utilizzato differenti metodi di classificazione della qualità delle prove e della forza delle raccomandazioni.

Ad oggi sono disponibili almeno 10 sistemi diversi di classificazione, molti dei quali però non distinguono adeguatamente il concetto di "qualità delle prove" e di "forza delle raccomandazioni". Una chiara ed esplicita distinzione di queste due dimensioni è invece assolutamente necessaria per rendere più utile, valido e riproducibile il processo di produzione di raccomandazioni. Per una stessa raccomandazione, a parità di dati sui benefici e rischi degli interventi considerati, si possono produrre raccomandazioni che, usando metodi diversi, sono state classificate come II-2, B; C +, 1. Pur con differenze non irrilevanti, la forza delle raccomandazioni viene stabilita nella maggior parte dei sistemi esistenti esclusivamente sulla base della qualità metodologica degli studi primari (spesso considerando solo gli studi di efficacia dei trattamenti), criterio che i clinici considerano come una negativa rigidità.

Il metodo GRADE nasce nel 2000 dall'iniziativa di un gruppo di persone accomunate dall'interesse ad affrontare le carenze degli allora correnti sistemi di classificazione delle raccomandazioni. L'obiettivo era quello di sviluppare un metodo rigoroso ed esplicito per la classificazione della "qualità delle prove" e della "forza delle raccomandazioni", producendo un sistema di riferimento capace di evitare le incoerenze e la confusione fino ad allora esistenti nei diversi metodi (Atkins *et al.*, 2004; Browman *et al.*, 1995). Nel Paragrafo successivo vengono brevemente descritti i concetti di "qualità delle prove" e "forza delle raccomandazioni" nel metodo GRADE.

### 2.1. Qualità delle prove

Per prendere decisioni in campo sanitario è necessario conoscere vantaggi e svantaggi, benefici e rischi di un trattamento o di un intervento. Ci sono stati esempi in cui linee guida hanno proposto trattamenti non efficaci o dannosi sulla base di una inadeguata valutazione della qualità delle prove.

Per oltre 10 anni molte istituzioni e medici hanno, ad esempio, raccomandato l'uso della terapia ormonale sostitutiva (TOS) alle donne in menopausa. Utilizzando un metodo più rigoroso per valutare le informazioni disponibili sarebbe stato chiaro che le prove sulla base delle quali si accettava l'idea della che la TOS potesse ridurre il rischio cardiovascolare si basava su dati provenienti da studi osservazionali con risultati discordanti e che tali prove erano quindi di bassa qualità. Soprattutto la mancanza di consistenza tra i risultati dei diversi studi avrebbe portato a raccomandazioni molto

più caute e prudenti. Recenti studi clinici controllati e randomizzati (RCT) di grandi dimensioni hanno dimostrato che la terapia ormonale sostitutiva non solo non riduce il rischio cardiovascolare ma anzi lo aumenta (si veda in proposito il documento conclusivo di una recente Conferenza di consenso - Progetto PartecipaSalute, 2008). Situazioni di questo tipo sono tutt'altro che eccezionali, come dimostrato da altri casi storici. Ad esempio all'inizio degli anni '80 la Food and Drug Administration (FDA) aveva approvato, sulla base di un *outcome* surrogato quale la ridotta attività antiaritmica, due farmaci per la prevenzione della morte improvvisa in pazienti cardiopatici. Anche in questo caso i dati degli studi erano di bassa qualità e alcuni RCT hanno successivamente dimostrato l'aumento del rischio di morte improvvisa attribuibile ai due farmaci (CAST research group, 1989).

Classificare in modo valido e accurato la qualità delle prove può aiutare a prevenire errori di interpretazione dei dati. Un sistema esplicito di classificazione a più livelli - da "alto" a "molto basso" - può quindi essere importante ai fini della validità e della riproducibilità del processo di valutazione e di formulazione delle raccomandazioni. Benché la qualità delle prove rappresenti un *continuum*, e quindi ogni categorizzazione comporti inevitabilmente una semplificazione, questo approccio ha però l'indiscusso vantaggio della semplicità e della trasparenza.

## 2.2. Forza delle raccomandazioni

Una raccomandazione a favore dell'utilizzo di un particolare trattamento può essere basata sui risultati di RCT ampi e metodologicamente di buona qualità che dimostrano benefici; si pensi ad esempio all'uso dell'aspirina nell'infarto miocardico acuto o agli steroidi nell'asma bronchiale. Di converso, una raccomandazione può derivare da studi osservazionali o prove indirette che dimostrano possibili benefici ma importanti effetti collaterali o costi elevati, ad esempio la profilassi antitrombotica in donne gravide con protesi valvolare cardiaca. In questo caso i clinici devono essere informati della qualità delle prove per scegliere il trattamento in base sia al bilancio benefici/danni sia ai valori e alle preferenze espresse dal paziente.

Poiché le diverse situazioni cliniche possono richiedere differenti strategie assistenziali più o meno complesse, i clinici devono essere pienamente consapevoli della qualità delle informazioni su cui basano le proprie azioni e avere a disposizione valutazioni il più possibile esplicite e precise di quanto i benefici superino i rischi di danno o se tale bilancio è incerto. Le linee guida e le raccomandazioni devono fornire queste informazioni e un sistema di classificazione semplice e chiaro può essere un mezzo utile a tal fine.

Se si considera l'esempio della terapia ormonale sostitutiva prima dell'esecuzione degli RCT, la bassa qualità dei dati a supporto e l'aumentato rischio di tumori avrebbero dovuto consigliare cautela nel raccomandare quel trattamento.

Come per la qualità, anche per il bilancio benefici e rischi/danni, e quindi per la forza della raccomandazione, la necessaria suddivisione in categorie (raccomandazione debolmente o fortemente positiva/negativa) è in qualche misura arbitraria ma può aiutare a suggerire o definire strategie assistenziali differenziate.



## 3. Il metodo GRADE

La breve presentazione del metodo GRADE contenuta in questo Capitolo è di necessità schematica. In particolare nel testo e negli esempi che vengono presentati ci si è concentrati sull'applicazione del metodo a quesiti di tipo terapeutico (Guyatt *et al.*, 2008a, 2008b, 2008c).

Il gruppo internazionale GRADE ha prodotto anche indicazioni per la valutazione di quesiti in campo diagnostico (Schünemann *et al.*, 2008) e su come incorporare elementi di valutazione economica nelle raccomandazioni (Guyatt *et al.*, 2008d). Si tratta di problematiche per ora meno sviluppate e che non sono trattate in questo Capitolo. Tali tematiche sono attualmente oggetto di attenzione all'interno del gruppo GRADE e saranno approfondite in una nuova serie di articoli la cui pubblicazione è prevista nella seconda metà del 2009 sul *Journal of Clinical Epidemiology*.

Il metodo GRADE si caratterizza per un percorso esplicito a più fasi che devono essere rigorosamente seguite rispettando la sequenzialità proposta:

1. definizione del quesito clinico sul quale deve essere formulata la raccomandazione
2. individuazione di tutti gli *outcome* relativi al quesito clinico e valutazione della loro importanza relativa per una adeguata valutazione dell'intervento specifico
3. ricerca dei dati relativi agli effetti positivi o negativi dei diversi interventi oggetto di valutazione
4. sintesi delle prove per singolo *outcome* ritenuto "essenziale" o "importante"
5. valutazione della qualità delle prove per ciascun *outcome*
6. valutazione della qualità globale delle prove
7. bilancio tra benefici e danni attribuibili all'intervento
8. definizione della forza della raccomandazione
9. formulazione della raccomandazione
10. implementazione e verifica di impatto

Alcuni di questi aspetti appaiono particolarmente innovativi. Di seguito vengono indicate in sintesi le caratteristiche di ciascuna fase.

### 3.1. Definizione del quesito clinico

Il quesito clinico deve essere definito in modo esplicito tenendo conto delle dimensioni rappresentate dall'acronimo PICO, che indica la necessità di definire:

- Popolazione *target* della raccomandazione;
- Intervento (farmaco, intervento chirurgico o riabilitativo, ecc.) oggetto della raccomandazione;
- Confronto (altro farmaco, placebo, ...), o quale altro intervento/strategia assistenziale si vuole considerare nella raccomandazione;
- *Outcome* (esiti) di interesse per la formulazione della raccomandazione.

Per ogni quesito clinico, e relativa raccomandazione, possono essere individuati più *outcome* di interesse; come già accennato, nella valutazione critica dei dati si devono considerare tutti gli *outcome* valutati importanti.

### 3.2. Individuazione e classificazione degli *outcome* positivi (benefici) e negativi (danni)

L'individuazione degli *outcome* pertinenti il quesito clinico rappresenta il momento iniziale del lavoro. Questa fase dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti (panelisti) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase, se disponibili, sarebbe utile fornire ai panelisti studi relativi a preferenze/valori dei pazienti/medici relativamente a patologia/intervento considerato. Gli *outcome* vengono dapprima identificati e successivamente classificati in termini di importanza:

- *outcome* importanti ed essenziali (talvolta indicati come "critici")
- *outcome* importanti ma non essenziali
- *outcome* non importanti

Il metodo GRADE suggerisce di effettuare la valutazione dell'importanza degli *outcome* mediante votazione individuale dei panelisti, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'*outcome* a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli *outcome* saranno o meno considerati nella revisione della letteratura e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in Tabella 1.

In questa fase devono essere individuati sia *outcome* positivi ("benefici") che negativi ("danni").

**Tabella 1.** Classificazione degli *outcome* proposta dal metodo GRADE

| <b>Rating<br/>(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<br>raccomandazione: SÌ |
| 4 5 6                                | <i>outcome</i> importanti ma non essenziali | tabelle sulla qualità delle prove: SÌ<br>raccomandazione: NO |
| 1 2 3                                | <i>outcome</i> non importanti               | tabelle sulla qualità delle prove: NO<br>raccomandazione: NO |

### 3.3. Ricerca delle informazioni sulle prove di effetto

Gli esperti che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica. A tal fine il panel dovrebbe avere a disposizione una o più revisioni sistematiche della letteratura, aggiornate e di buona qualità metodologica. Qualora non fossero disponibili revisioni adeguate già pubblicate, è comunque necessario effettuare almeno una ricerca sistematica *ad hoc* di tutti gli studi che hanno affrontato il quesito e una loro valutazione critica. Ovviamente tale ricerca è relativamente più semplice per quanto riguarda gli *outcome* di efficacia (stima dei benefici) mentre si presenta più complessa per quanto riguarda la valutazione dei danni. Questi infatti sono spesso da ricercare in studi osservazionali o *case report* e possono essere disponibili per malattie diverse da quella considerata. Tale aspetto deve essere tenuto presente in quanto deve portare a una maggiore attenzione nella costruzione delle strategie di ricerca bibliografica.

Oltre alle prove derivate dagli studi dovrebbero essere messi a disposizione del panel, se esistono, studi che abbiano esplorato le preferenze e i valori che i pazienti attribuiscono ai vari *outcome*, al fine di poterne successivamente tenere conto in sede di formulazione della raccomandazione.

### 3.4. Riassunto dei dati disponibili per ciascun *outcome* “essenziale” o “importante”

Le informazioni sull'efficacia e sugli eventi avversi derivate dalla letteratura devono, secondo il metodo GRADE, essere riassunte in tabelle sintetiche dette “profili di prova” (*evidence profile*) che riportano la qualità delle prove e il riassunto quantitativo degli effetti con l'indicazione della loro entità. Le statistiche comunemente utilizzate a questo scopo sono il rischio relativo, l'*odds ratio*, l'*hazard ratio* e gli intervalli di confidenza al 95%. La tabella include gli *outcome* valutati come essenziali o importanti. In Tabella 2 viene riportato un esempio.

**Tabella 2.** Esempio di *evidence profile*, tratto dal *software* GRADEPRO

| Quality assessment      |                  |             |                          |                         |                        |                      | Summary of findings |         |                        |                    | Importance |
|-------------------------|------------------|-------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|---------------------|---------|------------------------|--------------------|------------|
| No of studies           | Design           | Limitations | Inconsistency            | Indirectness            | Imprecision            | Other considerations | No of patients      |         | Effect                 |                    | Quality    |
|                         |                  |             |                          |                         |                        |                      | Receiving drug X    | Control | Relative (95% CI)      | Absolute           |            |
| <b>Outcome A: Death</b> |                  |             |                          |                         |                        |                      |                     |         |                        |                    |            |
| 5                       | randomized trial | serious     | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none                 | 45/1715             | 76/1253 | OR 0.42 (0.29 to 0.61) | 29 fewer per 1,000 | moderate   |
| <b>Outcome B</b>        |                  |             |                          |                         |                        |                      |                     |         |                        |                    |            |
| <b>Outcome C</b>        |                  |             |                          |                         |                        |                      |                     |         |                        |                    |            |



### 3.5. Valutazione della qualità delle prove per singolo esito

Per il metodo GRADE la qualità delle prove viene operativamente definita come quel giudizio che permette di definire

*fino a che punto si può confidare nel fatto che la stima di beneficio/danno possa essere usata a favore/contro il raccomandare l'uso di un intervento.*

Per ogni *outcome* indicativo di effetto positivo o negativo viene effettuata una sistematica ed esplicita valutazione della qualità dei dati disponibili in letteratura e la relativa graduazione come espressione del grado di fiducia nell'entità degli effetti benefici o dannosi dell'intervento. Da tale grado di fiducia nelle prove deriva la conseguente fiducia che l'applicazione della raccomandazione possa produrre gli effetti attesi sul paziente (*Tabella 3*).

**Tabella 3.** Graduazione della qualità delle prove.

| Livello qualità | Significato                                   | Conseguenza  |
|-----------------|---|--|
| Alta            | Alto grado di confidenza nei risultati        | È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto                     |
| Moderata        | Discreto grado di confidenza nei risultati    | È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto                |
| Bassa           | I risultati sono poco credibili               | È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento |
| Molto bassa     | I dati esaminati sono totalmente inaffidabili | Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili  |

La qualità delle prove viene considerata separatamente costruendo tabelle per ciascun *outcome* classificato almeno come "importante". Poiché la filosofia del metodo GRADE è basata su un atteggiamento "conservativo" per quanto riguarda la valutazione critica delle prove, la qualità complessiva deve essere definita sulla base dell'*outcome* "critico" di peggiore qualità, quello cioè che ha avuto la valutazione più bassa nel percorso valutativo.

Secondo il metodo GRADE la valutazione della qualità delle prove non deve basarsi solo sull'appropriatezza del disegno dei singoli studi disponibili (*trial* clinico controllato, studio osservazionale, altro), ma deve anche considerare altri criteri - che sono in parte studio-specifici e in parte richiedono invece una valutazione d'insieme all'interno della revisione sistematica - relativi a:

- a. limiti nella qualità di conduzione dei singoli studi;
- b. coerenza dei risultati tra studi differenti;
- c. diretta applicabilità/rilevanza dei risultati rispetto ai soggetti/pazienti per i quali deve essere formulata la raccomandazione;

- d. precisione dei risultati;
- e. pubblicazione selettiva dei dati;
- f. forza dell'associazione tra intervento e *outcome*;
- g. presenza di un gradiente dose-risposta;
- h. "direzione" degli effetti dei confondenti plausibili

Una breve descrizione di queste 8 ulteriori dimensioni, che contribuiscono al giudizio sulla qualità delle prove, è riportata nelle pagine successive, da 25 a 28.

In Tabella 4 viene presentata una sintetica esemplificazione di come l'interazione tra queste dimensioni della qualità può influire sul giudizio finale. Nella tabella tali concetti sono inevitabilmente trattati in modo molto schematico in quanto una loro discussione approfondita è al di là degli scopi di questo Dossier. Si consiglia la lettura degli specifici articoli originali sul metodo GRADE per una più puntuale concettualizzazione (Guyatt *et al.*, 2008a, 2008b, 2008c, 2008d; Jaeschke *et al.*, 2008; Schünemann *et al.*, 2008). Ulteriori messe a punto e approfondimenti appariranno nella nuova serie di articoli in preparazione per il *Journal of Clinical Epidemiology*.

Partendo quindi dalla valutazione di qualità, che dipende dall'appropriatezza a priori del disegno di studio, è possibile aumentarne (*upgrading*) o diminuirne (*downgrading*) il livello in funzione di diversi fattori di correzione.

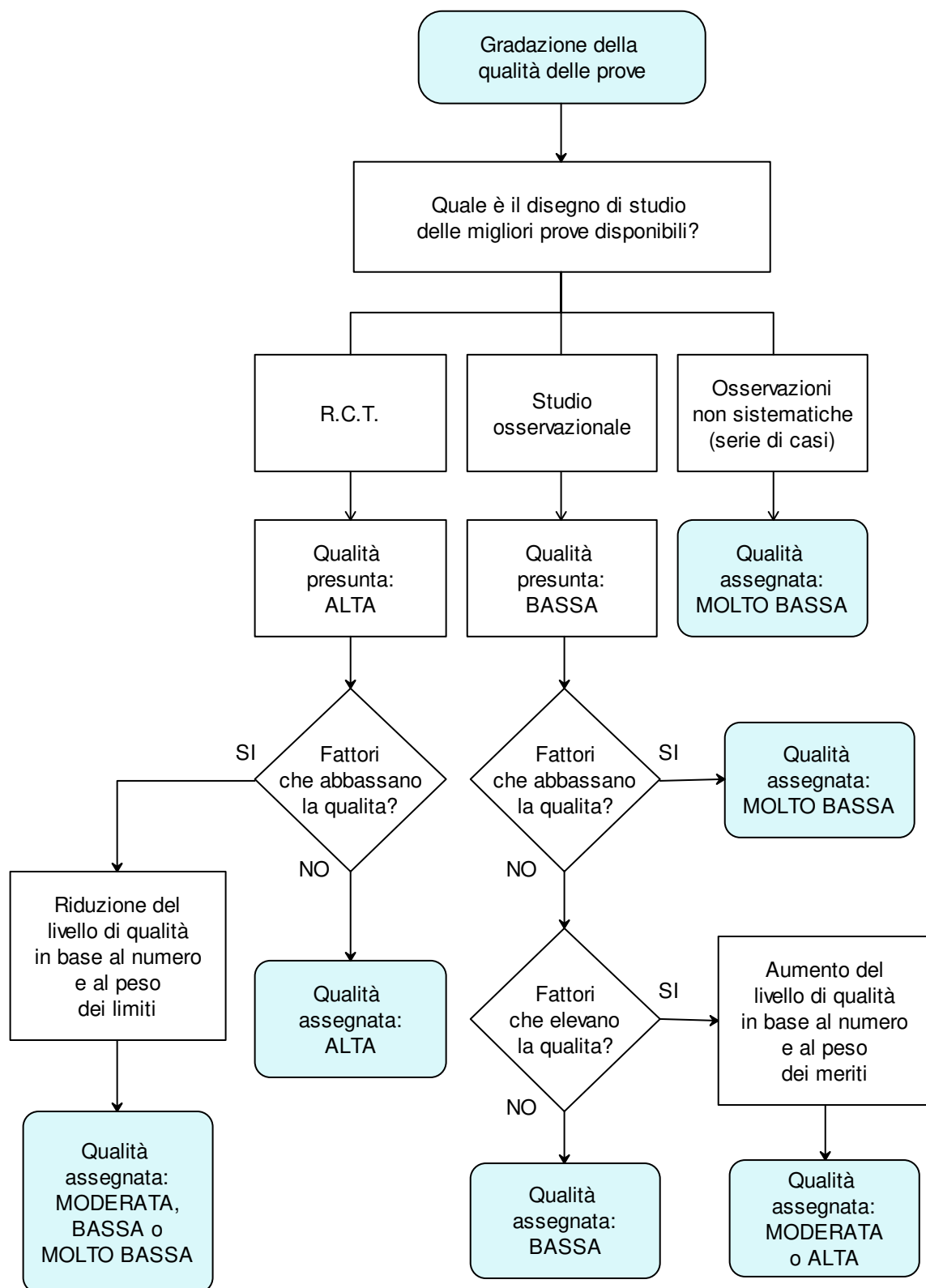
**Tabella 4.** Criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove

| <b>Tipo di prove</b>   | <b>Studio controllato e randomizzato = alta</b><br><b>Studio osservazionale = bassa</b><br><b>Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso</b>  |
|--|---|
| <b>A.</b> Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata") | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio</li> <li>2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli)</li> <li>3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>)</li> <li>4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli)</li> <li>5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)</li> </ol>  |
| <b>B.</b> Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")    | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Associazione intervento-<i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo &gt;2 (&lt;0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello)</li> <li>2. Associazione intervento-<i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo &gt;5 (&lt;0,2) (+2 livelli)</li> <li>3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello)</li> <li>4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)</li> </ol> |

La Figura 1 mostra il processo logico per l'attribuzione del livello di qualità delle prove: i fattori indicati nei rombi del diagramma e dettagliati nella Tabella 4 sono componente essenziale e fattore innovativo del metodo GRADE nel processo di attribuzione del livello di qualità delle prove. Per prove che si basano solo su osservazioni non sistematiche, la qualità resta comunque molto bassa e non sono applicabili fattori di miglioramento (*upgrading*) della categoria di classificazione.

Ovviamente questi criteri vanno interpretati come una guida generale all'identificazione degli elementi da considerare più che come un rigido schema applicativo. È evidente infatti che la lista di criteri sopra riportati possono avere un peso ben diverso nel determinare errori sistematici nelle stime di efficacia o di danno. Nella specifica situazione che ci si trova ad affrontare quindi, questi fattori andranno evidenziati, discussi e valutati all'interno del gruppo metodologico che lavora a supporto del panel e, successivamente, condivisi e discussi con il panel stesso.

**Figura 1.** Processo logico per l'attribuzione del livello di qualità delle prove



Fonte: *Manuale software GRADEPRO*, adattato.

Di seguito si riporta qualche approfondimento sui fattori che possono far modificare il livello di qualità delle prove (tra parentesi si fa riferimento ai punti della *Tabella 4*).

- a. Limiti nella qualità di conduzione dello studio (*punto A.1 della Tabella 4*, che possono comportare una riduzione di uno o due livelli). Sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi. Il tipo di limiti da considerare dipende dallo specifico disegno di studio.

Per gli studi randomizzati e controllati, i principali limiti di questo tipo sono:

- errori o insufficiente attenzione a una assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*)
- mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per *outcome* soggettivi
- perdita al *follow up* di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al *follow up* asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
- esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al *follow up* in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
- interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità, secondo modalità non previste dal protocollo.

Per gli studi osservazionali, i principali limiti di questo tipo sono:

- mancanza di aggiustamento per i fattori prognostici (confondimento)
- valutazione degli *outcome* effettuate in modo differente nei gruppi dello studio (*detection bias*)
- ampie perdite al *follow up* o *follow up* troppo breve
- negli studi caso-controllo, la probabilità che le informazioni relative all'esposizione siano state raccolte con modalità differenti nei due gruppi (*information bias*)

- b. Incoerenza dei risultati (*punto A.2 della Tabella 4*, comporta una riduzione di un livello). Questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio. Per poter essere valutata è quindi necessario che vi siano più studi che hanno indagato lo stesso intervento e gli stessi *outcome*. Si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento.

- c. Incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (*punto A.3 della Tabella 4*, comportano una riduzione di uno o due livelli). Anche questo criterio si applica all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio. Il problema si può manifestare in 2 modi:

- confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C. Questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore.

*Esempio:* in un *trial* che aveva come *outcome* principale l'incidenza di ictus nei pazienti ipertesi, il farmaco A è risultato migliore del placebo con RR=0,85 e IC 0,82-0,88. In un altro *trial* il farmaco B è risultato migliore del placebo con RR=0,75 e IC 0,70-0,80. Si potrebbe supporre che B sia migliore di A ma questa apparente superiorità potrebbe essere dovuta ad altri fattori che rendono i due diversi studi non confrontabili;

- popolazione, intervento, controllo o *outcome* indiretti. Il quesito per il quale si deve fare la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o *outcome* diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura.

*Esempio:* è necessario fare una raccomandazione per l'età pediatrica ma tutti gli studi sull'intervento specifico sono stati condotti su popolazioni adulte.

La definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili. Infatti la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito posto dalla raccomandazione che si deve formulare. Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.

- d. Imprecisione o dati insufficienti (*punto A.4 della Tabella 4*, comporta una riduzione di un livello). I risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così stime con ampi intervalli di confidenza. Una definizione empirica per definire un modo univoco tali situazioni non è semplice. In altre parole il metodo GRADE riconosce questa possibilità ma sarà necessaria una migliore concettualizzazione e un'esperienza pratica nell'uso del metodo per definire regole esplicite. Dal punto di vista della produzione di raccomandazioni, in linea generale è possibile decidere di diminuire il livello della qualità delle prove se si verificano certe condizioni.

Per *outcome* dicotomici è possibile decidere di diminuire il livello di qualità delle prove se:

- il campione totale (cumulativo) è minore del teorico campione informativo ottimale;
- il numero totale di eventi è basso o molto basso;
- l'intervallo di confidenza al 95% intorno alla stima dell'effetto include anche una totale mancanza di effetto e:
  - la raccomandazione è a favore dell'intervento - il limite superiore dell'intervallo di confidenza include un effetto che, se fosse reale, rappresenterebbe un beneficio che sarebbe comunque vantaggioso;

- la raccomandazione è negativa, ovvero contraria all'utilizzo dell'intervento - il limite inferiore dell'intervallo di confidenza include un effetto che, se fosse reale, rappresenterebbe un danno che sarebbe comunque inaccettabile;
- l'intervallo di confidenza al 95% intorno alla stima dell'effetto esclude la totale mancanza di effetto ma:
  - la raccomandazione è a favore dell'intervento - il limite inferiore dell'intervallo di confidenza della stima dell'effetto attraversa una soglia sotto la quale l'intervento sarebbe sconsigliabile;
  - la raccomandazione è contro l'intervento - il limite superiore dell'intervallo di confidenza della stima dell'effetto attraversa una soglia sopra la quale l'intervento dovrebbe essere raccomandato.

Ovviamente vanno considerate come eccezioni a questi casi le situazioni nelle quali la frequenza dell'evento è molto bassa e di conseguenza gli intervalli di confidenza della stima relativa di effetto posso essere ampi, mentre gli intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto possono essere stretti. Se si verificano queste circostanze, è possibile ignorare le regole sopra descritte e non abbassare il livello di qualità della prova.

Per *outcome* continui è possibile decidere di diminuire il livello di qualità delle prove se:

- l'intervallo di confidenza al 95% include la totale mancanza di effetto e il limite superiore o inferiore dell'intervallo di confidenza oltrepassa la differenza minima clinicamente rilevante per i benefici oppure per i danni;
  - nel caso la differenza minima clinicamente rilevante non è nota o non è calcolabile, viene suggerito di abbassare la qualità se il limite superiore o inferiore dell'intervallo di confidenza supera la dimensione dell'effetto di un valore di almeno 0,5, in una direzione o nell'altra.
- e. Pubblicazione selettiva dei dati (*punto A.5 della Tabella 4*, comporta una riduzione di un livello). Se si verifica una pubblicazione selettiva di interi studi (*publication bias*) o una pubblicazione selettiva degli *outcome* (*outcome reporting bias*), gli effetti (positivi o negativi) stimati da uno o più studi possono essere non validi (sia come sovra- che come sottostima dell'ipotetico "valore vero"). Esistono metodi statistici per esplorare l'esistenza o meno di tali *bias* (Copas e Shi, 2001; Dear e Begg, 1992), ma la loro effettiva utilità è oggetto di dibattito anche tra i metodologi. Il metodo GRADE suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di *publication bias* o di *outcome reporting bias* non sia opportuno procedere a un *downgrading* della qualità.
- f. Associazione intervento-*outcome* forte (*punti B.1 e B.2 della Tabella 4*, comporta un incremento di uno o due livelli). In studi osservazionali ben condotti, se si osserva un effetto di grandi dimensioni e coerente tra studi diversi, è possibile aumentare

il livello di fiducia nella stima dell'effetto. L'aumento del livello si applica solo a studi che non hanno nessun'altra carenza metodologica (nessuna altra diminuzione di livello).

- g. Presenza di un gradiente dose-risposta (*punto B.3 della Tabella 4*, comporta un incremento di un livello). In studi osservazionali ben condotti, se si osserva un effetto proporzionale alla dose del trattamento è possibile aumentare il livello di fiducia nella stima dell'effetto. L'aumento del livello si applica solo a studi che non hanno nessun'altra carenza metodologica (nessuna altra diminuzione di livello).
- h. Tutti i confondenti plausibili avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (*punto B.4 della Tabella 4*, comporta un incremento di un livello). In studi osservazionali ben condotti, se si osserva un effetto nonostante tutte le possibili distorsioni (*bias*) e i potenziali confondenti vadano nella direzione di diminuire l'entità dell'effetto, è possibile aumentare il livello di fiducia nella stima dell'effetto. L'aumento del livello si applica solo a studi che non hanno nessuna'altra carenza metodologica (nessuna'altra diminuzione di livello).

*Esempio:* in uno studio solo i pazienti mediamente più gravi ricevono il trattamento sperimentale e, nonostante ciò, il miglioramento osservato è superiore a quello dei meno gravi trattati con la terapia standard.

### **3.6. Valutazione della qualità globale delle prove per il quesito clinico**

Dopo la graduazione della qualità per i singoli *outcome* importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità. Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli *outcome* essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico. Se la qualità è diversa fra i singoli *outcome* essenziali, 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* essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione.



### 3.7. Bilancio tra benefici e rischi derivanti dall'intervento

La direzione a favore o contro l'uso del trattamento si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (benefici) e negativi (effetti dannosi) dell'intervento. In linea di principio, se gli effetti positivi vengono considerati prevalenti rispetto a quelli negativi, la raccomandazione dovrebbe essere a favore dell'intervento, viceversa dovrebbe essere contro.

Gli effetti negativi includono: i danni e gli effetti avversi direttamente correlati all'intervento, la complessità e il carico assistenziale connesso all'intervento, gli oneri o il carico di assistenza (*burden*) connesso all'intervento.

Il bilancio tra effetti positivi e 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 degli *outcome*: sebbene solo gli *outcome* essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di *outcome* essenziali, è possibile definire una gerarchia che deve tenere conto dell'importanza che il paziente gli attribuirà in base alle proprie preferenze e ai propri valori di riferimento. Prima di formulare una raccomandazione i panelisti dovrebbero quindi indagare a fondo l'importanza che i pazienti attribuiscono ai singoli *outcome*, sia positivi che negativi;
- rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante. È quindi più facile che si decida per una raccomandazione forte in quanto il rischio di base influenza in modo significativo l'entità dell'effetto. Laddove è possibile differenziare due o più sotto-popolazioni a diverso livello di rischio (alto e basso), sarebbe comunque opportuno formulare raccomandazioni distinte;
- entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente). Una eccezione a questa regola si manifesta quando ad effetti di grandi proporzioni in una direzione (esempio: effetto benefico) si accompagnano effetti importanti nella direzione opposta (esempio: rischio elevato di effetti avversi); in tal caso è probabile che si arrivi a formulare raccomandazioni "deboli" (a favore o contro, a seconda dei casi);
- precisione della stima dell'effetto: maggiore è la precisione nella stima dell'effetto, maggiore è la possibilità di formulare una raccomandazione "forte", sia a favore sia contro l'uso dello specifico intervento valutato.

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

### 3.8. Definizione della forza della raccomandazione

Il metodo GRADE prevede che per esprimere la forza della raccomandazione le raccomandazioni siano assegnate a 4 categorie mutuamente esclusive: "forte" e "debole" a favore o contro l'uso di uno specifico intervento. La forza della raccomandazione riflette

*la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderabili (o viceversa per raccomandazioni negative).*

Quando si decide per una raccomandazione "forte" si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione. Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/rischio, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione "debole".

Le raccomandazioni "deboli" sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni negative) ma c'è ancora rilevante incertezza.

Una raccomandazione "forte" dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.

Una raccomandazione "debole" può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/rischio. In presenza di una raccomandazione debole, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali.

### 3.9. Formulazione della raccomandazione

Al termine del processo descritto, si arriva alla formulazione di raccomandazioni "forti" e "deboli" (positive o negative), per le quali si è concordato di usare espressioni standard quali:

- Si deve utilizzare (raccomandazione "positiva forte")
- Si potrebbe utilizzare (raccomandazione "positiva debole")
- Non si dovrebbe utilizzare (raccomandazione "negativa debole")
- Non si deve utilizzare (raccomandazione "negativa forte")

Nella formulazione della raccomandazione dovrebbero infine essere inclusi tutti gli elementi (intervento, popolazione, controllo, *outcome*) che possano far capire al clinico il contesto e l'ambito di applicazione della stessa.

Ulteriori approfondimenti su questi aspetti esulano dagli scopi del presente volume. A scopo esemplificativo può tuttavia essere utile prendere visione delle raccomandazioni che sono state sviluppate nel Progetto AFO e che sono riportate in Appendice.

Per un esame più dettagliato del metodo GRADE si veda la bibliografia generale alle voci Guyatt *et al.*, 2008a, 2008b, 2008c, 2008d; Jaeschke *et al.*, 2008; Schünemann *et al.*, 2006, 2007, 2008.

Il gruppo internazionale GRADE sta inoltre preparando una nuova serie di articoli di esplicitazione e di discussione del metodo che saranno pubblicati nella rivista *Journal of Clinical Epidemiology* a partire dal 2009.



## 4. Il Progetto Appropriatelyzza farmaci oncologici

### 4.1. Il contesto

Come anticipato nell'Introduzione, l'obiettivo del Progetto Appropriatelyzza farmaci oncologici (AFO) è stato quello di produrre raccomandazioni di comportamento clinico relativamente all'uso di specifici farmaci o protocolli di trattamento e, congiuntamente, di identificare le aree prioritarie per studi clinici necessari a ridurre l'incertezza clinica e prescrittiva.

Questa scelta ha prevalso su quella più tradizionale di elaborare linee guida complessive di patologia, anche in considerazione della corrente disponibilità di numerose linee guida e delle elevate risorse e tempi necessari per la loro realizzazione.

I primi risultati dell'esperienza per quanto riguarda la produzione di raccomandazioni sulla terapia adiuvante sono stati pubblicati e riportati per esteso in una specifica pubblicazione (De Palma *et al.*, 2008). In quel caso la metodologia utilizzata era quella allora disponibile e basata sulla prima pubblicazione del gruppo GRADE (Atkins *et al.*, 2004) che solo in seguito è stata maggiormente articolata e dettagliata (Guyatt *et al.*, 2008a, 2008b, 2008c, 2008d; Jaeschke *et al.*, 2008; Schünemann *et al.*, 2008). Quanto riportato in questo Capitolo pertanto è stato in gran parte realizzato prima del 2008 e quindi non corrisponde completamente alla descrizione del metodo GRADE riferita nel precedente Capitolo.

#### ***Gruppo di coordinamento***

Presso l'Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna è stato insediato un gruppo di coordinamento del Progetto composto da 10 membri di cui 5 oncologi e 5 esperti di metodologia della ricerca. Oltre alla supervisione e al coordinamento generali del Progetto, il gruppo si è incaricato di:

- effettuare la prima revisione della letteratura,
- preparare il materiale formativo sul metodo GRADE per i membri dei panel e produrre gli *evidence profile*,
- coordinare gli incontri dei panel e redigere la prima stesura delle raccomandazioni, in seguito sottoposta all'approvazione dell'intero panel.

#### ***Panel multidisciplinari***

Sono stati formati 3 panel multidisciplinari per patologia d'organo: polmone, mammella, colon retto. In una fase iniziale era stato postulato di costituire un panel specifico per i farmaci innovativi di recente introduzione, successivamente integrato per pertinenza nei singoli panel di patologia d'organo.

### **Metodologia di lavoro**

Il gruppo multidisciplinare ha lavorato utilizzando la metodologia GRADE che, come visto nel Capitolo 3, prevede le seguenti fasi.

1. Scelta degli *outcome* (di efficacia e tossicità) da considerare.
2. Definizione e *ranking* della loro rilevanza.
3. Ricerca sistematica della letteratura pertinente e sua valutazione critica. Sono stati valutati gli studi primari e le revisioni sistematiche (MEDLINE, EMBASE e COCHRANE LIBRARY) e le principali linee guida (National Guideline Clearinghouse, Guideline Finder, NICE, PNLG, ANAES, CMA, SIGN).
4. Costruzione degli *evidence profile* per singolo *outcome* giudicato rilevante.
5. Valutazione, prima individuale poi collegiale, di:
  - qualità metodologica (alta, intermedia o moderata, bassa)
  - rapporto rischio-beneficio (favorevole, incerto, sfavorevole)

La valutazione finale è avvenuta con una votazione effettuata durante un incontro collegiale *ad hoc* (o via *e-mail* per coloro che erano impossibilitati a partecipare alla riunione).

6. Formulazione della forza della raccomandazione scegliendo tra 3 alternative:
  - raccomandazione forte
    - il trattamento "deve essere utilizzato"
    - il trattamento "non deve essere utilizzato"
  - raccomandazione debole
    - il trattamento "potrebbe essere utilizzato"
    - il trattamento "non dovrebbe essere utilizzato"
  - nessuna raccomandazione
    - "le prove non permettono di fare una raccomandazione a favore o contro il trattamento"

La possibilità inizialmente presente di non formulare raccomandazioni è stata poi abbandonata nel corso dei lavori. Nel capitolo conclusivo si discuterà su questa scelta.

### **Schede con le raccomandazioni**

I lavori hanno prodotto schede contenenti le raccomandazioni e i fattori di contestualizzazione. Al termine del lavoro del primo anno (settembre 2005-2006), il gruppo di coordinamento ha messo a punto tre formati differenti di presentazione delle raccomandazioni. Questi tre formati sono stati sottoposti alla valutazione di 7 esperti ed è stato adottato quello che ha ottenuto il giudizio più favorevole in termini di validità di presentazione del processo, comprensibilità e sinteticità. Successivamente, nel corso dell'aggiornamento delle raccomandazioni sulla terapia adiuvante e sui farmaci innovativi avvenuto nel 2008, il formato è stato ulteriormente perfezionato.

Attualmente le raccomandazioni sono organizzate come schede monografiche per quesito clinico e possono eventualmente prevedere articolazioni in più sotto-quesiti nel caso che per la stessa tematica analizzata esistano sottogruppi di pazienti o tipi di trattamento che richiedono la formulazione di raccomandazioni più specifiche. Gli esempi riportati in Appendice seguono questo nuovo formato. Le raccomandazioni che via via verranno aggiornate saranno redatte secondo questo schema.

Di seguito viene brevemente descritto il formato standard di presentazione nella sua versione più recente.

- *Frontespizio*

La copertina riporta il quesito clinico su cui sono formulate le raccomandazioni e il suo inquadramento nella patologia e nell'organo specifici. È inoltre indicato l'indice dei contenuti, la data della prima edizione e dell'eventuale conferma o revisione da parte del panel. Nella pagina successiva sono indicati i membri del panel e del gruppo di coordinamento metodologico e i contributi al lavoro.

- *Nota sull'aggiornamento*

Questa sezione introdotta nel corso dell'aggiornamento del 2008 fornisce al lettore informazioni sullo stato di aggiornamento della raccomandazione ed evidenzia eventuali modifiche rispetto all'edizione precedente.

- *Quesito/i e popolazione target*

Viene definito in modo sintetico l'ambito di applicazione della raccomandazione. Per alcuni quesiti clinici sono stati individuati sotto-quesiti più specifici. Negli esempi riportati in Appendice, il quesito sul trastuzumab è stato scisso in 3 sotto-quesiti in funzione della dimensione del tumore (T) e dello stato linfonodale (N) delle pazienti. Il quesito sulle fluoropirimidine è stato scisso in due sotto-quesiti in funzione del rischio di recidiva.

- *Raccomandazione/i*

Testo della raccomandazione (o - nel caso di più sotto-quesiti - delle raccomandazioni) con indicazione sintetica della direzione e della forza della stessa: negativa (forte o debole) / positiva (forte o debole). In una prima fase era ammessa anche la rinuncia alla formulazione della raccomandazione, denominata "nessuna raccomandazione".

- *Considerazioni generali sulla raccomandazione/i*

Breve commento con illustrazione sintetica del rationale alla base della raccomandazione. Quando possibile, sono anche descritti gli elementi prioritari per il panel che hanno determinato quella specifica direzione e forza della raccomandazione.

- *Studi disponibili*

Illustrazione sintetica degli studi e delle prove alla base della raccomandazione.

- *Valutazione della qualità delle prove, del bilancio benefici/rischi e della forza della raccomandazione*

In questa sezione sono riportati i risultati della valutazione complessiva della qualità dei dati disponibili per lo specifico quesito o sotto-quesito e i dati numerici dei risultati delle votazioni del panel relative al bilancio benefici/rischi e alla direzione (negativa/positiva) e forza (debole/forte) della raccomandazione. Questi risultati sono riportati anche in forma grafica.

- *Elementi da considerare nell'applicazione della raccomandazione*

In questa sezione del documento vengono presentati gli elementi di contestualizzazione della raccomandazione, cioè quegli elementi legati alle caratteristiche del paziente, del *setting* di cura, del livello di *expertise* dei professionisti erogatori, ecc. che indicano le aree di preferenziale applicazione della raccomandazione.

- *Informazioni da fornire ai pazienti per permettere una scelta consapevole*

Vengono sintetizzati gli elementi su cui è opportuno/necessario informare il paziente per ottenere un consenso realmente informato e consapevole alla terapia.

- *Metodologia di lavoro*

Vengono dati i riferimenti essenziali sul metodo utilizzato. Sono indicati i criteri di inclusione della letteratura considerata ai fini della raccomandazione.

- *Bibliografia*

Elenco completo degli studi *in extenso* o in *abstract* che direttamente (con produzione di *tables of evidence*) o indirettamente sono stati considerati.

## 4.2. I risultati: le raccomandazioni prodotte

Sono stati affrontati 21 specifici quesiti clinici relativi all'uso di farmaci o schemi di trattamento per il tumore della mammella, del polmone/pleura e del colon retto/stomaco. Dodici quesiti hanno riguardato la terapia adiuvante, 7 la terapia della fase avanzata e 2 i farmaci di recente introduzione.

Al momento della formulazione delle raccomandazioni, alcuni quesiti sono stati scissi in più sotto-quesiti per rendere le raccomandazioni più specifiche per sottogruppi di pazienti o tipi di trattamento, pertanto il totale delle raccomandazioni è maggiore del numero di quesiti clinici analizzati (*Tabelle 5 - 11* per maggiore dettaglio).

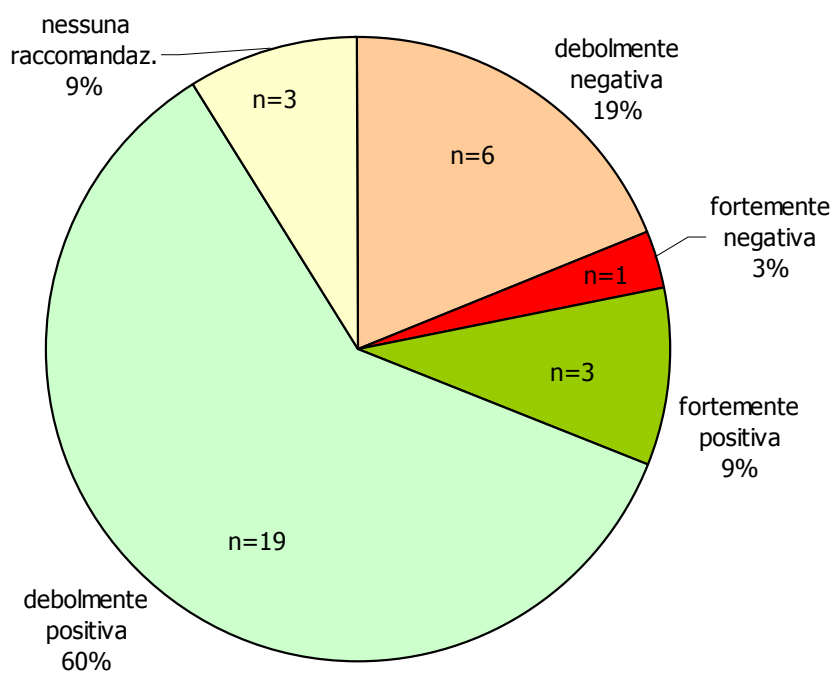
In totale sono state quindi prodotte 32 raccomandazioni: 19 di esse sono risultate debolmente positive, 3 fortemente positive, 6 debolmente negative, 1 fortemente negativa e per 3 non è stata formulata alcuna raccomandazione. La Figura 2 illustra i risultati complessivi in termini di forza delle raccomandazioni. Come già detto, la possibilità di non formulare raccomandazioni, presente all'inizio dei lavori, è poi stata abolita su proposta del gruppo di coordinamento metodologico. Nella figura sono ancora



presenti casi in cui è stato fatto uso di questa categoria, destinati però a scomparire con la messa a punto dell'aggiornamento di tutte le raccomandazioni.

Nelle Tabelle seguenti sono descritti i risultati del lavoro. Per ciascun quesito vengono indicate la valutazione della qualità complessiva delle prove, del bilancio benefici/rischi e della forza della raccomandazione.

**Figura 2.** Risultati complessivi in termini di forza delle raccomandazioni



**Tabella 5.** Terapia adiuvante del tumore della mammella

| Quesito  | Valutazione della qualità prove | Valutazione del bilancio benefici-rischi            | Forza della raccomandazione                          |
|--|---------------------------------|---|--|
| Nelle pazienti con tumore della mammella operato e linfonodi ascellari positivi, deve essere raccomandato l'impiego dei taxani come terapia adiuvante?   | INTERMEDIA                      | PREVALGONO BENEFICI                                 | POSITIVA DEBOLE                                      |
| Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochimica o con positività al test FISH), in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante? | INTERMEDIA                      | N+:<br>PREV. BENEFICI                               | N+:<br>POSITIVA FORTE                                |
|  |                                 | T>1cm e N-:<br>PREV. BENEFICI                       | T>1cm e N-:<br>POSITIVA DEBOLE                       |
|  |                                 | T≤1cm e N-:<br>INCERTO                              | T≤1cm e N-:<br>POSITIVA DEBOLE                       |
| Qual è il ruolo degli inibitori dell'aromatasi (IA) rispetto al tamoxifene nelle pazienti con tumore mammario in post-menopausa e positività dei recettori estrogenici (HR+) nel trattamento adiuvante?                          | INTERMEDIA                      | Letrozolo <i>up front</i> :<br>INCERTO              | Letrozolo <i>up front</i> :<br>POSITIVA DEBOLE       |
|  | BASSA                           | Letrozolo <i>late switch</i> :<br>INCERTO           | Letrozolo <i>late switch</i> :<br>POSITIVA DEBOLE    |
|  | INTERMEDIA                      | Anastrozolo <i>up front</i> :<br>INCERTO            | Anastrozolo <i>up front</i> :<br>POSITIVA DEBOLE     |
|  | INTERMEDIA                      | Anastrozolo <i>early switch</i> :<br>PREV. BENEFICI | Anastrozolo <i>early switch</i> :<br>POSITIVA DEBOLE |
|  | INTERMEDIA                      | Exemestane <i>early switch</i> :<br>INCERTO         | Exemestane <i>early switch</i> :<br>POSITIVA DEBOLE  |

**Tabella 6.** Terapia adiuvante del tumore del polmone

| <b>Quesito</b>   | <b>Valutazione della qualità prove</b> | <b>Valutazione del bilancio benefici-rischi</b> | <b>Forza della raccomandazione</b> |
|--|--|---|------------------------------------|
| Nei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio patologico IB-II operati con intento radicale, è indicata la chemioterapia adiuvante contenente platino rispetto al non trattamento?        | INTERMEDIA                             | PREVALGONO BENEFICI                             | POSITIVA DEBOLE                    |
| Nei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio patologico IIIA operati con intento radicale, è indicata la chemioterapia adiuvante contenente platino rispetto al non trattamento?         | INTERMEDIA                             | INCERTO   | NESSUNA RACCOMANDAZIONE            |
| Nei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio patologico IB-II operati con intento radicale, è indicata la radioterapia post-operatoria?  | INTERMEDIA                             | PREVALGONO RISCHI                               | NEGATIVA FORTE                     |
| Nei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio patologico IIIA operati con intento radicale, è indicata la radioterapia post-operatoria?   | INTERMEDIA                             | INCERTO   | NESSUNA RACCOMANDAZIONE            |
| Nei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule, in stadio patologico IIIA, operati con intento radicale è indicata la chemio-radioterapia postoperatoria rispetto a uno dei due trattamenti da soli? | BASSA                                  | INCERTO   | RACCOMANDAZIONE NEGATIVA DEBOLE    |

**Tabella 7.** Terapia adiuvante del tumore del colon retto

| <b>Quesito</b>   | <b>Valutazione della qualità prove</b> | <b>Valutazione del bilancio benefici-rischi</b> | <b>Forza della raccomandazione</b>         |
|--|--|---|--|
|  |  |   |  |
| Nei pazienti con tumore del colon in stadio II, in funzione del rischio di recidiva, è indicata la terapia adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia?        | BASSA                                  | basso rischio di recidiva:<br>INCERTO           | basso rischio di recidiva: NEGATIVA DEBOLE |
|  |  | alto rischio di recidiva:<br>INCERTO            | alto rischio di recidiva: POSITIVA DEBOLE  |
|  |  |   |  |
| Nei pazienti con tumore del colon in stadio III possono essere utilizzati regimi contenenti oxaliplatino in aggiunta al 5 FU e acido folinico?                   | INTERMEDIA                             | PREVALGONO BENEFICI                             | POSITIVA FORTE                             |
|  |  |   |  |
| Nei pazienti con tumore del colon in stadio III è raccomandata la capecitabina invece del 5 FU e acido folinico?   | INTERMEDIA                             | PREVALGONO BENEFICI                             | POSITIVA DEBOLE                            |
|  |  |   |  |
| Nei pazienti con tumore del retto in stadio II e III, la chemio-radioterapia deve essere raccomandata in fase pre-operatoria invece che in fase post-operatoria? | INTERMEDIA                             | PREVALGONO BENEFICI                             | POSITIVA FORTE                             |

**Tabella 8.** Farmaci innovativi di recente introduzione

| <b>Quesito</b>  | <b>Valutazione della qualità prove</b> | <b>Valutazione del bilancio benefici-rischi</b> | <b>Forza della raccomandazione</b>   |
|---|--|---|--------------------------------------|
| Nei pazienti con tumore del colon retto metastatico in prima linea, deve essere raccomandata l'aggiunta di bevacizumab ai trattamenti standard contenenti 5Fluorouracile/acido folinico o 5Fluorouracile/acido folinico e irinotecan? | INTERMEDIA                             | INCERTO   | Con irinotecan:<br>POSITIVA DEBOLE   |
|   |  |   | Senza irinotecan:<br>NEGATIVA DEBOLE |
| Nei pazienti con tumore del colon retto metastatico EGFR positivo, deve essere raccomandata la combinazione irinotecan e cetuximab dopo il fallimento della terapia citotossica contenente irinotecan?                                | BASSA                                  | INCERTO   | POSITIVA DEBOLE                      |

**Tabella 9.** Terapia della fase avanzata del tumore della mammella

| <b>Quesito</b>  | <b>Valutazione della qualità prove</b> | <b>Valutazione del bilancio benefici-rischi</b> | <b>Forza della raccomandazione</b> |
|---|--|---|------------------------------------|
| Nelle pazienti con tumore mammario e positività dei recettori ormonali (HR+) in post-menopausa, è raccomandato l'uso del fulvestrant nel trattamento della malattia avanzata in progressione: |  |   |                                    |
| Quesito a. dopo precedente ormonoterapia con solo tamoxifene (TAM)?   | a) INCERTA                             | a) INCERTO                                      | a) NEGATIVA DEBOLE                 |
| Quesito b. dopo precedente ormonoterapia con tamoxifene e successivo inibitore dell'aromatasi (IA)?   | b) BASSA                               | b)INCERTO                                       | b) POSITIVA DEBOLE                 |

**Tabella 10.** Terapia della fase avanzata del tumore del polmone e pleura

| Quesito  | Valutazione della qualità prove | Valutazione del bilancio benefici-rischi | Forza della raccomandazione         |
|--|---------------------------------|--|-------------------------------------|
| <p>Nei pazienti con neoplasia del polmone non a piccole cellule localmente avanzata o metastatica, dopo fallimento di almeno un precedente trattamento chemioterapico contenente platino, è indicata una chemioterapia rispetto alla sola terapia di supporto?<br/>Opzioni considerate:</p> <p>a) Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane o 33-36 mg/m<sup>2</sup> ogni settimana)<br/>b) Pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane + acido folico e vitamina B12)<br/>c) Erlotinib (150 mg/die)</p> | a) INTERMEDIA                   | a) INCERTO                               | a) POSITIVA DEBOLE (prima scelta)   |
|  | b) INTERMEDIA                   | b) INCERTO                               | b) POSITIVA DEBOLE (seconda scelta) |
|  | c) INTERMEDIA                   | c) INCERTO                               | c) POSITIVA DEBOLE (ultima scelta)  |
| <p>Nei pazienti con mesotelioma pleurico maligno non resecabile e non pre-trattato, è indicata la chemioterapia con pemetrexed associato a cisplatino/ carboplatino?</p>   | INTERMEDIA                      | PREVALGONO BENEFICI                      | POSITIVA DEBOLE                     |

**Tabella 11.** Terapia della fase avanzata del tumore del colon retto e dello stomaco

| <b>Quesito</b>   | <b>Valutazione della qualità prove</b> | <b>Valutazione del bilancio benefici-rischi</b> | <b>Forza della raccomandazione</b> |
|--|--|---|------------------------------------|
| Nei pazienti con tumore gastrico metastatico, è raccomandato l'impiego dell'oxaliplatino nel trattamento di 1 <sup>a</sup> linea?                                  | INTERMEDIA                             | INCERTO   | NESSUNA RACCOMANDAZIONE            |
| Nei pazienti con metastasi epatiche operate secondarie a tumore del colon, è raccomandato l'impiego della chemioterapia locoregionale in 1 <sup>a</sup> linea?     | BASSA                                  | PREVALGONO RISCHI                               | NEGATIVA DEBOLE                    |
| Nei pazienti con metastasi epatiche inoperabili secondarie a tumore del colon, è raccomandato l'impiego della chemioterapia locoregionale in 1 <sup>a</sup> linea? | INTERMEDIA                             | PREVALGONO RISCHI                               | NEGATIVA DEBOLE                    |
| Nei pazienti con carcinoma del colon in fase avanzata, è raccomandata la chemioterapia di 3 <sup>a</sup> linea?  | BASSA                                  | INCERTO   | POSITIVA DEBOLE                    |





## 5. Considerazioni conclusive

### 5.1. Valutazione complessiva dell'esperienza

Come già accennato nell'Introduzione, nel contesto del Programma Ricerca e innovazione (PRI E-R), la cui finalità generale è promuovere la ricerca finalizzata al tempestivo trasferimento dell'innovazione clinico-organizzativa nelle strutture del Servizio sanitario, la Regione Emilia-Romagna si è impegnata ad affrontare il tema dell'uso appropriato dei farmaci e delle tecnologie ad alto impatto di sistema attraverso la realizzazione sia di studi clinici *ad hoc* sia, soprattutto, promovendo progetti di ricerca che prevedevano l'ampio coinvolgimento e la responsabilizzazione dei clinici. I presupposti del PRI E-R si basano infatti da un lato sul nesso inscindibile tra assistenza, ricerca e formazione, dall'altro sul ruolo essenziale delle competenze cliniche.

#### *5.1.1. Potenzialità del metodo per il coinvolgimento dei clinici*

Il programma di formulazione di raccomandazioni presentato in questo volume, attraverso l'attività di panel multidisciplinari, si è posto l'obiettivo di ottenere il massimo coinvolgimento dei clinici in un'attività caratterizzata dall'utilizzazione di un metodo esplicito e rigoroso per la formulazione di raccomandazioni, cercando di evitare da un lato i tradizionali approcci basati sul consenso, dall'altro quelli eccessivamente dominati dall'applicazione rigida di schemi di tipo metodologico (ad es. solo la gerarchia dei disegni di studio).

Complessivamente è possibile sostenere che l'esperienza con il metodo GRADE è stata decisamente positiva, probabilmente perché il metodo si basa sulla traduzione in percorso esplicito e strutturato di una serie di regole che riconoscono non solo l'importanza di criteri metodologici essenziali per il disegno e la conduzione degli studi ma valorizzano anche la coerenza e consistenza delle informazioni e la loro rilevanza clinica.

Nello specifico, dopo le iniziali difficoltà legate all'apprendimento del metodo, i clinici hanno mostrato grande interesse e condivisione per il percorso nella sua interezza, a partire dalla valutazione della qualità delle prove fino alla formulazione della forza e direzione della raccomandazione passando per la esplicita valutazione del bilancio beneficio/rischio. Tale atteggiamento si è manifestato anche in quelle situazioni, come le ultime e decisive fasi del percorso, nelle quali il panel ha dovuto fare i conti con conclusioni diverse da quelle ipotizzate da alcuni membri, ma che sono state comunque ritenute coerenti con le fasi del percorso anche se in contrasto con proprie opinioni e comportamenti.

Il potenziale di coinvolgimento del metodo rappresenta quindi un elemento importante che tutti coloro che utilizzeranno in futuro il GRADE devono considerare rispetto ad almeno due potenziali implicazioni. La prima riguarda la necessaria attenzione da prestare nella fase di formazione all'uso del metodo, per insegnare a conoscerne e utilizzare

correttamente potenzialità e limiti; la seconda riguarda la definizione di un chiaro rapporto tra i componenti del panel e il gruppo metodologico che deve governare l'intero processo di formulazione della raccomandazione.

## 5.2. Alcune criticità nell'uso del GRADE

Quando nella seconda metà del 2005 è stata avviata l'esperienza regionale, il gruppo di lavoro GRADE internazionale era ancora nella fase iniziale delle proprie attività e aveva pubblicato solamente un articolo relativo agli aspetti generali del metodo e alle sue caratteristiche concettuali e metodologiche generali (Atkins *et al.*, 2004). Molti degli aspetti relativi all'applicazione sul campo del GRADE non erano stati ancora completamente esplorati né pienamente esplicitati ed a livello internazionale erano in corso diverse esperienze di uso del metodo per la produzione di raccomandazioni in diverse aree della medicina.

Da questo punto di vista alcune delle scelte operative che sono state adottate nell'esperienza qui presentata sono state dettate dall'empirismo e da ragioni di fattibilità e opportunità, e come tali devono essere interpretate. Già nell'esperienza regionale successiva alla produzione delle prime raccomandazioni, che sono riportate in questo Dossier, sono stati apportati dei correttivi più in linea con sviluppi che si sono andati via via chiarendo anche all'interno del gruppo di lavoro GRADE internazionale.

Prima di entrare in questa discussione, è bene tuttavia ricordare che i proponenti il metodo GRADE non hanno mai, volutamente, dato indicazioni sui criteri generali e sulle modalità operative con le quali deve essere composto il panel, con quali regole esso debba essere condotto, quali siano le regole empiriche per il comportamento in caso di franco disaccordo tra i membri del panel (Jaeschke *et al.*, 2008), né tanto meno hanno suggerito un particolare formato con il quale le raccomandazioni devono essere sintetizzate e presentate. Questo perché l'attenzione del gruppo GRADE internazionale si è concentrata sulle caratteristiche interne della metodologia, assumendo invece che la scelta di caratteristiche, composizione, regole, ecc. del panel e del formato/i di presentazione debbano essere lasciate al gruppo e all'organizzazione responsabile dell'intero processo di produzione delle raccomandazioni.

Sulla base di queste considerazioni, la lettura dell'esperienza descritta in questo Dossier deve considerare separatamente l'applicazione del metodo GRADE in quanto tale dalla fase di implementazione strettamente dipendente dal contesto locale nel quale è stato calato (panel multidisciplinare, specifico formato delle raccomandazioni, ecc.).

Di seguito vengono elencati e brevemente discussi i principali elementi di criticità esperienza riscontrati.

### **5.2.1. Scelta dei quesiti clinici e degli outcome**

Se in linea teorica la scelta dei quesiti potrebbe essere basata solo sulla rilevanza clinica della patologia e sull'incertezza relativa al trattamento proposto, nella pratica la formulazione dei quesiti - specie per i farmaci di recente introduzione - è stata influenzata dalle specifiche indicazioni di registrazione del farmaco, in quanto per motivi di trasferibilità nella pratica clinica è stato deciso di formulare raccomandazioni solo all'interno dell'ambito delle indicazioni di registrazione. Questo ha portato in alcuni casi alla consapevolezza che la formulazione stessa era criticabile in quanto non rifletteva completamente il reale potenziale di utilizzo del farmaco.

Per quanto riguarda la scelta e la valutazione degli *outcome* - primo passaggio essenziale del metodo GRADE - possibili criticità hanno riguardato la tendenza dei membri del panel ad essere influenzati, nella selezione degli *outcome*, dal sapere se per quello specifico *outcome* esistevano dati pubblicati, e non - come invece dovrebbe avvenire - solamente sulla base della loro importanza clinica a priori. Ad esempio, per lo stesso quesito sono stati introdotti - e valutati come essenziali - due *outcome* per la mortalità a intervalli di tempo differenti (a due e cinque anni) in quanto si sapeva che in letteratura il dato della mortalità a cinque anni non era disponibile mentre lo era quello a due.

Questo aspetto critico dovrà essere attentamente valutato nelle future esperienze di utilizzo del metodo.

Inoltre nella valutazione dell'importanza degli *outcome* si è osservato un livellamento verso l'alto. La grande maggioranza degli *outcome* proposti sono stati valutati come "essenziali" rendendo di fatto difficile lo *step* successivo della valutazione complessiva della qualità delle prove che, date le regole GRADE, su un numero così elevato di *outcome* essenziali avrebbe portato a classificare quasi automaticamente come "molto bassa" la qualità. È chiaro infatti che su un numero elevato di *outcome* è molto probabile che ce ne sia almeno uno per il quale i dati sono insufficienti.

### **5.2.2. Scelta del tipo di letteratura scientifica da considerare**

Il metodo GRADE prevede che nelle *tables of evidence* (e successivi *summary of findings*) venga presentata la migliore sintesi delle informazioni disponibili sotto forma di revisione sistematica (RS) degli studi rilevanti relativi ai singoli *outcome* valutati dal panel come critici o importanti.

La scelta operativa adottata nella prima parte del lavoro del gruppo regionale è stata quella di non realizzare RS e metanalisi *ad hoc* ma - laddove non fossero già disponibili in letteratura RS pubblicate - di tabulare tutti i singoli studi pubblicati *in extenso* su riviste scientifiche. In una fase successiva dei lavori, dopo aver preso maggiore confidenza con il metodo sono state realizzate anche alcune metanalisi *ad hoc*. Nella maggior parte dei quesiti su cui si è lavorato, i singoli studi primari non superavano mai il numero di tre o quattro.

Nel campo dei farmaci oncologici è molto frequente il riferimento a risultati riportati sotto forma di *abstract* presentati ai congressi internazionali. Pur accettando che nella discussione collegiale si potesse fare riferimento anche ai risultati riportati in lavori

pubblicati in *abstract*, i dati quantitativi provenienti dagli *abstract* non sono stati considerati sullo stesso piano di quelli ricavabili dalle pubblicazioni *in extenso* e non sono mai stati tabulati nelle *tables of evidence*. Questa scelta non è stata di facile accettazione per la comunità oncologica, largamente abituata a utilizzare l'*abstract* come fonte autorevole di riferimento.

La consapevolezza dell'esistenza dell'*abstract* viene comunque riconosciuta nel testo finale della raccomandazione con l'impegno alla piena inclusione dei dati nel successivo aggiornamento della raccomandazione qualora nel frattempo venga pubblicato il *full paper* di riferimento.

### **5.2.3. Direzione e forza delle raccomandazioni**

Come descritto nella prima parte del Dossier, il metodo GRADE prevede che al termine della fase di valutazione della qualità delle prove venga espressa una raccomandazione forte o debole a favore o contro l'uso del trattamento. La definizione, anche in termini di *wording*, del modo migliore per esprimere la raccomandazione che emerge dal processo GRADE è questione tutt'altro che semplice e non si pretende certo di esaurirla in questo ambito. Nell'esperienza regionale, la categoria della raccomandazione "debolmente positiva" è risultata quella sulla quale si è più frequentemente concentrato il consenso del panel.

Questo fatto può avere differenti spiegazioni non necessariamente mutuamente esclusive. Innanzitutto vi è una naturale tendenza, soprattutto da parte dei professionisti maggiormente coinvolti/interessati nella tecnologia oggetto di valutazione, a preferire l'inclusione (scegliere l'opzione della raccomandazione debolmente positiva indica che quel farmaco o quella tecnologia possono comunque essere utilizzati) rispetto all'esclusione (da molti temuta come naturale conseguenza della raccomandazione debolmente negativa, che porta di fatto a rendere esplicito il fatto che una certa tecnologia "non dovrebbe essere utilizzata"). In secondo luogo, il fatto che la soglia per la scelta di una raccomandazione "forte", in senso sia positivo sia negativo, può essere difficile da raggiungere: nel caso di raccomandazione positiva perché il livello qualitativo delle prove che il processo GRADE richiede per formulare una raccomandazione "forte" è di fatto difficilmente raggiungibile; nel caso di raccomandazione negativa, invece, perché è poco probabile trovarsi in presenza di una letteratura così carente o, di converso, molto consistente nel dimostrare il prevalere di effetti negativi su quelli positivi tale da giustificare una scelta totalmente negativa rispetto all'uso del trattamento.

Indipendentemente da questa e da altre motivazioni, resta il fatto che la produzione di raccomandazioni deboli pone degli immediati e ovvii problemi rispetto alla possibilità di utilizzare e di monitorare le raccomandazioni prodotte con il metodo GRADE.

Nell'esperienza presentata si è in parte tentato di ovviare a questo problema inserendo nel testo della raccomandazione i cosiddetti "fattori di contestualizzazione", cioè quegli elementi legati alle caratteristiche del paziente, del *setting* di cura, del livello di *expertise* dei professionisti erogatori, che evidenziano le aree nelle quali la raccomandazione dovrebbe prioritariamente essere applicata. Fare questo significa riconoscere che

ciascuna raccomandazione - per quanto circoscritta a specifiche categorie di pazienti - dovrebbe il più possibile essere contestualizzata. In altre parole, si tratta di individuare sottoinsiemi di situazioni cliniche/organizzative entro le quali una raccomandazione debolmente positiva può assumere la valenza di "fortemente positiva" o di "debolmente negativa" per quel determinato insieme di circostanze.

Resta evidentemente aperta la questione se, in tali circostanze, sia una scelta migliore quella di suddividere un'unica raccomandazione in più raccomandazioni o di affidarsi alla logica della esplicitazione dei fattori di contesto. Si tratta di un tema complesso che va al di là degli scopi di questo Dossier e che potrà trovare una migliore risposta man mano che si accumulerà esperienza con l'utilizzo del metodo e si opererà per la scelta di raccomandazioni maggiormente specifiche eventualmente raggruppate all'interno di quesiti generali più ampi.

#### ***5.2.4. Utilizzabilità delle raccomandazioni per il miglioramento della qualità e monitoraggio***

L'esperienza maturata ha evidenziato difficoltà nell'utilizzo *tout court* delle raccomandazioni prodotte con il metodo GRADE per l'attività di *audit* e monitoraggio, per almeno due ragioni. La prima dipende da quanto appena discusso nel Paragrafo precedente relativamente alle raccomandazioni deboli. La seconda riguarda il fatto che il metodo richiede una estrema frammentazione dei quesiti in quanto in situazioni cliniche nelle quali sia egualmente plausibile a priori l'utilizzo di più farmaci o trattamenti, si producono più raccomandazioni singole nelle quali un trattamento viene confrontato con la più comune alternativa (sia essa il non trattamento o un altro trattamento attivo). Se da una parte ciò facilita la traduzione delle raccomandazioni in indicazioni sull'utilizzo dei singoli trattamenti, dall'altra fa perdere la visione d'insieme sul problema clinico, in quanto non vengono formulati giudizi comparativi diretti "testa a testa" tra trattamenti alternativi. In queste circostanze l'utilizzo della raccomandazione a fini di indicatore di monitoraggio della qualità diviene quindi problematico.

Nell'esperienza qui presentata, questa questione non è stata di facile soluzione e si dovranno sperimentare nuove modalità operative rispetto al percorso GRADE sin qui consolidato.

Un'ulteriore precisazione necessaria riguarda il fatto che sinora il metodo GRADE non ha indicato una precisa strategia di valutazione economica: pur riconoscendone la rilevanza, attualmente viene suggerito soltanto un approccio basato su un'analisi comparativa delle risorse utilizzate per sostenere le diverse alternative (Guyatt *et al.*, 2008d)

### **5.2.5. Opzione “nessuna raccomandazione”**

Nella iniziale costruzione del metodo GRADE era prevista la possibilità di “non formulare alcuna raccomandazione” né a favore né contro una specifica tecnologia qualora le prove di effetto disponibili fossero troppo scarse o di qualità troppo bassa.

Questa conclusione - se giustificata su un piano generale in presenza di prove assenti o assolutamente scadenti - contrastava tuttavia con l’idea che l’*output* di un percorso mirato a formulare delle raccomandazioni potesse concludersi con una “non raccomandazione”. Nell’attuale tassonomia della metodologia GRADE, questa opzione è stata abbandonata.

Nell’esperienza regionale si sono presentate circostanze nelle quali la scarsità quantitativa e qualitativa delle prove ha portato ad optare per la formulazione “nessuna raccomandazione”. La giustificazione di questa scelta era che per quello specifico trattamento in quella specifica condizione clinica si evidenziava una carenza della letteratura tale da poter individuare l’area come una priorità per la ricerca, e quindi il razionale conseguente era che l’uso del trattamento specifico fosse da limitare solo all’interno di studi clinici. A posteriori, pur avendo l’opzione della “non raccomandazione” una sua forte giustificazione razionale, di fatto essa solleva diverse questioni in termini di fattibilità in quanto:

- bisognerebbe che quella ipotetica sperimentazione clinica fosse immediatamente disponibile e accessibile;
- la/le eventuali sperimentazioni dovrebbero coprire l’intero *range* di possibile applicazione della raccomandazione.

Nella sostanza il problema potrebbe essere risolto anche con l’opzione di una raccomandazione debole, in questo caso più verosimilmente “debolmente negativa”, con una forte enfasi sulla necessità di utilizzare il farmaco/tecnologia all’interno di una sperimentazione clinica.

L’eventuale inclusione della dimensione del costo di un nuovo farmaco quale ulteriore criterio potrebbe, in condizione di grande incertezza sui benefici, portare ad atteggiamenti più conservativi quali ad esempio una raccomandazione debolmente negativa.

### **5.2.6. Problemi legati all’uso del metodo nella pratica**

L’esperienza qui presentata è nata nel contesto del Programma PRI E-R, e quindi all’interno di un ambito di ricerca, sperimentazione e messa a punto di strumenti per attività di governo clinico e valutazione. Come tale, all’inizio non ci si è posti né il problema dell’efficienza operativa delle procedure né quello dell’immediata trasferibilità del percorso procedurale all’interno di una logica di *audit* e valutazione. I tempi sperimentati per la produzione delle prime raccomandazioni - sia quelle del primo ciclo relative alla terapia adiuvante sia quelle successive alla malattia in fase avanzata - erano di fatto commisurati alla richiesta di partecipazione volontaria di un gruppo di professionisti ad attività di ricerca. In questo senso, i tempi di produzione delle

raccomandazioni sono stati eccessivamente lunghi e già nella fase di aggiornamento delle prime raccomandazioni si è constatata la possibilità di ridurli in modo consistente, evidenziando notevoli spazi di recupero in termini di efficienza operativa. Analizzando i diversi momenti del lavoro è evidente che la fase di identificazione e recupero della letteratura scientifica rilevante e della sua sintesi dipende in larga parte dalla complessità del quesito, dalla disponibilità di revisioni sistematiche già condotte sull'argomento e dalla modalità con la quale il panel ha deciso di affrontare il quesito in termini di tipologia di *outcome* scelti come critici nella prima fase del lavoro. Può essere certamente ottimizzata la fase successiva alla prima presentazione, discussione e valutazione delle raccomandazioni nell'ambito del panel, così come la loro stesura finale. Quanto questa fase possa essere ridotta dipende in larga parte dalle risorse a disposizione del gruppo di lavoro e, ovviamente, dalla disponibilità del gruppo di lavoro clinico a incontri maggiormente ravvicinati in fase di conclusione del lavoro.

### **5.3. Prospettive di ricerca e sviluppo del metodo GRADE**

Come più volte ribadito, le informazioni e le considerazioni qui riportate fanno riferimento a una fase di utilizzazione del metodo GRADE nella quale molte delle criticità che sono successivamente emerse, anche nell'ambito del gruppo di lavoro internazionale non erano ancora state compiutamente messe a fuoco.

Nel corso del 2008 il gruppo internazionale ha pubblicato una serie di 5 articoli sul *British Medical Journal* ed è in corso di preparazione una nuova serie di articoli di approfondimento che sarà pubblicata nel corso del 2009 sul *Journal of Clinical Epidemiology*. Proseguono inoltre le esperienze di applicazione del metodo nell'ambito di diverse iniziative promosse da Società scientifiche o da Agenzie di *health technology assessment* e la produzione di linee guida internazionali. Alcune di queste sono disponibili sul sito *web* del gruppo (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

Per quanto riguarda lo sviluppo dell'esperienza condotta in Emilia-Romagna, è attualmente in fase di realizzazione un progetto multiregionale finanziato dal Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali nell'ambito del Programma integrato Ricerca oncologica, che prevede la produzione di raccomandazioni per alcuni farmaci di potenziale utilizzo nei tumori del rene e del colon retto in fase avanzata. Questo progetto permetterà di:

- sperimentare una maggiore standardizzazione nelle modalità di utilizzo del metodo;
- mettere a punto, con una modalità esplicita, raccomandazioni gerarchicamente organizzate all'interno di una stessa patologia;
- approfondire, con indagini *ad hoc* da svolgere all'interno dei panel, la conoscenza sui fattori che influenzano gli orientamenti dei professionisti nella determinazione del profilo beneficio-rischio di un intervento e nella successiva direzione della raccomandazione.

Per quanto già implicitamente sollevato nella discussione delle implicazioni di questo progetto di ricerca, è bene sottolineare in conclusione l'importanza della scelta di coinvolgere direttamente i professionisti in un'attività di governo clinico che ha una forte caratterizzazione di responsabilizzazione nella gestione di un aspetto con un così elevato impatto in termini di appropriatezza clinica e di spesa sanitaria.

In Regione Emilia-Romagna è prevista un'ulteriore linea di sviluppo e applicazione del metodo all'interno dell'attività istruttoria della Commissione regionale del farmaco (in collaborazione con la Commissione oncologica regionale) nel momento dell'assunzione di decisioni regolatorie.



# Appendice

## Esempi di raccomandazioni prodotte

Nelle pagine seguenti si riporta a scopo esemplificativo il testo completo delle raccomandazioni prodotte su due quesiti clinici. I testi completi di tutte le altre raccomandazioni sono disponibili sul sito web dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna: [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric\\_inn/prier/gr\\_v/pr\\_oncologia/stpr\\_farmaci\\_onco.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric_inn/prier/gr_v/pr_oncologia/stpr_farmaci_onco.htm)

### **Quesito 1.**

**Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunistochemica o con positività al test FISH), in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?**

Tale quesito ha dato origine a tre raccomandazioni in funzione dello stato T e N delle pazienti.

### **Quesito 2.**

**Nei pazienti con tumore del colon in stadio II, in funzione del rischio di recidiva, è indicata la terapia adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia?**

Tale quesito ha dato origine a due raccomandazioni in funzione del rischio di recidiva.



## **Appendice 1.**

**Quesito clinico “Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochimica o con positività al test FISH), in assenza di cardiopatia, è raccomandato l’impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?”**



**PRI E-R**

Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna

**RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO ADIUVANTE DEI TUMORI DELLA MAMMELLA**

**RACCOMANDAZIONI sull'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochimica o con positività al test FISH), in assenza di cardiopatia**

Prima edizione  
luglio 2006

Conferma  
---

Revisione e aggiornamento  
settembre 2008

|  |                |
|--|----------------|
| <b>Membri del panel e del Gruppo di coordinamento</b>          | <b>pag. 2</b>  |
| <b>Nota introduttiva sull'aggiornamento del settembre 2008</b> | <b>pag. 3</b>  |
| <b>Raccomandazione</b>   | <b>pag. 5</b>  |
| <b>Bibliografia</b>  | <b>pag. 13</b> |

### **Membri del panel**

**Regione Emilia-Romagna:** Dino Amadori, Fabrizio Artioli, Donatella Beccati, Lisa Berridge, Filippo Bertoni, Giancarlo Bisagni, Paolo Calzoni, Carmela Caserta, PierFranco Conte, Beatrice Di Blasio, Enzo Durante, Vincenzo Eusebi, Giovanni Frezza, Lorenzo Gianni, Marina Grappa, Maura Malpighi, Andrea Martoni, Carlo Alberto Mori, Gianni Natalini, Benedetta Petocchi, Gianbattista Spagnoli, Mario Taffurelli

**Rete oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta:** Michela Donadio

### **Gruppo di coordinamento metodologico**

Elena Bandieri (AUSL Modena), Maurizio Belfiglio (Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro, CH), Manuela Ceccarelli (CPO Piemonte), Gianni Ciccone (CPO Piemonte), Rossana De Palma (ASSR Bologna), Maurizio Leoni (AUSL Ravenna), Giuseppe Longo (AOU Modena), Nicola Magrini (CeVEAS Modena), Donato Papini (ASSR Bologna), Fausto Roila (AO Terni)

Coordinatore: Alessandro Liberati (ASSR Bologna)

### **Contributi**

- La revisione della letteratura e la preparazione delle *tables of evidence* GRADE sono state condotte del Centro Cochrane Italiano (Lorenzo Moja, Ivan Moschetti, Elena Parmelli, Vanna Pistotti).

### **Ringraziamenti**

- Il progetto si svolge all'interno del Programma "Appropriatezza in oncologia", cofinanziato nell'ambito del Bando Ricerca finalizzata del Ministero della salute, anno 2004.
- Si ringraziano gli Sponsor che hanno sostenuto il Programma Ricerca e innovazione della Regione Emilia-Romagna (PRI E-R) anni 2005-2006.

#### **Redazione a cura di**

Programma PRI E-R - Progetto Appropriatezza farmaci oncologici  
Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, dicembre 2008

#### **Impaginazione a cura di**

Federica Sarti - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

#### Nota introduttiva sull'aggiornamento del settembre 2008

La necessità di aggiornamento della raccomandazione è stata verificata attraverso:

- una raccolta delle opinioni dei componenti del panel sull'attualità delle precedenti raccomandazioni e sull'eventuale pubblicazione di nuovi studi pertinenti ai quesiti;
- una revisione accurata della letteratura, condotta dal gruppo metodologico, relativa al periodo successivo alla pubblicazione delle raccomandazioni.

In base alle valutazioni raccolte e agli esiti della revisione della letteratura, il panel ha concordato sulla necessità di procedere all'aggiornamento della raccomandazione che si è svolta attraverso:

1. la preparazione di tabelle sintetiche che presentano le prove di efficacia e sicurezza del farmaco realizzate in accordo al metodo GRADE;
2. la discussione collegiale delle prove di efficacia e sicurezza per singolo *outcome* e complessivamente;
3. la votazione del bilancio tra benefici ed effetti avversi o indesiderati;
4. la votazione della direzione (positiva/negativa) e la forza (forte/debole) della raccomandazione.

Nell'aggiornamento delle raccomandazioni, così come nella loro stesura originale, si è utilizzato il metodo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) per valutare la qualità delle informazioni disponibili in letteratura e per graduare la forza delle raccomandazioni.

**Il gruppo di coordinamento metodologico ha deciso di includere nelle tabelle sintetiche delle prove di efficacia solamente gli studi randomizzati e/o le metanalisi pubblicate *in extenso*. Sono esclusi gli studi osservazionali e i lavori in *abstract*, a meno che non siano aggiornamenti di RCT già pubblicati e che riportino tutti i dati idonei alla preparazione delle tabelle.**

**In coerenza con gli sviluppi del metodo GRADE, il gruppo metodologico ha ritenuto opportuno eliminare la categoria "nessuna raccomandazione".**

In fase di aggiornamento il panel ha ritenuto opportuno differenziare la raccomandazione a seconda del rischio di recidiva, ammettendo la possibilità di raccomandazioni con forza diversa in funzione del diverso bilancio beneficio/rischio nelle diverse categorie di rischio. Partendo dal presupposto che un rischio di recidiva più elevato sia passibile di maggiori benefici in termini assoluti, e che il livello di rischio associato alla terapia sia lo stesso a prescindere dalla probabilità di recidiva, si è quindi deciso di **organizzare i dati in funzione della dimensione del tumore e del coinvolgimento linfonodale come fattori per stratificare il rischio di recidiva.**

Pertanto il quesito originale "Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochimica o con positività al test FISH), in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?" viene riproposto sotto forma dei tre seguenti sotto-quesiti:

- QUESITO 1. Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochimica o con positività al test FISH) e linfonodi ascellari positivi, in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?**
- QUESITO 2. Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochimica o con positività al test FISH) in assenza di linfonodi ascellari positivi, con T >1 cm, in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?**
- QUESITO 3. Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochimica o con positività al test FISH) in assenza di linfonodi ascellari positivi, con T ≤1 cm, in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?**



**PROGRAMMA PRI E-R - Appropriatelyzza in oncologia**  
**Il trastuzumab in terapia adiuvante nelle pazienti con tumore della mammella HER-2+ (HER-2 con positività 3+ in immunohistochemical o con test FISH+), in assenza di cardiopatia**

**Quesiti e popolazione target**

- QUESITO 1.** Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochemical o con positività al test FISH) e linfonodi ascellari positivi, in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?
- QUESITO 2.** Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochemical o con positività al test FISH) in assenza di linfonodi ascellari positivi, con T >1 cm, in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?
- QUESITO 3.** Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochemical o con positività al test FISH) in assenza di linfonodi ascellari positivi, con T ≤1 cm, in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?

**Raccomandazioni**

- QUESITO 1.** Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochemical o con positività al test FISH) e linfonodi ascellari positivi, in assenza di cardiopatia, il trastuzumab deve essere utilizzato in terapia adiuvante.

***RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE***

- QUESITO 2.** Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochemical o con positività al test FISH) in assenza di linfonodi ascellari positivi, con T >1 cm, in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?

***RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE***

- QUESITO 3.** Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochemical o con positività al test FISH) in assenza di linfonodi ascellari positivi, con T ≤1 cm, in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?

***RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE***



### Considerazioni generali sulla raccomandazione

- L'efficacia in termini di sopravvivenza globale e intervallo libero da malattia è stata confermata dal più prolungato *follow up* degli studi già considerati nella edizione precedente, ponendo le basi per una conferma della positività della raccomandazione. La suddivisione in tre classi di rischio ha permesso una valutazione differenziata del bilancio benefici/rischi portando a giudizi diversi e a una forza della raccomandazione diversa.
- La mancanza di studi specifici relativi alle neoplasie di dimensione inferiore a 1 centimetro ha implicato che i giudizi sul bilancio rischi/benefici per questa specifica categoria siano stati effettuati indirettamente, applicando le stime relative agli effetti avversi ricavate dagli studi disponibili e la stima relativa al beneficio atteso in base al rischio di base in questo sottogruppo di pazienti.
- Per una completa interpretazione delle raccomandazioni occorre tenere conto delle specifiche valutazioni del bilancio rischio/beneficio nei tre scenari clinici:
  - nelle pazienti a più alto rischio di recidiva (N+) la stragrande maggioranza (87%) dei membri del panel ha ritenuto che i benefici superano i rischi e ha optato per una raccomandazione forte a favore del trattamento;
  - nelle pazienti a rischio intermedio di recidiva (T >1 cm, N-) il 62% dei membri del panel ha ritenuto che i benefici superano gli effetti avversi, mentre i rimanenti hanno valutato incerto il beneficio tra benefici e rischi. Ciò si è tradotto, al momento della decisione sulla forza della raccomandazione, nella formulazione di una raccomandazione debole a favore del trattamento;
  - nelle pazienti a rischio più basso di recidiva (T ≤1 cm, N-) la stragrande maggioranza (87%) dei membri del panel ha ritenuto che il bilancio rischio/beneficio sia incerto. Anche in questo caso, al momento della decisione sulla forza della raccomandazione, il panel si è espresso per una raccomandazione debole a favore del trattamento.

### Studi disponibili

| Trastuzumab                                    |   |
|--|---|
| Studio   | Commenti  |
| Piccart-Gebhart (HERA) NEJM 2005               | Già incluso nella precedente raccomandazione. Nelle <i>tables of evidence</i> sono presenti i dati riportati nell'aggiornamento (Smith 2007)  |
| Smith (HERA) Lancet 2007                       | <i>Follow up</i> a 2 anni di HERA. Nelle "Tables of Evidence" sono presenti i dati di sopravvivenza globale, intervallo libero da malattia e tossicità.   |
| Suter (HERA) JCO 2007                          | Dati non presentati nelle "Tables of Evidence" perché sono gli stessi di Smith.   |
| Untch (HERA) Ann Onc 2008                      | Disponibili dati per alcuni sottogruppi.  |
| Romond (B-31 + N9831) NEJM 2005                | Già incluso nella precedente raccomandazione. Nelle <i>tables of evidence</i> sono presenti solo i dati relativi alla tossicità, per sopravvivenza globale e intervallo libero da malattia vedi Perez 2007. |
| Perez (B-31 + N9831) ASCO 2007                 | Aggiornamento di Romond. Nelle <i>tables of evidence</i> sono presenti i dati relativi a sopravvivenza globale e intervallo libero da malattia.   |
| Tan-Chiu (B-31) JCO 2005                       | Non presente nelle <i>tables of evidence</i> perché stessi dati di cardiotossicità del B-31 <i>trial</i> (Romond 2005).   |
| Joensuu (FinHer) NEJM 2006                     | <i>Short term</i> . Nelle <i>tables of evidence</i> sono presenti i dati relativi a sopravvivenza globale, intervallo libero da malattia e tossicità.   |
| Raganathan (BCIRG006) Clin Breast Cancer 2007  | II <i>interim analysis</i> presentata da Slamon al 29° ASCO. Nelle <i>tables of evidence</i> sono presenti i dati relativi a sopravvivenza globale, intervallo libero da malattia e tossicità.              |
| Jones (BCIRG006) Cancer Epid Biomark Prev 2007 | Non sono state prodotte <i>tables of evidence</i> perché non randomizzato, solo dati di cardiotossicità su 36 pazienti.   |

trastuzumab

7

La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE  
Appendice 1

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| Viani<br>BMC Cancer 2007             | Non sono state prodotte <i>tables of evidence</i> . Metanalisi che include HERA, B-31, N9831, FinHer, BCIRG006. Dati errati per B-31 e N9831. |
| Bria<br>Breast Cancer Res Treat 2007 | Non sono state prodotte <i>tables of evidence</i> ". Metanalisi. Stessi studi di Viani.   |
| Beslija<br>Ann Oncol 2007            | Non sono state prodotte <i>tables of evidence</i> perché è una <i>Consensus Conference</i> .  |
| Witherby<br>Oncology 2006            | Non sono state prodotte <i>tables of evidence</i> perché è una revisione narrativa.   |

trastuzumab

8

### Valutazione della qualità delle prove, del bilancio benefici/rischi e della forza della raccomandazione

**QUESITO 1.** Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunocistochimica o con positività al test FISH) e linfonodi ascellari positivi, in assenza di cardiopatia, il trastuzumab deve essere utilizzato in terapia adiuvante.

a. **Giudizio sulla qualità delle prove**

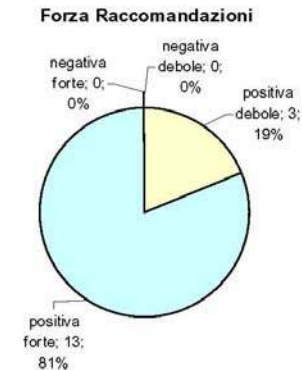
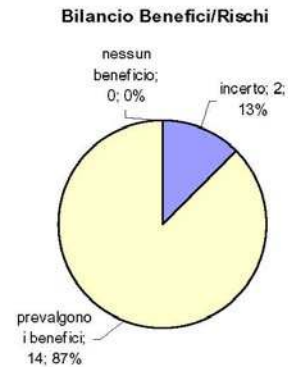
Il panel ha condiviso che la qualità complessiva delle informazioni (valutata con il metodo GRADE) sugli *outcome* di efficacia e sicurezza risulta essere "intermedia".

b. **Giudizio sul bilancio benefici/rischi o effetti avversi**

La maggioranza dei componenti del panel (14/16) ha ritenuto che "prevalgono i benefici" del trattamento sugli effetti avversi, mentre per due il bilancio è incerto.

c. **Giudizio sulla forza della raccomandazione**

La maggioranza dei componenti del panel (13/16) ha ritenuto di formulare una raccomandazione "fortemente positiva", i rimanenti tre si sono espressi per una raccomandazione "debolmente positiva".



trastuzumab

9

**QUESITO 2.** Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochimica o con positività al test FISH) in assenza di linfonodi ascellari positivi, con T >1 cm, in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?

a. **Giudizio sulla qualità delle prove**

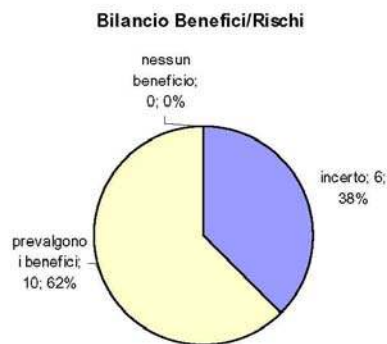
Il panel ha condiviso che la qualità complessiva delle informazioni (valutata con il metodo GRADE) sugli *outcome* di efficacia e sicurezza risulta essere "intermedia".

b. **Giudizio sul bilancio benefici/rischi o effetti avversi**

La maggioranza dei componenti del panel (10/16) ha ritenuto che "prevalgono i benefici" del trattamento sugli effetti avversi, mentre per sei il bilancio è incerto.

c. **Giudizio sulla forza della raccomandazione**

La metà dei componenti del panel (8/16) ha ritenuto di formulare una raccomandazione "debolmente positiva". Dei rimanenti otto, sette si sono espressi per una raccomandazione "fortemente positiva" e uno per una "debolmente negativa".



trastuzumab

10

**QUESITO 3.** Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunostochimica o con positività al test FISH) in assenza di linfonodi ascellari positivi, con T ≤1 cm, in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?

**a. Giudizio sulla qualità delle prove**

Il panel ha condiviso che la qualità complessiva delle informazioni (valutata con il metodo GRADE) sugli *outcome* di efficacia e sicurezza risulta essere "bassa".

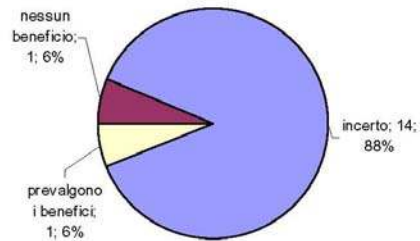
**b. Giudizio sul bilancio benefici/rischi o effetti avversi**

La maggioranza dei componenti del panel (14/16) ha considerato "incerto" il rapporto tra il beneficio del trattamento e gli effetti avversi. I rimanenti due hanno espresso giudizi di segno opposto: per un panelista prevalgono i benefici, mentre per l'altro non vi sono benefici.

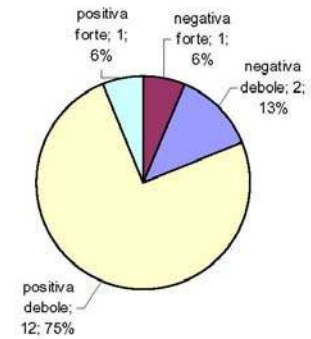
**c. Giudizio sulla forza della raccomandazione**

La maggioranza dei componenti del panel (12/16) ha ritenuto di formulare una raccomandazione "debolmente positiva". I rimanenti quattro hanno espresso giudizi discordanti: due si sono espressi per una raccomandazione "debolmente negativa", uno per una raccomandazione "fortemente negativa" e uno per una raccomandazione "fortemente positiva".

**Bilancio Benefici/Rischi**



**Forza Raccomandazioni**



trastuzumab

11



#### Elementi da considerare nell'applicazione della raccomandazioni

- Le pazienti alle quali si applicano queste raccomandazioni sono quelle con caratteristiche corrispondenti ai criteri di inclusione negli studi pubblicati: pazienti con neoplasia mammaria operata HER-2 positiva, (HER 3+ in immunistochimica o con positività al test FISH), trattate con chemioterapia adiuvante e che non sono affette da cardiopatia dimostrabile, sia all'inizio sia al termine del trattamento chemioterapico. Va tenuto inoltre conto che la grande maggioranza delle donne oggetto degli studi aveva un'età inferiore ai 60 anni.
- A fronte della grande incertezza sul bilancio benefici/rischi nelle pazienti con T≤1 cm, N negativo, la decisione sul trattamento richiede un'attenta valutazione dei fattori di rischio concomitanti. Nelle pazienti con assenza di espressione di recettori estroprogestinici ed elevato grado istologico (G3) è da considerare la somministrazione del trastuzumab, mentre nelle pazienti a più basso rischio l'uso del trastuzumab richiede cautela.
- In relazione alla non trascurabile cardiotoxicità, non devono ricevere trastuzumab le pazienti con anamnesi di scompenso cardiaco congestizio, coronaropatia, infarto miocardico, ipertensione non controllata, cardiomiopatia, ipertrofia ventricolare sinistra, valvulopatia e aritmia clinicamente significativa.
- L'impiego del trastuzumab è subordinato alla dimostrazione di una funzione ventricolare sinistra adeguata (LVEF >55% valutata sia prima dell'inizio della chemioterapia sia al termine della chemioterapia adiuvante e della radioterapia complementare, qualora eseguita, in assenza di una riduzione assoluta di LVEF >15% rispetto alla valutazione pre-chemioterapia).
- La somministrazione di trastuzumab in concomitanza con la chemioterapia aumenta il rischio di cardiotoxicità.

#### Informazioni che devono essere fornite ai pazienti per permettere una scelta consapevole

- Il trastuzumab impiegato in aggiunta alla chemioterapia è gravato da non trascurabile cardiotoxicità. Pertanto il suo impiego deve essere preso in considerazione dopo avere attentamente valutato, insieme alla paziente, il bilancio beneficio/rischio.
- Allo stato attuale, in relazione alla brevità del *follow up*, sono ignoti gli effetti a lungo termine.

#### Metodologia di lavoro

Per valutare la qualità delle informazioni disponibili in letteratura e per graduare la forza delle raccomandazioni è stato utilizzato il metodo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). La ricerca bibliografica ha incluso studi clinici randomizzati e controllati e revisioni sistematiche pubblicati *in extenso* da gennaio 2002 a dicembre 2007. Sono stati inoltre valutati studi pubblicati nei primi sei mesi del 2008, nel caso fossero aggiornamenti di studi precedenti o pubblicazioni *in extenso* di *abstract* pubblicati nel periodo della ricerca bibliografica.

## Bibliografia

### Full text

1. Piccart-Gebhart MJ et al. (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Eng J Med*, 353: 1659-1672.
2. Romond HR et al. (2005). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Eng J Med*, 353:1673-1684.
3. Joensuu H, Kellokumpu Lehtinen PL, et al. (2006). Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *The New England journal of medicine*, 354 (8): 809-820.
4. Smith I, Procter M, et al. (2007). 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 369 (9555): 29-36.
5. Ranganathan A, Moore Z, et al. (2007). Second interim efficacy analysis of the BCIRG 006 trial: Adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in HER2-overexpressing breast cancer. *Clinical Breast Cancer*, 7 (6): 449-450.
6. Perez EA, Romond EH, et al. (2007). Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 25 (18\_suppl): 512.
7. Beslija S, Bonnetterre J, et al. (2007). Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 18 (2): 215-225.
8. Bria E, Cuppone F, et al. (2008). Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A meta-analysis of the randomized trials. *Breast Cancer Res Treat*, 109 (2): 231-239.
9. Jones LW, Haykowsky M, et al. (2007). Cardiovascular risk profile of patients with HER2/neu-positive breast cancer treated with anthracycline-taxane-containing adjuvant chemotherapy and/or trastuzumab. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16 (5): 1026-1031.
10. Suter TM, Procter M, et al. (2007). Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*, 25 (25): 3859-3865.
11. Viani GA, Afonso SL, et al. (2007). Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: A meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*, 7: 153.
12. Witherby SM, Muss HB (2006). Managing early-stage breast cancer in your older patients. *Oncology*, 20 (9): 1003-1012.
13. Huntch M., Gelber RD, et al. (2008). Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Onc*, 19 (6): 1090-1096. doi:10.1093/annonc/mdn005.



**Appendice 2.**

**Quesito clinico “Nei pazienti con tumore del colon in stadio II, in funzione del rischio di recidiva, è indicata la terapia adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia?”**



**PRI E-R**

Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna

**RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO ADIUVANTE DEI TUMORI DEL COLON RETTO**

**RACCOMANDAZIONI sull'impiego della monoterapia con fluoropirimidine,  
in terapia adiuvante, nei pazienti con tumore del colon in stadio II,  
in funzione del rischio di recidiva**

Prima edizione  
luglio 2006

Conferma  
---

Revisione e aggiornamento  
settembre 2008

|  |               |
|--|---------------|
| <b>Membri del panel e del Gruppo di coordinamento</b>          | <b>pag. 2</b> |
| <b>Nota introduttiva sull'aggiornamento del settembre 2008</b> | <b>pag. 3</b> |
| <b>Raccomandazioni</b>   | <b>pag. 5</b> |
| <b>Bibliografia</b>  | <b>pag. 9</b> |

### **Membri del panel**

**Regione Emilia-Romagna:** Luciano Armaroli, Antonio Balduzzi, Franco Bazzoli, Guido Biasco, Corrado Boni, Francesco Cartei, Tino Casetti, Luigi Cavanna, Giuseppina De Marco, Franco Francioni, Wanda Gianessi, Giovanni Lanza, Giorgio Lelli, Francesco Leonardi, Gabriele Luppi, Antonio Maestri, Marco Maltoni, Oriana Nanni, Kyriacoula Petropoulacos, Omero Triossi, Danila Valenti

**Rete oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta:** Roberto Faggiuolo

### **Gruppo di coordinamento metodologico**

Elena Bandieri (AUSL Modena), Maurizio Belfiglio (Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro, CH), Manuela Ceccarelli (CPO Piemonte), Gianni Ciccone (CPO Piemonte), Rossana De Palma (ASSR Bologna), Maurizio Leoni (AUSL Ravenna), Giuseppe Longo (AOU Modena), Nicola Magrini (CeVEAS Modena), Donato Papini (ASSR Bologna), Fausto Roila (AO Terni)

Coordinatore: Alessandro Liberati (ASSR Bologna)

### **Contributi**

- La revisione della letteratura e la preparazione delle *tables of evidence* GRADE sono state condotte del Centro Cochrane Italiano (Lorenzo Moja, Ivan Moschetti, Elena Parmelli, Vanna Pistotti).

### **Ringraziamenti**

- Il progetto si svolge all'interno del Programma "Appropriatezza in oncologia", cofinanziato nell'ambito del Bando Ricerca finalizzata del Ministero della salute, anno 2004.
- Si ringraziano gli Sponsor che hanno sostenuto il Programma Ricerca e innovazione della Regione Emilia-Romagna (PRI E-R) anni 2005-2006.

#### **Redazione a cura di**

Programma PRI E-R - Progetto Appropriatezza farmaci oncologici  
Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, dicembre 2008

#### **Impaginazione a cura di**

Federica Sarti - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

#### **Nota introduttiva sull'aggiornamento del settembre 2008**

La necessità di aggiornamento della raccomandazione è stata verificata attraverso:

- una raccolta delle opinioni dei componenti del panel sulla attualità delle precedenti raccomandazioni e sulla eventuale pubblicazione di nuovi studi pertinenti ai quesiti;
- una revisione accurata della letteratura, condotta dal Gruppo metodologico, relativa al periodo successivo alla pubblicazione delle raccomandazioni.

In base alle valutazioni raccolte e agli esiti della revisione della letteratura, il panel ha concordato sulla necessità di procedere all'aggiornamento della raccomandazione che si è svolta attraverso:

1. preparazione di tabelle sintetiche che presentano le prove di efficacia e sicurezza del farmaco realizzate in accordo al metodo GRADE;
2. discussione collegiale delle prove di efficacia e sicurezza per singolo outcome e complessivamente;
3. votazione del bilancio tra benefici ed effetti avversi o indesiderati;
4. votazione della direzione (positiva/negativa) e della forza (forte/debole) della raccomandazione.

Nell'aggiornamento delle raccomandazioni, così come nella loro stesura originale, si è utilizzato il metodo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) per valutare la qualità delle informazioni disponibili in letteratura e per graduare la forza delle raccomandazioni.

**Il Gruppo di coordinamento metodologico ha deciso di includere nelle tabelle sintetiche delle prove di efficacia solamente gli studi randomizzati e/o le metanalisi pubblicate *in extenso*. Sono esclusi gli studi osservazionali e i lavori in *abstract*, a meno che non siano aggiornamenti di RCT già pubblicati e che riportino tutti i dati idonei alla preparazione delle tabelle.**

**In coerenza con gli sviluppi del metodo GRADE, il gruppo metodologico ha ritenuto opportuno eliminare la categoria "nessuna raccomandazione".**

Nell'aggiornamento della raccomandazione il panel, in accordo con il Gruppo di coordinamento, ha deciso di riformulare il quesito originario. La precedente formulazione del quesito era: "Nei pazienti con tumore del colon in stadio II è raccomandata la chemioterapia adiuvante?". Questa è stata riformulata nel modo seguente: "Nei pazienti con tumore del colon in stadio II, in funzione del rischio di recidiva, è indicata la terapia adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia?".

Per questa nuova formulazione, la valutazione del bilancio beneficio/rischio e della forza della raccomandazione è stata effettuata separatamente per pazienti ad alto e basso rischio di recidiva. I criteri adottati per la definizione di "alto" e "basso" rischio sono quelli utilizzati dallo studio MOSAIC. I fattori che permettono di individuare i pazienti ad alto rischio sono: T4, occlusione intestinale, perforazione, meno di 10 linfonodi esaminati, grado 3, presenza di invasione vascolare.

La decisione di riformulare e suddividere il quesito è stata motivata dalla necessità di rendere le nuove raccomandazioni più specifiche sia in termini di trattamento che di popolazione (i pazienti in stadio II non sono infatti considerabili un gruppo omogeneo).

Negli studi primari, tuttavia, non era riportata, all'interno dei singoli *outcome*, una valutazione separata per alto e basso rischio. Pertanto la valutazione della forza della raccomandazione è stata fortemente influenzata dal giudizio dato al bilancio benefici/rischi.



**PROGRAMMA PRI E-R - Appropriatelyzza in oncologia**  
**La terapia adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia nei pazienti con tumore del colon in stadio II, in funzione del rischio di recidiva**

**Quesiti e popolazione target**

- QUESITO 1.** Nei pazienti con tumore del colon in stadio II a basso rischio di recidiva (secondo i criteri MOSAIC), è indicata la terapia adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia?
- QUESITO 2.** Nei pazienti con tumore del colon in stadio II ad alto rischio di recidiva (secondo i criteri MOSAIC), è indicata la terapia adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia?

**Raccomandazioni**

**QUESITO 1.**

Nei pazienti con tumore del colon in **stadio II a basso rischio di recidiva** (secondo i criteri MOSAIC), la terapia adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia non dovrebbe essere utilizzata.

**RACCOMANDAZIONE NEGATIVA DEBOLE**

**QUESITO 2**

Nei pazienti con tumore del colon in **stadio II ad alto rischio di recidiva** (secondo i criteri MOSAIC), la terapia adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia potrebbe essere utilizzata.

**RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**

### Considerazioni generali sulla raccomandazione

La raccomandazione va interpretata tenendo conto che:

- la qualità delle prove scientifiche presentate negli studi pubblicati è bassa;
- nell'ambito dello stesso stadio II, nessuno degli studi considerati dava indicazioni sugli outcome di efficacia differenziati per classe di rischio;
- nella valutazione del bilancio benefici/rischi, in entrambi i casi la maggior parte dei membri del panel ha scelto l'opzione "incerto". Questo però si è poi tradotto in una diversa graduazione della raccomandazione. Nei pazienti a "basso" rischio ha prevalso l'orientamento verso una raccomandazione debolmente negativa. Nei pazienti ad alto rischio ha prevalso invece l'orientamento verso una raccomandazione debolmente positiva.

### Studi disponibili

| Fluoropirimidine in monoterapia   |   |
|-----------------------------------|---|
| Studio                            | Commenti  |
| IMPACT B2<br>JCO 1999             | <i>Joint analysis</i> di 5 RCT. Non incluso nelle valutazioni in quanto considera pazienti sia di stadio B2 che C.  |
| Figueredo<br>JCO 2004             | Raccomandazioni ASCO. Già considerato nella precedente raccomandazione. Non sono stati prodotte le <i>tables of evidence</i> in quanto trattasi di raccomandazioni.   |
| Benson<br>JCO 2004                | Raccomandazioni ASCO. Già considerato nella precedente raccomandazione. Non sono state prodotte le <i>tables of evidence</i> in quanto trattasi di raccomandazioni.   |
| Glimelius<br>Acta Oncologica 2005 | Non sono state prodotte le <i>tables of evidence</i> in quanto lo studio non fornisce gli <i>hazard ratio</i> . Inoltre è una <i>joint analysis</i> di RCT senza che sia esplicitato né quanti né quali sono gli studi considerati. |
| QUASAR<br>Lancet 2007             | Incluso nelle <i>tables of evidence</i> : analisi per sottogruppi con pazienti suddivisi per stadio.  |
| Schippinger<br>BrJCancer 2007     | Incluso nelle <i>tables of evidence</i> : considera solo pazienti in stadio II.   |



### Valutazione della qualità delle prove, del bilancio benefici/rischi e della forza della raccomandazione

**QUESITO 1.** Nei pazienti con tumore del colon in stadio II a basso rischio di recidiva (secondo i criteri MOSAIC), è indicata la terapia adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia?

**a. Giudizio sulla qualità delle prove**

Il panel ha condiviso che la qualità complessiva delle informazioni (valutata con il metodo GRADE) sugli *outcome* di efficacia e sicurezza risulta essere "bassa".

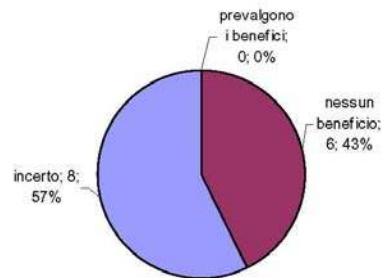
**b. Giudizio sul bilancio benefici/rischi o effetti avversi**

La maggioranza dei componenti del panel (8/14) ha considerato "incerto" il rapporto tra i benefici del trattamento e gli effetti avversi, mentre per 6 membri non vi sono benefici.

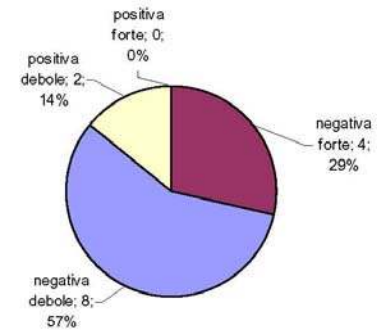
**c. Giudizio forza della raccomandazione**

La maggioranza dei componenti del panel (8/14) ha ritenuto formulare una raccomandazione "debolmente negativa", quattro si sono espressi per una raccomandazione "fortemente negativa" e due per una "debolmente positiva".

Bilancio Benefici/Rischi



Forza Raccomandazioni



fluoropirimidine nel colon stadio II

7



**QUESITO 2.** Nei pazienti con tumore del colon in stadio II ad alto rischio di recidiva (secondo i criteri MOSAIC), è indicata la terapia adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia?

**a. Giudizio sulla qualità delle prove**

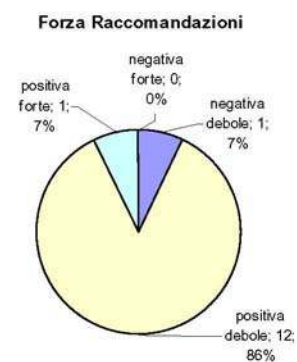
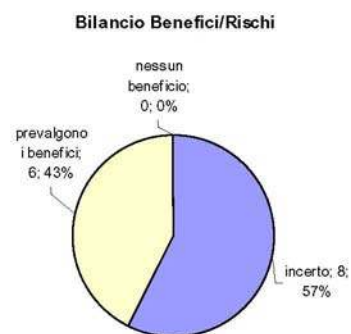
Il panel ha condiviso che la qualità complessiva delle informazioni (valutata con il metodo GRADE) sugli *outcome* di efficacia e sicurezza risulta essere "bassa".

**b. Giudizio sul bilancio benefici/rischi o effetti avversi**

La maggioranza dei componenti del panel (8/14) ha considerato "incerto" il rapporto tra il beneficio del trattamento e gli effetti avversi, mentre per sei membri prevalgono i benefici.

**c. Giudizio forza della raccomandazione**

La maggioranza dei componenti del panel (12/14) ha ritenuto formulare una raccomandazione "debolmente positiva", uno si è espresso per una raccomandazione "fortemente positiva" e uno per una "debolmente negativa".



#### Elementi da considerare nell'applicazione della raccomandazione

- Per la valutazione del rischio di recidiva si propone di utilizzare i criteri dello studio MOSAIC (1), ovvero, nell'ambito dello stadio II (T3 o T4, N0, M0), si considerano ad alto rischio di recidiva i pazienti con almeno una di queste caratteristiche: T4, occlusione intestinale, perforazione, meno di 10 linfonodi esaminati, grado 3, presenza di invasione vascolare.

#### Informazioni che devono essere fornite ai pazienti per permettere una scelta consapevole

- Allo stato attuale, in base ai dati degli studi disponibili pubblicati, non si hanno risultati certi per quanto riguarda il bilancio tra rischi ed effetti avversi delle fluoropirimidine in monoterapia come terapia adiuvante nei pazienti operati per tumore del colon in stadio II. Di ciò i pazienti devono essere adeguatamente informati al momento della scelta terapeutica.

#### Metodologia di lavoro

Per valutare la qualità delle informazioni disponibili in letteratura e per graduare la forza delle raccomandazioni è stato utilizzato il metodo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). La ricerca bibliografica ha incluso studi clinici randomizzati e controllati e revisioni sistematiche pubblicati *in extenso* da gennaio 2002 a dicembre 2007. Sono stati inoltre valutati studi pubblicati nei primi sei mesi del 2008, nel caso fossero aggiornamenti di studi precedenti o pubblicazioni *in extenso* di *abstract* pubblicati nel periodo della ricerca bibliografica.

#### Bibliografia (full text paper)

1. André T et al. (2004). Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. (MOSAIC). N Eng J Med, 350: 2343-2351.
2. Benson III AB et al. (2004). American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant Chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol, 22 (16): 3407-3419.
3. Figueredo A et al. (2004). Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. J Clin Oncol, 22 (16): 3395-3407.
4. Glimelius B et al. (2005). Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant therapy Group. Acta Oncologica, 44 (8): 904-912.
5. IMPACT B2 investigators (1999). Efficacy of adjuvant fluorouracil and Folinic Acid in B2 Colon Cancer. J Clin Oncol, 17 (5): 1356-1363.
6. QUASAR Collaborative Group (2007). Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet, 370: 2020-2029.
7. Schipperinger W et al. (2007). A prospective randomised phase III trial of adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with stage II colon cancer. Br J Cancer, 97: 1021-1027.

# Bibliografia

- Agenzia italiana del farmaco (AIFA). *Rapporto sull'organizzazione della ricerca indipendente sui farmaci promossa dall'AIFA nel triennio 2005-2007*. Settembre 2008.
- Agenzia sanitaria e sociale regionale - Regione Emilia-Romagna. Programma Ricerca e innovazione PRI E-R.  
Sito internet [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric\\_inn/prier.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric_inn/prier.htm)
- Agenzia sanitaria e sociale regionale - Regione Emilia-Romagna. Programma PRI E-R. Raccomandazioni Progetto Appropriatezza farmaci oncologici.  
Sito internet  
[http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric\\_inn/prier/gr\\_v/pr\\_oncologia/stpr\\_farmaci\\_onco/raccomandazioni.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric_inn/prier/gr_v/pr_oncologia/stpr_farmaci_onco/raccomandazioni.htm)
- Atkins D., Best D., Briss P.A., Best D., Briss P.A., Eccles M., Falck Ytter Y., Flottorp S., Guyatt G.H., Harbour R.T., Haugh M.C., Henry D., Hill S., Jaeschke R., Leng G., Liberati A., Magrini N., Mason J., Middleton P., Mrukowicz J., O'Connell D., Oxman A.D., Phillips B., Schunemann H.J., Edejer T.T., Varonen H., Vist G.E., Williams J.W. Jr, Zaza S., Grade Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. A new method by the GRADE Working Group. *Br Med J*, 328: 1490-1497, 2004.
- Avorn J. FDA standards - good enough for government work? *N Engl J Med*, 353: 969-972, 2005.
- Bonacini I., Liberati A. I Comitati etici in Regione Emilia-Romagna: i risultati di un'indagine conoscitiva e le prospettive per un maggiore coordinamento. *Giornale italiano di farmacia clinica*, 19 (1): 46-55, 2005.
- Browman G.P., Levine M.N., Mohide E.A., Hayward R.S., Pritchard K.I., Gafni A., Laupacis A. The practice guidelines development cycle: a conceptual tool for practice guidelines development and implementation. *Journal of Clinical Oncology*, 13: 502-512, 1995.
- CAST research group, the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 321 (6): 406-412, 1989.
- Choudry N.K., Stelfox H.T., Detsky S. Relationship between authors of clinical practice guidelines and industry. *JAMA*, 287: 612-617, 2002.
- Copas J.B., Shi J.Q. A sensitivity analysis for publication bias in systematic reviews. *Stat Methods Med Res*, 10: 251-265, 2001.
- De Palma R., Liberati A. Il Programma Ricerca e Innovazione della Regione Emilia-Romagna (PRI E-R): un approccio nello sviluppo della ricerca nel e per il servizio sanitario. *Technè*, 10 (4): 171-174, 2006.

- De Palma R., Liberati A., Ciccone G., Bandieri E., Belfiglio M., Ceccarelli M., Leoni M., Longo G., Magrini N., Marangolo M., Roila F., Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna Oncology Research Group. Developing clinical recommendations for breast, colorectal, and lung cancer adjuvant treatments using the GRADE system: a study from the Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna Oncology Research Group. *J Clin Oncol*, 26 (7): 1025-1026, 2008.
- Dear K.B.G., Begg C.B. An approach for assessing publication bias prior to performing a meta-analysis. *Statistical Science*, 7: 237-245, 1992.
- Favero L., Magrini N., Magnano L., Bonacini M.I., Liberati A. La valutazione dei protocolli degli studi clinici in cinque Comitati etici della Regione Emilia-Romagna: variabilità di pareri o differenti approcci? *Giornale italiano di farmacia clinica*, 21 (2): 110-117, 2007.
- Frye C.B. Disclosing conflicts of interests involving clinicians who prepare therapeutic guidelines. *Am J Health Syst Pharm*, 62: 361-362, 2005.
- Gabbay J., Walley T. Introducing new health interventions. *BMJ*, 332: 64-65, 2006.
- Garattini S., Bertelè V. Efficacy, safety and cost of new anticancer drugs. *BMJ*, 325: 269-271, 2002.
- Garattini S., Liberati A. The risk of bias from omitted research. *Br Med J*, 321: 845-846, 2001.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P., Schünemann H.J., for the GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 336: 924-926, 2008a.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., Vist G.E., Falck-Ytter Y., Schünemann H.J.; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*, 336 (7651): 995-998, 2008b.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., Falck-Ytter Y., Vist G.E., Liberati A., Schünemann H.J.; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 336 (7652): 1049-1051, 2008c.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., Jaeschke R., Helfand M., Liberati A., Vist G.E., Schünemann H.J.; GRADE working group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*, 336 (7654): 1170-1173, 2008d.
- Jaeschke R., Guyatt H.G., Dellinger P., Schünemann H., Levy M.M., Kunz R., Norris S., Bion J. for the GRADE working group. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ*, 337: a744, 2008. doi: 10.1136/bmj.a744.
- McDonnell A., Wilson R. Evaluating and implementing new services. *BMJ*, 332: 109-112, 2006.

- Pater J.L., Browman G.P., Brouwers M.C., Nefsky M.F., Evans W.K., Cowan D.H. Funding new cancer drugs in Ontario: closing the loop in the practice guidelines development cycle. *JCO*, 19: 3392-3396, 2001.
- Progetto PartecipaSalute (Istituto Mario Negri, Centro Cochrane Italiano, Agenzia Zadig) e Sistema Nazionale Linee Guida (Istituto Superiore Sanità). Consensus conference TOS: documento definitivo. Disponibile su internet: <http://www.partecipasalute.it/cms/files/Documento-definitivo-consenso.pdf> (pdf, 249 Kb)
- Roberts T.G., Chabner B.A. Beyond fast track for drug approvals. *N Engl J Med*, 351: 501-505, 2004.
- Schünemann H.J., Jaeschke J., Cook D.J., Bria W.F., El-Solh A.A., Ernst A., Fahy B.F., Gould M.K., Horan K.L., Krishnan J.A., Manthous C.A., Maurer J.R., McNicholas W.T., Oxman A.D., Rubinfeld G., Turino G.M., Guyatt G., on behalf of the ATS Documents Development and Imp. An official ATS statement: Grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*, 174: 605-614, 2006.
- Schünemann H.J., Hill S., Kakad M., Vist G.E., Bellamy R., Stockman L., Fosen Wisløff T., Del Mar C., Hayden F., Uyeki T.M., Farrar J., Yazdanpanah Y., Zucker H., Beigel J., Chotpitayasunondh T., Tinh Hien T., Özbay B., Sugaya N., Oxman A.D. Transparent Development of the WHO Rapid Advice Guidelines. *PLoS Medicine*, 4 (5) e119: 786-793, 2007.
- Schünemann H.J., Oxman A.D., Brozek J., Glasziou P., Jaeschke R., Vist G.E., Williams J.W. Jr, Kunz R., Craig J., Montori V.M., Bossuyt P., Guyatt G.H.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*, 336 (7653): 1106-1110, 2008.
- Sinha G. Expensive Cancer Drugs With Modest Benefit Ignite Debate Over Solutions. *J Natl Cancer Inst*, 100: 1347-1349, 2008.
- Wood A.J.J. A proposal for radical changes in the drug-approval process. *N Engl J Med*, 355: 618-623, 2006.



# COLLANA DOSSIER

a cura dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale

1. Centrale a carbone "Rete 2": valutazione dei rischi. Bologna, 1990. (\*)
2. Igiene e medicina del lavoro: componente della assistenza sanitaria di base. Servizi di igiene e medicina del lavoro. (Traduzione di rapporti OMS). Bologna, 1990. (\*)
3. Il rumore nella ceramica: prevenzione e bonifica. Bologna, 1990. (\*)
4. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione. I edizione - 1990. Bologna, 1990. (\*)
5. Catalogo delle biblioteche SEDI - CID - CEDOC e Servizio documentazione e informazione dell'ISPEL. Bologna, 1990. (\*)
6. Lavoratori immigrati e attività dei servizi di medicina preventiva e igiene del lavoro. Bologna, 1991. (\*)
7. Radioattività naturale nelle abitazioni. Bologna, 1991. (\*)
8. Educazione alimentare e tutela del consumatore "Seminario regionale Bologna 1-2 marzo 1990". Bologna, 1991. (\*)
9. Guida alle banche dati per la prevenzione. Bologna, 1992.
10. Metodologia, strumenti e protocolli operativi del piano dipartimentale di prevenzione nel comparto rivestimenti superficiali e affini della provincia di Bologna. Bologna, 1992. (\*)
11. I Coordinamenti dei Servizi per l'Educazione sanitaria (CSES): funzioni, risorse e problemi. Sintesi di un'indagine svolta nell'ambito dei programmi di ricerca sanitaria finalizzata (1989 - 1990). Bologna, 1992. (\*)
12. Epi Info versione 5. Un programma di elaborazione testi, archiviazione dati e analisi statistica per praticare l'epidemiologia su personal computer. Programma (dischetto A). Manuale d'uso (dischetto B). Manuale introduttivo. Bologna, 1992. (\*)
13. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione in Emilia-Romagna. 2ª edizione. Bologna, 1992. (\*)
14. Amianto 1986-1993. Legislazione, rassegna bibliografica, studi italiani di mortalità, proposte operative. Bologna, 1993. (\*)
15. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1991. Bologna, 1993. (\*)

---

(\*) volumi disponibili presso l'Agenzia sanitaria e sociale regionale. Sono anche scaricabili dal sito [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_dossier/archivio\\_dossier\\_1.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/archivio_dossier_1.htm)

16. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica delle USL dell'Emilia-Romagna, 1991. Bologna, 1993. (\*)
17. Metodi analitici per lo studio delle matrici alimentari. Bologna, 1993. (\*)
18. Venti anni di cultura per la prevenzione. Bologna, 1994.
19. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1992. Bologna, 1994. (\*)
20. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1992. Bologna, 1994. (\*)
21. Atlante regionale degli infortuni sul lavoro. 1986-1991. 2 volumi. Bologna, 1994. (\*)
22. Atlante degli infortuni sul lavoro del distretto di Ravenna. 1989-1992. Ravenna, 1994. (\*)
23. 5a Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994. Bologna, 1994.
24. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1993. Bologna, 1995. (\*)
25. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1993. Bologna, 1995. (\*)
26. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna. Sintesi del triennio 1992-1994. Dati relativi al 1994. Bologna, 1996. (\*)
27. Lavoro e salute. Atti della 5a Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994. Bologna, 1996. (\*)
28. Gli scavi in sottterraneo. Analisi dei rischi e normativa in materia di sicurezza. Ravenna, 1996. (\*)
29. La radioattività ambientale nel nuovo assetto istituzionale. Convegno Nazionale AIRP. Ravenna, 1997. (\*)
30. Metodi microbiologici per lo studio delle matrici alimentari. Ravenna, 1997. (\*)
31. Valutazione della qualità dello screening del carcinoma della cervice uterina. Ravenna, 1997. (\*)
32. Valutazione della qualità dello screening mammografico del carcinoma della mammella. Ravenna, 1997. (\*)
33. Processi comunicativi negli screening del tumore del collo dell'utero e della mammella (parte generale). Proposta di linee guida. Ravenna, 1997. (\*)
34. EPI INFO versione 6. Ravenna, 1997. (\*)
35. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore del collo dell'utero. Vademecum per gli operatori di front-office. Ravenna, 1998.
36. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore della mammella. Vademecum per gli operatori di front-office. Ravenna, 1998. (\*)



37. Centri di Produzione Pasti. Guida per l'applicazione del sistema HACCP. Ravenna, 1998. (\*)
38. La comunicazione e l'educazione per la prevenzione dell'AIDS. Ravenna, 1998. (\*)
39. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1995-1997. Ravenna, 1998. (\*)
40. Progetti di educazione alla salute nelle Aziende sanitarie dell'Emilia Romagna. Catalogo 1995 - 1997. Ravenna, 1999. (\*)
41. Manuale di gestione e codifica delle cause di morte, Ravenna, 2000.
42. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1998-1999. Ravenna, 2000. (\*)
43. Comparto ceramiche: profilo dei rischi e interventi di prevenzione. Ravenna, 2000. (\*)
44. L'Osservatorio per le dermatiti professionali della provincia di Bologna. Ravenna, 2000. (\*)
45. SIDRIA Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente. Ravenna, 2000. (\*)
46. Neoplasie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2000.
47. Salute mentale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
48. Infortuni e sicurezza sul lavoro. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (\*)
49. Salute Donna. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2000.
50. Primo report semestrale sull'attività di monitoraggio sull'applicazione del D.Lgs 626/94 in Emilia-Romagna. Ravenna, 2000. (\*)
51. Alimentazione. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (\*)
52. Dipendenze patologiche. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
53. Anziani. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (\*)
54. La comunicazione con i cittadini per la salute. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (\*)
55. Infezioni ospedaliere. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (\*)
56. La promozione della salute nell'infanzia e nell'età evolutiva. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
57. Esclusione sociale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.

58. Incidenti stradali. Proposta di Patto per la sicurezza stradale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001.
59. Malattie respiratorie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna, 2001. (\*)
60. AGREE. Uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida cliniche. Bologna, 2002.
61. Prevalenza delle lesioni da decubito. Uno studio della Regione Emilia-Romagna. Bologna, 2002.
62. Assistenza ai pazienti con tubercolosi polmonare nati all'estero. Risultati di uno studio caso-controllo in Emilia-Romagna. Bologna, 2002.
63. Infezioni ospedaliere in ambito chirurgico. Studio multicentrico nelle strutture sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2002.
64. Indicazioni per l'uso appropriato della chirurgia della cataratta. Bologna, 2002. (\*)
65. Percezione della qualità e del risultato delle cure. Riflessione sugli approcci, i metodi e gli strumenti. Bologna, 2002. (\*)
66. Le Carte di controllo. Strumenti per il governo clinico. Bologna, 2002.
67. Catalogo dei periodici. Archivio storico 1970-2001. Bologna, 2002.
68. Thesaurus per la prevenzione. 2a edizione. Bologna, 2002. (\*)
69. Materiali documentari per l'educazione alla salute. Archivio storico 1970-2000. Bologna, 2002. (\*)
70. I Servizi socio-assistenziali come area di policy. Note per la programmazione sociale regionale. Bologna, 2002. (\*)
71. Farmaci antimicrobici in età pediatrica. Consumi in Emilia-Romagna. Bologna, 2002. (\*)
72. Linee guida per la chemiopprofilassi antibiotica in chirurgia. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2002. (\*)
73. Liste di attesa per la chirurgia della cataratta: elaborazione di uno score clinico di priorità. Bologna, 2002. (\*)
74. Diagnostica per immagini. Linee guida per la richiesta. Bologna, 2002. (\*)
75. FMEA-FMECA. Analisi dei modi di errore/guasto e dei loro effetti nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 1. Bologna, 2002. (\*)
76. Infezioni e lesioni da decubito nelle strutture di assistenza per anziani. Studio di prevalenza in tre Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (\*)
77. Linee guida per la gestione dei rifiuti prodotti nelle Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2003.
78. Fattibilità di un sistema di sorveglianza dell'antibioticoresistenza basato sui laboratori. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (\*)
79. Valutazione dell'appropriatezza delle indicazioni cliniche di utilizzo di MOC ed eco-color-Doppler e impatto sui tempi di attesa. Bologna, 2003. (\*)

80. Promozione dell'attività fisica e sportiva. Bologna, 2003. (\*)
81. Indicazioni all'utilizzo della tomografia ad emissione di positroni (FDG - PET) in oncologia. Bologna, 2003. (\*)
82. Applicazione del DLgs 626/94 in Emilia-Romagna. Report finale sull'attività di monitoraggio. Bologna, 2003. (\*)
83. Organizzazione aziendale della sicurezza e prevenzione. Guida per l'autovalutazione. Bologna, 2003.
84. I lavori di Francesca Repetto. Bologna, 2003. (\*)
85. Servizi sanitari e cittadini: segnali e messaggi. Bologna, 2003. (\*)
86. Il sistema di incident reporting nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 2. Bologna, 2003. (\*)
87. I Distretti nella Regione Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (\*)
88. Misurare la qualità: il questionario. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna, 2003. (\*)
89. Promozione della salute per i disturbi del comportamento alimentare. Bologna, 2004. (\*)
90. La gestione del paziente con tubercolosi: il punto di vista dei professionisti. Bologna, 2004. (\*)
91. Stent a rilascio di farmaco per gli interventi di angioplastica coronarica. Impatto clinico ed economico. Bologna, 2004. (\*)
92. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2003. Bologna, 2004. (\*)
93. Le liste di attesa dal punto di vista del cittadino. Bologna, 2004. (\*)
94. Raccomandazioni per la prevenzione delle lesioni da decubito. Bologna, 2004. (\*)
95. Prevenzione delle infezioni e delle lesioni da decubito. Azioni di miglioramento nelle strutture residenziali per anziani. Bologna, 2004. (\*)
96. Il lavoro a tempo parziale nel Sistema sanitario dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2004. (\*)
97. Il sistema qualità per l'accreditamento istituzionale in Emilia-Romagna. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna, 2004. (\*)
98. La tubercolosi in Emilia-Romagna. 1992-2002. Bologna, 2004. (\*)
99. La sorveglianza per la sicurezza alimentare in Emilia-Romagna nel 2002. Bologna, 2004. (\*)
100. Dinamiche del personale infermieristico in Emilia-Romagna. Permanenza in servizio e mobilità in uscita. Bologna, 2004. (\*)
101. Rapporto sulla specialistica ambulatoriale 2002 in Emilia-Romagna. Bologna, 2004. (\*)
102. Antibiotici sistemici in età pediatrica. Prescrizioni in Emilia-Romagna 2000-2002. Bologna, 2004. (\*)

103. Assistenza alle persone affette da disturbi dello spettro autistico. Bologna, 2004. (\*)
104. Sorveglianza e controllo delle infezioni ospedaliere in terapia intensiva. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2004. (\*)
105. SapereAscoltare. Il valore del dialogo con i cittadini. Bologna, 2005.
106. La sostenibilità del lavoro di cura. Famiglie e anziani non autosufficienti in Emilia-Romagna. Sintesi del progetto. Bologna, 2005. (\*)
107. Il bilancio di missione per il governo della sanità dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2005. (\*)
108. Contrastare gli effetti negativi sulla salute di disuguaglianze sociali, economiche o culturali. Premio Alessandro Martignani - III edizione. Catalogo. Bologna, 2005. (\*)
109. Rischio e sicurezza in sanità. Atti del convegno Bologna, 29 novembre 2004. Sussidi per la gestione del rischio 3. Bologna, 2005.
110. Domanda di cure domiciliare e donne migranti. Indagine sul fenomeno delle badanti in Emilia-Romagna. Bologna, 2005. (\*)
111. Le disuguaglianze in ambito sanitario. Quadro normativo ed esperienze europee. Bologna, 2005. (\*)
112. La tubercolosi in Emilia-Romagna. 2003. Bologna, 2005. (\*)
113. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna, 2005. (\*)
114. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2004. Bologna, 2005. (\*)
115. Proba Progetto Bambini e antibiotici. I determinanti della prescrizione nelle infezioni delle alte vie respiratorie. Bologna, 2005. (\*)
116. Audit delle misure di controllo delle infezioni post-operatorie in Emilia-Romagna. Bologna, 2005. (\*)
117. Dalla Pediatria di comunità all'Unità pediatrica di Distretto. Bologna, 2006. (\*)
118. Linee guida per l'accesso alle prestazioni di eco-color doppler: impatto sulle liste di attesa. Bologna, 2006. (\*)
119. Prescrizioni pediatriche di antibiotici sistemici nel 2003. Confronto in base alla tipologia di medico curante e medico prescrittore. Bologna, 2006. (\*)
120. Tecnologie informatizzate per la sicurezza nell'uso dei farmaci. Sussidi per la gestione del rischio 4. Bologna, 2006. (\*)
121. Tomografia computerizzata multistrato per la diagnostica della patologia coronarica. Revisione sistematica della letteratura. Bologna, 2006. (\*)
122. Tecnologie per la sicurezza nell'uso del sangue. Sussidi per la gestione del rischio 5. Bologna, 2006. (\*)
123. Epidemie di infezioni correlate all'assistenza sanitaria. Sorveglianza e controllo. Bologna, 2006. (\*)

124. Indicazioni per l'uso appropriato della FDG-PET in oncologia. Sintesi. Bologna, 2006. (\*)
125. Il clima organizzativo nelle Aziende sanitarie - ICONAS. Cittadini, Comunità e Servizio sanitario regionale. Metodi e strumenti. Bologna, 2006. (\*)
126. Neuropsichiatria infantile e Pediatria. Il progetto regionale per i primi anni di vita. Bologna, 2006. (\*)
127. La qualità percepita in Emilia-Romagna. Strategie, metodi e strumenti per la valutazione dei servizi. Bologna, 2006. (\*)
128. La guida DISCERNere. Valutare la qualità dell'informazione in ambito sanitario. Bologna, 2006. (\*)
129. Qualità in genetica per una genetica di qualità. Atti del convegno Ferrara, 15 settembre 2005. Bologna, 2006. (\*)
130. La root cause analysis per l'analisi del rischio nelle strutture sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 6. Bologna, 2006.
131. La nascita pre-termine in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna, 2006. (\*)
132. Atlante dell'appropriatezza organizzativa. I ricoveri ospedalieri in Emilia-Romagna. Bologna, 2006.
133. Reprocessing degli endoscopi. Indicazioni operative. Bologna, 2006. (\*)
134. Reprocessing degli endoscopi. Eliminazione dei prodotti di scarto. Bologna, 2006. (\*)
135. Sistemi di identificazione automatica. Applicazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 7. Bologna, 2006. (\*)
136. Uso degli antimicrobici negli animali da produzione. Limiti delle ricette veterinarie per attività di farmacovigilanza. Bologna, 2006. (\*)
137. Il profilo assistenziale del neonato sano. Bologna, 2006. (\*)
138. Sana o salva? Adesione e non adesione ai programmi di screening femminili in Emilia-Romagna. Bologna, 2006. (\*)
139. La cooperazione internazionale negli Enti locali e nelle Aziende sanitarie. Premio Alessandro Martignani - IV edizione. Catalogo. Bologna, 2006. (\*)
140. Sistema regionale dell'Emilia-Romagna per la sorveglianza dell'antibioticoresistenza. 2003-2005. Bologna, 2006. (\*)
141. Accreditamento e governo clinico. Esperienze a confronto. Atti del convegno Reggio Emilia, 15 febbraio 2006. Bologna, 2007. (\*)
142. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2005. Bologna, 2007. (\*)
143. Progetto LaSER. Lotta alla sepsi in Emilia-Romagna. Razionale, obiettivi, metodi e strumenti. Bologna, 2007. (\*)
144. La ricerca nelle Aziende del Servizio sanitario dell'Emilia-Romagna. Risultati del primo censimento. Bologna, 2007. (\*)

145. Disuguaglianze in cifre. Potenzialità delle banche dati sanitarie. Bologna, 2007. (\*)
146. Gestione del rischio in Emilia-Romagna 1999-2007. Sussidi per la gestione del rischio 8. Bologna, 2007. (\*)
147. Accesso per priorità in chirurgia ortopedica. Elaborazione e validazione di uno strumento. Bologna, 2007. (\*)
148. I Bilanci di missione 2005 delle Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2007. (\*)
149. E-learning in sanità. Bologna, 2007. (\*)
150. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2002-2006. Bologna, 2007. (\*)
151. "Devo aspettare qui?" Studio etnografico delle traiettorie di accesso ai servizi sanitari a Bologna. Bologna, 2007. (\*)
152. L'abbandono nei Corsi di laurea in infermieristica in Emilia-Romagna: una non scelta? Bologna, 2007. (\*)
153. Faringotonsillite in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna, 2007. (\*)
154. Otite media acuta in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna, 2007. (\*)
155. La formazione e la comunicazione nell'assistenza allo stroke. Bologna, 2007. (\*)
156. Atlante della mortalità in Emilia-Romagna 1998-2004. Bologna, 2007. (\*)
157. FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato. Bologna, 2007. (\*)
158. Mediare i conflitti in sanità. L'approccio dell'Emilia-Romagna. Sussidi per la gestione del rischio 9. Bologna, 2007. (\*)
159. L'audit per il controllo degli operatori del settore alimentare. Indicazioni per l'uso in Emilia-Romagna. Bologna, 2007. (\*)
160. Politiche e piani d'azione per la salute mentale dell'infanzia e dell'adolescenza. Bologna, 2007. (\*)
161. Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2006. Bologna, 2008. (\*)
162. Tomografia computerizzata multistrato per la diagnostica della patologia coronarica. Revisione sistematica della letteratura e indicazioni d'uso appropriato. Bologna, 2008. (\*)
163. Le Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Una lettura di sintesi dei Bilanci di missione 2005 e 2006. Bologna, 2008. (\*)
164. La rappresentazione del capitale intellettuale nelle organizzazioni sanitarie. Bologna, 2008. (\*)
165. L'accreditamento istituzionale in Emilia-Romagna. Studio pilota sull'impatto del processo di accreditamento presso l'Azienda USL di Ferrara. Bologna, 2008. (\*)
166. Assistenza all'ictus. Modelli organizzativi regionali. Bologna, 2008. (\*)
167. La chirurgia robotica: il robot da Vinci. ORientamenti 1. Bologna, 2008. (\*)

168. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2007. Bologna, 2008. (\*)
169. Le opinioni dei professionisti della sanità sulla formazione continua. Bologna, 2008. (\*)
170. Per un Osservatorio nazionale sulla qualità dell'Educazione continua in medicina. Bologna, 2008. (\*)
171. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2007. Bologna, 2008. (\*)
172. La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici. Bologna, 2009. (\*)

