



**UNIKLINIK
KÖLN**



PD Dr. med. Nicole Skoetz

Ist GRADE die Lösung?



Interessenkonflikte



GRADE TIME-TO-EVENT PROJECT GROUP

Die hier dargestellten Inhalte sind meine persönlichen Ansichten und nicht die obiger Organisationen



Ist GRADE die Lösung?





GRADE die Lösung... im Spiel ohne Grenzen?

- Betroffene fair und angemessen über Vor- und Nachteile von Interventionen zu informieren
- Nicht für jede Entscheidung oder Zielgruppe gibt es passende Daten:
 - Kinder
 - Hochbetagte
 - Bei Begleiterkrankungen
- Daten aus anderem Kulturkreis, Grenzen der Übertragbarkeit

<https://www.iqwig.de/de/veranstaltungen.2950.html>



GRADE die Lösung... im Spiel ohne Grenzen?

- Zusatznutzen von Arzneimitteln für Kinder muss nicht mehr mit eigenen Studien belegt werden, wenn diese bereits für Erwachsene zugelassen sind

<https://www.iqwig.de/de/veranstaltungen.2950.html>



Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

GRADE



GRADEpro GDT (gradepro.org)

GRADEpro GDT

HOME GRADEpro GDT OVERVIEW GUIDELINE RESOURCES CALENDAR OF EVENTS GRADE HANDBOOK CONTACT SUPPORT

LOG IN

GRADE's software for Summary of Findings tables, Health Technology Assessment and Guidelines

LOG IN / SIGN UP



UNIKLINIK
KÖLN

GRADE

Endpunkte
priorisieren

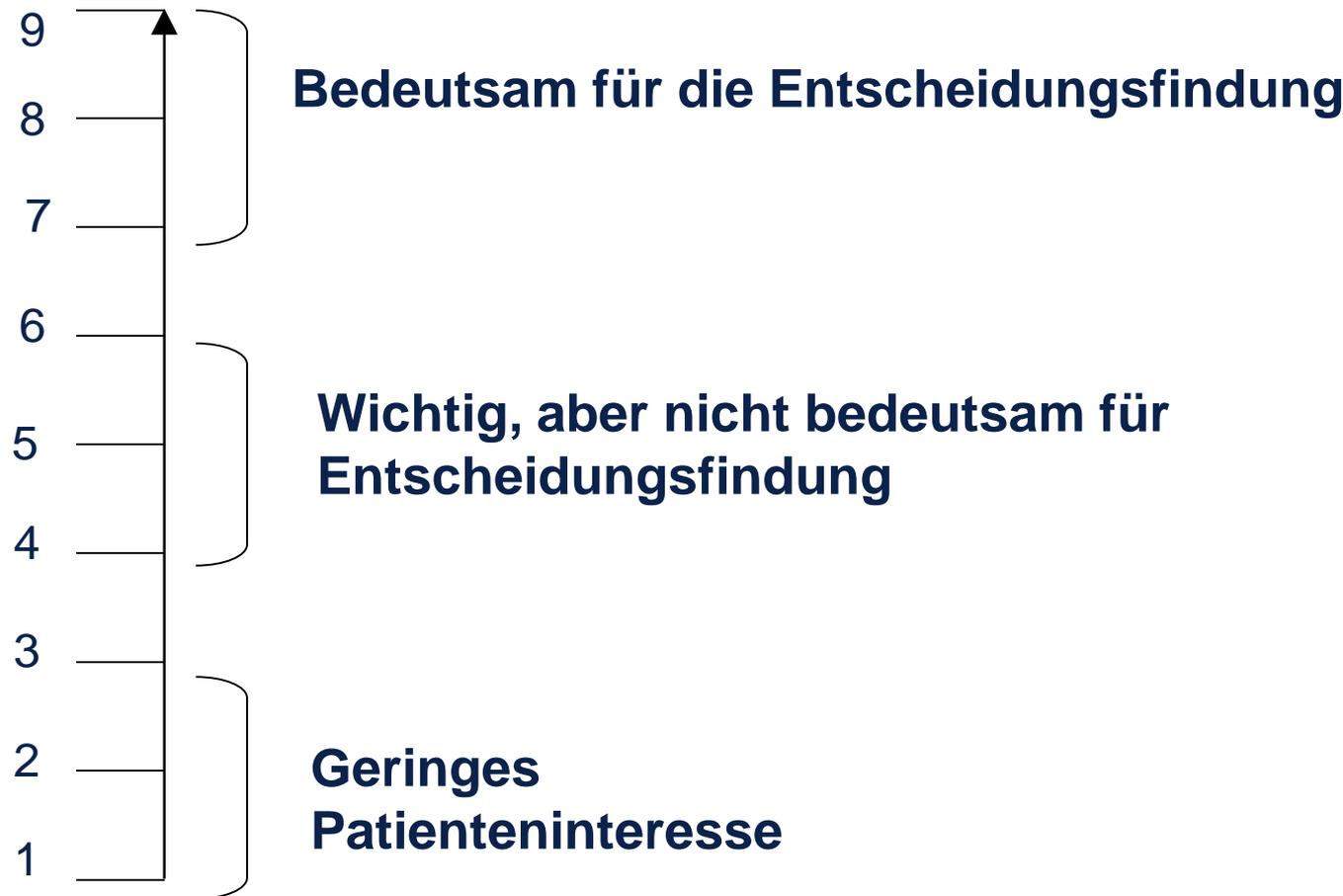


Endpunkte für PICO Frage priorisieren

Mortalität
Spätschäden
Hospitalisierung
Lebensqualität
Nebenwirkungen
Schmerzen
Laborwerte
Krankheitsverlauf



Wichtigkeit des Endpunktes

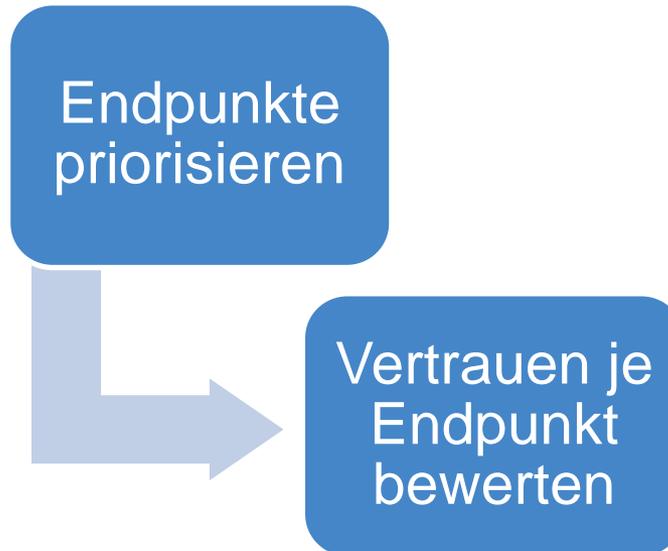




Endpunkt	„Critical“ unbedingt wichtig für Entscheidung			„Important“ wichtig für Entscheidung			„Not important“ geringe Bedeutung		
	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Mortalität	X								
Lebensqualität		X							
Neben- wirkungen			X						
Krankheits- ansprechen					X				
Tumormarker								X	
...									



GRADE





Ziel der Bewertung des Vertrauens in Evidenz

- Starkes Vertrauen in Ergebnisse
 - Keine weiteren Studien notwendig
 - Wohlergehen der Patienten
 - Einsparung von Kosten
- Niedriges Vertrauen in Ergebnisse
 - Weitere klinische Studien notwendig



GRADE: Vertrauensbewertung der Evidenz

Hohes Vertrauen



Moderates Vertrauen



Niedriges Vertrauen



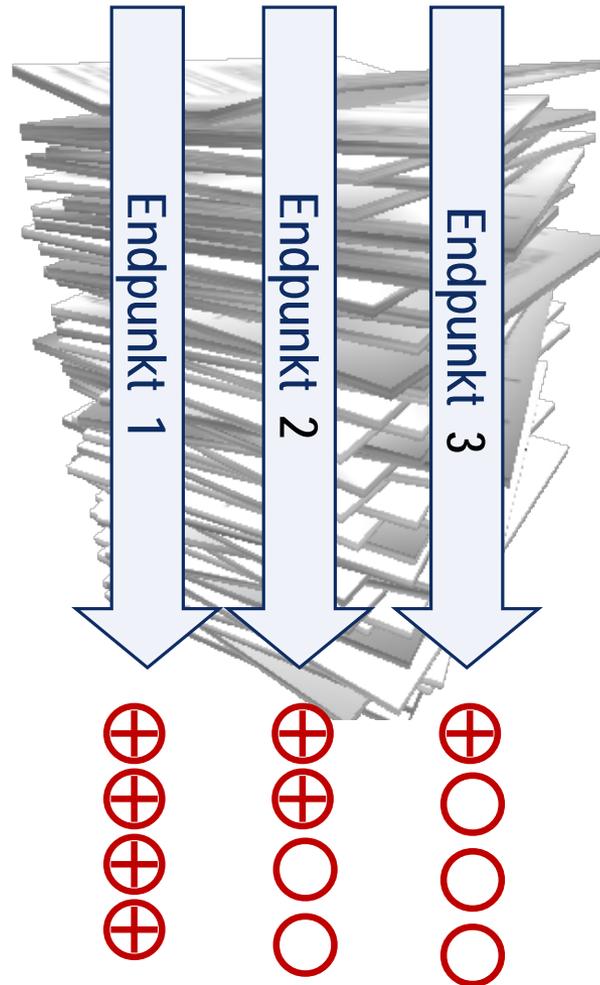
Sehr niedriges Vertrauen



Balshem et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011; 64(4): 401-406.



GRADE: Bewertung je Endpunkt





Evidenzlevel

Level	Therapie
1a	Systematische Übersichtsarbeit
1b	Randomisiert kontrollierte Studie
2	Kohortenstudie
3	Fall-Kontroll-Studie
4	Fall-Serie
5	Expertenmeinung

Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence



Evidenzlevel



Level	Therapie
1a	Systematische Übersichtsarbeiten
1b	Randomisierte kontrollierte Studie
2	Kohortenstudie
3	Fall-Kontrollstudie
4	Fallberichten
5	Expertenmeinung

Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence



GRADE-Bewertung des Vertrauens

<i>Vertrauen</i>		<i>Studiendesign</i>
Hoch	⊕⊕⊕⊕	Randomisierte Studie
Moderat	⊕⊕⊕○	
Niedrig	⊕⊕○○	Beobachtungsstudie
Sehr niedrig	⊕○○○	

Balshem et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011; 64(4): 401-406.



Vertrauen in Evidenz herabstufen

- 5 Kriterien
 - Je Kriterium bis zu 2 Punkte herabstufen
 - Transparent dokumentieren

Balshem et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011; 64(4): 401-406.



1. Mängel in Studienmethodik (Risk of Bias)

- Keine adäquate Randomisierung
- Keine Verblindung
- Keine Intention-to-treat Analyse
- Selektiver Ergebnisbericht
- ...

Guyatt et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol 2011;64(4): 407-415.



2. Heterogenität

- Klinisch
 - Patienten
 - Interventionen
 - Endpunktdefinitionen
- Statistisch

Guyatt et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. J Clin Epidemiol 2011; 64(12): 1294-1302.



3. Indirekte Evidenz

- Patienten
 - Kinder vs. Erwachsene
- Interventionen
 - Dosierung
- Endpunkte
 - Patientenrelevant vs. Surrogatparameter
- Indirekte Vergleiche

Guyatt et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. J Clin Epidemiol 2011; 64(12): 1303-1310.



Ist GRADE die Lösung?

- Zusatznutzen von Arzneimitteln für Kinder muss nicht mehr mit eigenen Studien belegt werden, wenn bereits für Erwachsene zugelassen
- Schwerwiegende (-1) oder sehr schwerwiegende (-2) Hinweise für indirekte Evidenz?

<https://www.iqwig.de/de/veranstaltungen.2950.html>



4. Fehlende Präzision

- Wenig Ereignisse
- Klinisch nicht bedeutsam

Guyatt et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. J Clin Epidemiol 2011; 64(12): 1283-1293.



5. Publikationsbias

- Alle durchgeführten Studien zu der Fragestellung veröffentlicht?
 - Statistische Methoden anwenden
 - Studienregister durchsuchen
 - Kongresspublikationen einbeziehen

Guyatt et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. J Clin Epidemiol 2011;64(12): 1277-1282.



Vertrauensbewertung heraufstufen

- Wenn vorab nicht herabgestuft wurde
 - Großer Effekt
 - Dosis-Wirkungs-Beziehung
 - Residuelles Confounding

Guyatt et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011; 64(12): 1311-1316.



Zusammenfassung GRADE Evidenzbewertung

- Randomisierte Studie ⊕⊕⊕⊕
- Beobachtungsstudie ⊕⊕○○
- Vertrauen in Evidenz herabstufen
 - Risk of Bias
 - Heterogenität
 - Indirekte Evidenz
 - Fehlende Präzision
 - Publikationsbias
- Vertrauen in Evidenz heraufstufen
 - Großer Effekt
 - Dosis-Wirkungs-Beziehung
 - Residuelles Confounding



Zusammenfassung GRADE Evidenzbewertung

- Transparente Beurteilung des Vertrauens in die Evidenz **je Endpunkt**

Hoch



Moderat



Niedrig



Sehr niedrig





Ist GRADE die Lösung?

- Zusatznutzen von Arzneimitteln für Kinder muss nicht mehr mit eigenen Studien belegt werden, wenn bereits für Erwachsene zugelassen
- Schwerwiegende (-1) oder sehr schwerwiegende (-2) Hinweise für indirekte Evidenz

Niedrig



Sehr niedrig



<https://www.iqwig.de/de/veranstaltungen.2950.html>



Vertrauen in den Evidenzkörper

Hoch ⊕⊕⊕⊕

- weitere Forschung ändert unser Vertrauen in Effektschätzer wahrscheinlich nicht

Moderat ⊕⊕⊕○

- weitere Forschung hat wahrscheinlich wichtigen Einfluss auf Vertrauen in Effektschätzer und könnte Einschätzung verändern

Niedrig ⊕⊕○○

- weitere Forschung hat sehr wahrscheinlich wichtigen Einfluss auf Vertrauen in Effektschätzer und verändert die Einschätzung wahrscheinlich

Sehr niedrig ⊕○○○

- jeder Effektschätzer ist sehr unsicher.



GRADE die Lösung... im Spiel ohne Grenzen?

- Betroffene fair und angemessen über Vor- und Nachteile von Interventionen informieren

<https://www.iqwig.de/de/veranstaltungen.2950.html>



GRADEpro GDT (gradepro.org)

GRADEpro GDT

HOME GRADEpro GDT OVERVIEW GUIDELINE RESOURCES CALENDAR OF EVENTS GRADE HANDBOOK CONTACT SUPPORT

LOG IN

GRADE's software for Summary of Findings tables, Health Technology Assessment and Guidelines

LOG IN / SIGN UP



Evidenzprofil

No of studies	Study design	Certainty assessment					Summary of findings				
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Certainty
									Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
On study mortality											
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^c	none	123/1418 (8.7%)	119/1421 (8.4%)	RR 1.02 (0.81 to 1.30)	2 more per 1,000 (from 16 fewer to 25 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
							5.0%	1 more per 1,000 (from 9 fewer to 15 more)			
							15.0%	3 more per 1,000 (from 28 fewer to 45 more)			
Infection grade III/IV											
3	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	not serious	none	392/707 (55.4%)	381/721 (52.8%)	RR 1.05 (0.96 to 1.15)	26 more per 1,000 (from 21 fewer to 79 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Diarrhea grade III/IV											
2	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	very serious ^d	none	22/169 (13.0%)	10/168 (6.0%)	RR 2.19 (1.07 to 4.47)	71 more per 1,000 (from 4 more to 207 more)	⊕○○○ VERY LOW
Nausea/vomiting grade III/IV											
2	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	very serious ^d	none	19/169 (11.2%)	13/168 (7.7%)	RR 1.46 (0.75 to 2.85)	36 more per 1,000 (from 19 fewer to 143 more)	⊕○○○ VERY LOW
Cardiac toxicity grade III/IV											
3	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	very serious ^d	none	12/707 (1.7%)	27/721 (3.7%)	RR 0.46 (0.24 to 0.90)	20 fewer per 1,000 (from 4 fewer to 28 fewer)	⊕○○○ VERY LOW
							1.0%	5 fewer per 1,000 (from 1 fewer to 8 fewer)			
							5.0%	27 fewer per 1,000 (from 5 fewer to 38 fewer)			



Evidenzprofil

No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
On study mortality						
5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^c	none



Evidenzprofil

Summary of findings				
No of patients		Effect		Certainty
ATRA in addition to chemotherapy	Chemotherapy only	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
123/1418 (8.7%)	119/1421 (8.4%)	RR 1.02 (0.81 to 1.30)	2 more per 1,000 (from 16 fewer to 25 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
	5.0%		1 more per 1,000 (from 9 fewer to 15 more)	
	15.0%		3 more per 1,000 (from 28 fewer to 45 more)	



Interaktive Summary of Findings Tabelle

Should ATRA in addition to chemotherapy vs. chemotherapy only be used for addition to chemotherapy for adults with acute myeloid leukaemia (AML) (non-acute promyelocytic leukaemia)

Plain language statements Absolute effect Relative effect Visual overview

Outcomes

Plain language statements

Absolute Effect
Without ATRA in addition to chemotherapy
With ATRA in addition to chemotherapy

- ▶ **Mortality (instead of overall survival)** Follow-up: 24 months
- ▶ **Mortality, relapse and progressess (instead of disease- or relpase-free survival)** Follow-up: 0
- ▶ **On study mortality** Follow-up: 0 undefined
- ▶ **Infection grade III/IV** Follow-up: 0
- ▶ **Diarrhea grade III/IV** Follow-up: 0 undefined
- ▶ **Nausea/vomiting grade III/IV** Follow-up: 0 undefined
- ▶ **Cardiac toxicity grade III/IV** Follow-up: 0 undefined



Interaktive Summary of Findings Tabelle

▶ Mortality (instead of overall survival) Follow-up: 24 months	
▶ Mortality, relapse and progressess (instead of disease- or relapse-free survival) Follow-up: 0	
<p>▼ On study mortality Follow-up: 0 undefined</p> <p><input type="radio"/> Study population <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> High</p>	<p><i>Empty summary</i></p>
<p>150 per 1000 153 per 1000</p> <p>Difference: 3 more per 1000 patients (95% CI: 28 fewer to 45 more per 1000 patients) Based on data from 2839 patients in 5 studies</p>	
▶ Infection grade III/IV Follow-up: 0	
▶ Diarrhea grade III/IV Follow-up: 0 undefined	
▶ Nausea/vomiting grade III/IV Follow-up: 0 undefined	

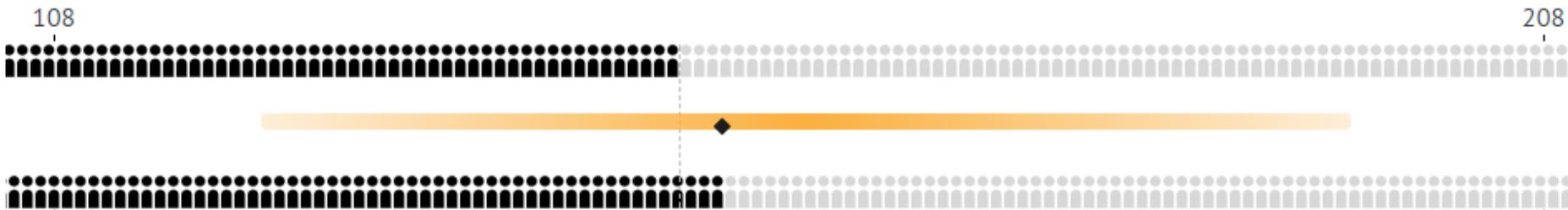


Interaktive Summary of Findings Tabelle

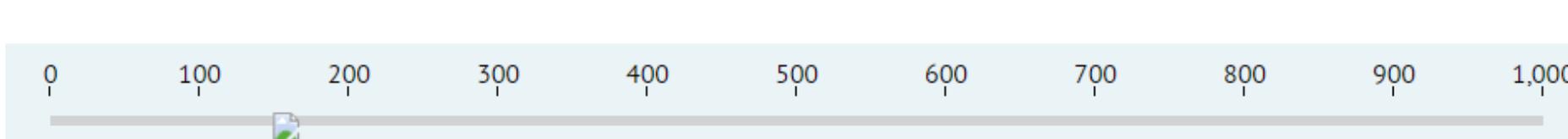


This range is called 95% confidence interval.

WITHOUT ATRA in addition to chemotherapy: 150 out of 1000 patients will develop an outcome

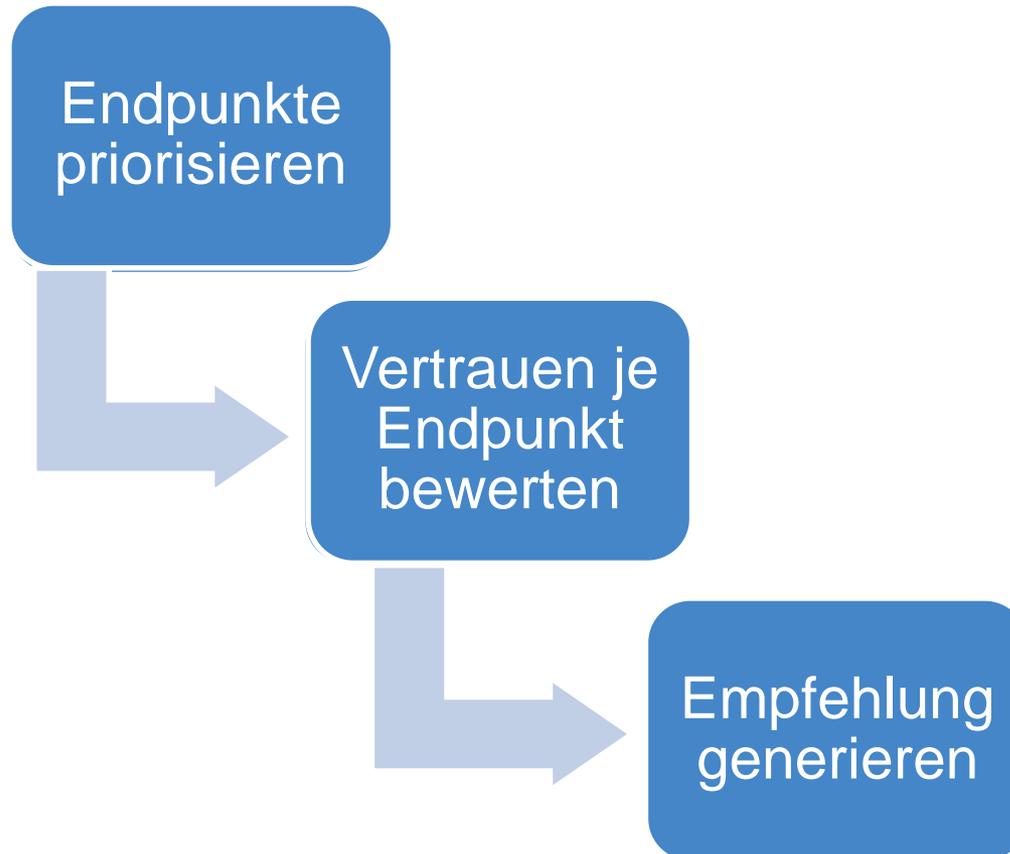


WITH ATRA in addition to chemotherapy: 153 out of 1000 patients will develop an outcome





GRADE





GRADE Empfehlung

- Evidence-to-decision Framework
- Transparentes Vorgehen
- Erlaubt strukturierte Diskussion

- Starke oder schwache Empfehlung (dafür oder dagegen)



Faktoren, die Stärke der Empfehlung beeinflussen

- Vertrauen in die Evidenz
- Nutzen/Schaden
- Werte und Präferenzen der Zielpopulation
- Kosten/Ressourcen
- Akzeptanz
- Machbarkeit
- ...



Ist GRADE evaluiert?

- Langendam, M., et al. (2016). **"Improving GRADE evidence tables part 2: a systematic survey of explanatory notes shows more guidance is needed."** J Clin Epidemiol 74: 19-27.
- 132 Reviews, 10 Leitlinien (1291 Erklärungen) untersucht:
- Insbesondere für Baseline Risiko fehlen Beschreibungen
- Herabstufen für indirekte Evidenz zu 79% beschrieben



Ist GRADE evaluiert?

- Kumar, A., et al. (2016). "**GRADE guidelines system is reproducible when instructions are clearly operationalized even among the guidelines panel members with limited experience with GRADE.**" J Clin Epidemiol 75: 115-118.
- 18 Panel Mitglieder mit wenige GRADE Erfahrung 1 h Schulung
- Interrater Übereinstimmung kappa = 0,68 für Qualität der Evidenz
- Kappa = 0,74 für oder gegen Intervention
- Kappa = 0,44 für Werte und Präferenzen der Patienten
- Kappa = 0,39 für Stärke der Empfehlung



Ist GRADE evaluiert?

- Carrasco-Labra, A., et al. (2016). "Improving GRADE evidence tables part 1: a randomized trial shows improved understanding of content in summary of findings tables with a new format." J Clin Epidemiol 74: 7-18.
- 250 Teilnehmer, randomisiert zu 2 verschiedenen SOF Darstellungsformen: Korrekte Interpretation, Präferenz der Darstellung
- Korrekte Interpretation: Risiko Differenz und Vertrauen in die Evidenz favorisierten das neue Format (63%)



Weiterentwicklungen

- Schunemann, H. J., et al. (2017). "**GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT.**" J Clin Epidemiol **81**: 101-110.



Weitere Forschung: GRADE Projektgruppen

Derzeit 24 Projektgruppen, weitere in Vorbereitung, z.B.:

- Prognosis
- GRADE-CERQual
- Diagnosis
- Network meta-analysis
- Public health
- Rare diseases
- Time to event
- ...



Ist GRADE die Lösung?

- Transparentes Vorgehen
- Endpunkte vorab priorisiert – idealerweise mit Betroffenen
- Evidenz je Endpunkt bewertet
- Anwenderfreundliche Darstellung

- Empfehlung transparent erstellt
 - Vertrauen in die Evidenz
 - Nutzen-Schaden-Abwägung
 - Patienteninteresse
 - Ressourcen
 - ...



**UNIKLINIK
KÖLN**

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!