

# Marc GRADE de l'evidència a la decisió (EtD): un enfocament sistemàtic i transparent per prendre decisions sanitàries ben informades. 1: Introducció\*

Pablo Alonso-Coello<sup>1,2</sup>, Holger J. Schünemann<sup>2,3</sup>, Jenny Moberg<sup>4</sup>, Romina Brignardello-Petersen<sup>2,5</sup>, Elie A. Akl<sup>2,6</sup>, Marina Davoli<sup>7</sup>, Shaun Treweek<sup>8</sup>, Reem A. Mustafa<sup>2,9</sup>, Gabriel Rada<sup>10,11,12</sup>, Sarah Rosenbaum<sup>4</sup>, Angela Morelli<sup>4</sup>, Gordon H. Guyatt<sup>2,3</sup>, Andrew D. Oxman<sup>4</sup> i el GRADE Working Group\*\*

<sup>1</sup>Centre Cochrane Iberoamericà. CIBERESP-IIB Sant Pau. Barcelona. Espanya; <sup>2</sup>Departament d'Epidemiologia Clínica i Bioestadística. McMaster University. Hamilton. Canadà; <sup>3</sup>Departament de Medicina. McMaster University. Hamilton. Canadà; <sup>4</sup>Norwegian Institute of Public Health. Oslo. Noruega; <sup>5</sup>Unitat d'Odontologia Basada en l'Evidència. Facultat d'Odontologia. Universidad de Chile. Santiago. Xile; <sup>6</sup>Departament de Medicina Interna. Unitat d'Epidemiologia Clínica. American University of Beirut Medical Center. Beirut. Líban; <sup>7</sup>Departament d'Epidemiologia. Lazio Regional Health Service. Roma. Itàlia; <sup>8</sup>Unitat de Recerca de Serveis de Salut. University of Aberdeen. Aberdeen. Regne Unit; <sup>9</sup>Departament de Medicina. University of Missouri-Kansas City. Kansas City. Missouri. EUA; <sup>10</sup>Programa de Salut Basada en l'Evidència. Facultat de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Xile; <sup>11</sup>Departament de Medicina Interna. Facultat de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Xile; <sup>12</sup>Epistemonikos Foundation. Santiago. Xile.

## Introducció

Prendre decisions sanitàries és complex. Els processos per prendre decisions i els factors (criteris) que els responsables que les prenen han de tenir en compte varien segons el tipus de decisió, incloses les recomanacions clíniques, les decisions de cobertura sanitària i les decisions o recomanacions sobre el sistema sanitari o sobre salut pública<sup>1-4</sup>. No obstant això, alguns criteris són rellevants per a totes aquestes decisions, com ara els efectes que es preveuen de les opcions que es tenen en compte, la certesa (qualitat o confiança) de l'evidència d'aquests efectes (també anomenada confiança en les estimacions de l'efecte) i els costos i la viabilitat de les opcions. Els qui prenen les decisions, basant-se en la millor evidència disponible, han de jutjar cada factor rellevant.

Els processos que segueixen els qui prenen les decisions, els criteris que tenen en compte i l'evidència en la qual es basen per fer els seus judicis de vegades no estan clars<sup>5-8</sup>. Poden ometre criteris importants, donar-los un pes indegut o no fer servir la millor evidència disponible. Els sistemes transparents i sistemàtics per prendre decisions poden ajudar a garantir que es tinguin en compte tots els criteris importants i que les decisions es basin en la millor evidència disponible.

Els metges depenen de les guies de pràctica clínica. Les guies desenvolupades amb rigor resumeixen la recerca rellevant que hi ha disponible i faciliten el pas de l'evidència a les recomanacions per a la pràctica clínica<sup>9</sup>. No obstant això, la qualitat de les guies sovint és insuficient<sup>10,11</sup>.

Si les guies no s'elaboren d'una manera sistemàtica i transparent, els metges no sabran si confiar-hi o no sabran analitzar les discrepàncies quan es trobin amb recomanacions conflictives<sup>12</sup>.

El grup de treball GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) ha elaborat i millorat prèviament un sistema per avaluar la certesa de l'evidència dels efectes i la força de les recomanacions<sup>13-15</sup>. Més de 100 institucions de tot el món com ara l'Organització Mundial de la Salut, la Col·laboració Cochrane i el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) usen ara, o han adoptat, els principis del sistema GRADE. El grup de treball GRADE ha desenvolupat recentment, a través del projecte DECIDE (*Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence*) (<http://www.decide-collaboration.eu>)<sup>16</sup> i finançat per la Unió Europea, els marcs de l'evidència a la decisió (EtD, sigla de l'anglès *Evidence to Decision*) per donar suport al procés de transició de l'evidència a la decisió. Hem desenvolupat els marcs EtD per formular recomanacions clíniques, prendre decisions de cobertura i recomanacions i decisions sobre el sistema sanitari o sobre salut pública. Els marcs es creen sobre la base del sistema GRADE per avaluar la força de les recomanacions<sup>17-19</sup>.

El desenvolupament dels marcs EtD s'ha realitzat mitjançant un procés iteratiu que es descriu en el protocol del projecte<sup>16</sup>. El punt de partida per crear els marcs EtD va ser

Correspondència: Dr. Pablo Alonso-Coello  
Centre Cochrane Iberoamericà  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
C/ Sant Antoni M. Claret, 167  
08025 Barcelona  
Tel. 935 537 832  
Fax 935 537 809  
Adreça electrònica: palonso@santpau.cat

el mètode del grup de treball GRADE per passar de l'evidència a les recomanacions clíniques<sup>17-19</sup>. Els marcs s'han desenvolupat d'una forma iterativa mitjançant la revisió de la literatura rellevant<sup>1-4</sup>, pluja d'idees, retroalimentació dels grups d'interès<sup>20</sup>, aplicació dels marcs EtD a una sèrie de recomanacions i decisions, i proves amb els usuaris. S'ha realitzat un esforç per aconseguir consistència entre els marcs EtD per als diferents tipus de decisions, però a causa de les diferències quant a la seva naturalesa existeixen també diferències entre els marcs. [L'Annex 1 en línia](#) conté un glossari amb els termes emprats en els marcs EtD, com ara: la certesa de l'evidència, les decisions, les recomanacions i la força de les recomanacions.

Aquesta sèrie de dos articles (el segon es publicarà en el proper número d'*Annals de Medicina*, vol. 100, núm. 4) que descriuen els marcs EtD va dirigida a les persones que elaboren guies i als que en són usuaris. Aquest primer article presenta els marcs: descriu el seu objectiu, desenvolupament i estructura. A més, també descriu com les diferents organitzacions poden adaptar els marcs als seus propis contextos i processos de presa de decisions. El segon article presenta el marc per a les recomanacions clíniques<sup>21</sup>.

### Conceptes bàsics

- Els metges i els qui elaboren les guies i les polítiques sanitàries de vegades passen per alt criteris importants, els donen un pes indegut o no usen la millor evidència disponible per basar els seus judicis.
- Els sistemes explícits i transparents per prendre decisions poden ajudar a garantir que es tinguin en compte tots els criteris importants i que les decisions estiguin basades en la millor evidència disponible.
- L'objectiu dels marcs EtD és ajudar els panels (grup d'experts) a fer servir l'evidència d'una manera estructurada i transparent per basar les decisions en el context de les recomanacions clíniques, decisions de cobertura sanitària, i recomanacions i decisions sobre el sistema sanitari o sobre salut pública.
- Els marcs EtD tenen una estructura comuna: formulació d'una pregunta, avaluació de l'evidència i conclusions. No obstant això, hi ha diferències entre els marcs per a cada tipus de decisió.
- Els marcs EtD informen els usuaris sobre els judicis que s'han fet i l'evidència sobre la qual es fonamenten, d'aquesta manera doten de transparència la base per a les decisions dels qui les han de prendre.
- Els marcs EtD també faciliten la disseminació de les recomanacions i permeten als qui prenen les decisions d'altres àmbits adoptar recomanacions o decisions o adaptar-les al seu context.

### Objectiu dels marcs

L'objectiu principal dels marcs EtD és ajudar els panels a utilitzar l'evidència d'una manera estructurada i transparent per informar les decisions en el context de les decisions clíniques, les decisions de cobertura sanitària, i les recomanacions i decisions sobre el sistema sanitari o sobre salut pública.

Els marcs EtD:

- Faciliten l'adaptació de les recomanacions i decisions a contextos específics.
- Informen els panels sobre els avantatges i desavantatges relacionats amb les intervencions i les opcions que cal tenir en compte.
- Garanteixen que els panels tinguin en compte els criteris importants per prendre una decisió.
- Proporcionen als panels un resum de la millor evidència disponible en els quals basar els seus judicis sobre cada criteri.
- Ajuden els panels a organitzar el debat i identificar les raons de les discrepàncies, i aconseguir així que el fonament i els processos per prendre les decisions siguin estructurats i transparents.

Els marcs EtD ajuden els usuaris de les recomanacions:

- Permetent-los entendre els judicis que han fet els panels i l'evidència que els serveix de fonament.
- Ajudant-los a decidir si es pot i s'ha d'implementar una recomanació en el seu propi context.

### Estructura dels marcs

Els marcs EtD inclouen tres seccions principals que reflecteixen els passos fonamentals per passar de l'evidència a la decisió: formulació de la pregunta, avaluació de l'evidència i conclusions. En aquest article il·lustrem l'ús d'un marc EtD aplicat a una recomanació sobre l'ús d'un fàrmac nou (la bedaquilina) per al tractament de la tuberculosi multiresistent (MDR-TB, sigles en anglès) (Taula 1, [Annex 2 en línia](#))<sup>22</sup>. Hem fet servir com a exemple una versió adaptada d'una recomanació de l'OMS.

### Formulació de la pregunta

El primer pas de la transició de l'evidència a la recomanació o decisió és formular una pregunta de manera clara. La secció de la pregunta d'un marc EtD inclou detalls de la pregunta seguint el format PICO (problema, intervenció, comparació, *outcome* [s'usa la paraula anglesa, en català, "resultat o desenllaç"])<sup>23</sup>, la perspectiva des de la qual es consideren les opcions per abordar la pregunta, subgrups rellevants, antecedents clau per entendre la pregunta i per què es necessita una recomanació o decisió. A l'escenari de la Taula 1, el panel va formular la següent pregunta: "Cal afegir bedaquilina a un règim terapèutic estàndard segons les recomanacions de l'OMS en pacients amb tuberculosi multiresistent (MDR-TB)?" El panel va especificar els detalls de la pregunta: població, intervenció, comparació i els resultats (*outcomes*), PICO<sup>23</sup>, i el context (clíniques d'MDR-TB a escala mundial) (Taula 2). El panel va adoptar la perspectiva del sistema sanitari en aquest exemple, una adaptació d'una recomanació de l'OMS<sup>22</sup>, i va tenir en compte els costos (i l'estalvi) per al sistema sanitari i els desenllaços que poden no afectar directament els pacients en tractament.

TAULA 1. Exemple per a l'aplicació d'un marc EtD

### L'ús de la bedaquilina per al tractament de la tuberculosi multiresistent:

“L'OMS estima que anualment hi ha fins a mig milió de casos nous de tuberculosi multiresistent (MDR-TB) a tot el món. Els règims de tractament actuals comporten molts reptes: el tractament dura 20 mesos o més i requereix de l'administració diària de fàrmacs que són més tòxics, menys efectius i molt més cars que els que es fan servir per a la TB farmacosesible. Menys de la meitat dels pacients tractats en el món reben un tractament satisfactori. Per primera vegada en 40 anys es disposa d'un nou fàrmac per a la TB amb un mecanisme d'acció innovador: la bedaquilina. El fàrmac va rebre l'autorització de l'FDA dels EUA el desembre de 2012. L'interès pel potencial d'aquest nou fàrmac és considerable, però hi ha poca informació”<sup>22</sup>.

TAULA 2. Marc de l'evidència a la decisió (EtD): formulació de la pregunta<sup>a</sup>

Cal afegir bedaquilina a un règim terapèutic estàndard segons les recomanacions de l'OMS en pacients amb tuberculosi multiresistent (MDR-TB)?<sup>b</sup>

**Població:** pacients amb tuberculosi multiresistent.

**Intervenció:** bedaquilina + tractament de base per a MDR-TB.

**Comparació:** només tractament estàndard per a l'MDR-TB.

**Desenllaços principals:** curació al cap de les 120 setmanes, reaccions adverses al fàrmac (efectes adversos greus clínics i biològics), mortalitat, temps de conversió del cultiu, conversió del cultiu al cap de 24 setmanes, resistència adquirida a les fluoroquinolones i fàrmacs injectables.

**Context:** mundial, clíniques MDR-TB.

**Perspectiva:** població (sistema sanitari).

**Subgrups:** pacients amb TB ultrasensible (XDR) o pre-XDR, o amb resistència o contraindicació a les fluoroquinolones o injectables.

Antecedents:

- L'aparició de la farmacoresistència és una amenaça greu per al control i el maneig de la tuberculosi mundial. L'OMS estima que hi ha aproximadament 310.000 casos d'MDR-TB (resistent almenys a la rifampicina i isoniazida) entre els pacients amb TB notificats el 2011.
- Els règims de tractament de l'MDR-TB disten de ser satisfactoris: la durada total és  $\geq 20$  mesos i precisa de l'administració diària de fàrmacs que són més tòxics i menys efectius que els usats per a la TB farmacosesible.
- Hi ha un nou fàrmac amb un mecanisme d'acció innovador: la bedaquilina. L'FDA dels EUA el va autoritzar el desembre de 2012, però hi ha poca informació.

<sup>a</sup>Els models usats per als marcs estan adaptats per a decisions específiques. El que es mostra aquí és per a una recomanació clínica des de la perspectiva poblacional.

<sup>b</sup>Adaptada d'una guia de l'OMS<sup>22</sup>. No s'ha de considerar com una recomanació de l'OMS. En aquests enllaços trobareu una versió interactiva d'aquest marc que inclou informació dels subgrups: <http://ietd.epistemonikos.org/#/frameworks/54992ce9352a502d58179c5c/question> i <http://dbep.gradeopro.org/profile/3879A46D-7E19-FEBA-9B96-BC2B3F996EB1>.

La perspectiva que adopta un panel determinarà les conseqüències econòmiques d'una intervenció que després es tindran en compte per elaborar una recomanació o prendre una decisió, i cal ser molt clar sobre això. Així mateix, pot influir també sobre quins resultats es tindran en compte (com la disponibilitat o l'accés a serveis sanitaris des de la perspectiva del sistema sanitari) i si es contemplan l'equitat, acceptabilitat i viabilitat (com quan s'adopta la perspectiva del sistema sanitari o de la salut pública).

Les decisions o recomanacions poden diferir segons els subgrups de persones. Els panels han d'explicitar, idealment amb antelació, quins subgrups, si n'hi hagués algun, han tingut en compte. En l'exemple de la bedaquilina el panel va prestar especial atenció al subgrup de pacients amb tuberculosi altament resistent als fàrmacs i als pacients amb resistència o contraindicació a les fluoroquinolones o medicaments injectables. La justificació va ser que les opcions de tractament per a aquests pacients són limitades i és més probable que acceptin assumir el risc de rebre un fàrmac nou que els pacients amb MDR-TB no complicada.

### Conflictes d'interessos

Els conflictes d'interessos de caràcter intel·lectual i econòmic són freqüents i poden afectar els judicis i les recomanacions o decisions<sup>24-26</sup>. Els encarregats d'elaborar guies i les institucions responsables de les decisions sanitàries han de tenir en compte els conflictes d'interessos quan s'hagi format un panel<sup>27</sup>. A més, pel fet que els potencials conflictes d'interessos poden variar segons la pregunta, els panels han de tenir-los en compte i notificar-los en formular cada pregunta. També han d'especificar les accions per abordar els conflictes, que poden anar des de simplement declarar un conflicte d'interès a excloure membres del panel dels debats sobre qüestions concretes o de tota la guia<sup>25,27,28</sup>. En l'exemple de la bedaquilina el panel va notificar que els membres van declarar conflictes d'interessos menors o cap conflicte ([Annex 2 en línia](#)).

### Avaluació

Els marcs EtD deixen clars els criteris que es fan servir per valorar les intervencions i les opcions, els judicis del panel, l'evidència dels estudis i les consideracions addicionals utilitzades per informar cada judici. L'evidència dels estudis són els fets (reals o afirmats) usats per informar els judicis del panel i que deriven d'estudis que empren mètodes sistemàtics i explícits. Les consideracions addicionals inclouen altres tipus de proves (dades recollides de forma rutinària), assumpcions i consideracions lògiques utilitzades per realitzar judicis. Hi pot haver diversos judicis per a un o més subgrups (per exemple, pacients d'edat avançada o amb una malaltia més greu) en relació amb alguns o tots els criteris. Quan són rellevants, es poden notificar també

més detalls, com ara els desacords entre els membres del panel o els resultats de les votacions sobre els judicis on hi havia discrepàncies. L'[Annex 2 en línia](#) conté la valoració que el panel ha fet dels diferents criteris en l'exemple de la bedaquilina (hi ha una versió interactiva disponible a <https://ietd.epistemonikos.org/#/frameworks/54eb9fc32b38677807178977/question> i a <http://dbep.gradepro.org/profile/3879A46D-7E19-FEBA-9B96-BC2B3F996EB1>).

Els diversos tipus de decisions i perspectives requereixen consideracions diferents. Per això, suggerim conjunts específics de criteris per a les recomanacions clíniques des de la perspectiva del pacient i de la població, les decisions de cobertura sanitària, i les recomanacions i decisions sobre proves (*tests*), el sistema sanitari o salut pública (veure la [Taula 3 en línia](#)).

Tot i que hi ha diferències en com fer operatius els criteris per als diferents tipus de decisions, la majoria dels criteris són semblants, com mostra la Taula 3 ([en línia](#)) amb els criteris per a cinc tipus de decisions. Els cinc conjunts de criteris inclouen preguntes sobre si el problema és una prioritat, la magnitud dels efectes desitjats i no desitjats, la qualitat de l'evidència, consideracions sobre el valor que donen els pacients (o els afectats, com el personal sanitari) als desenllaços principals, el balanç entre els efectes desitjats i no desitjats, l'ús de recursos i la viabilitat. Tots els marcs que adopten una perspectiva poblacional inclouen també l'impacte sobre l'equitat.

En el cas de preguntes sobre proves (*tests*), quan hi ha evidència directa d'assajos amb assignació aleatòria o estudis observacionals sobre l'impacte d'estratègies alternatives per a la realització de proves sobre desenllaços importants, es necessiten criteris addicionals<sup>29</sup> com ara l'exactitud de la prova i la certesa dels diferents tipus d'evidència utilitzats per informar els judicis sobre els efectes desitjats i no desitjats de la prova (inclosos els efectes directes, tant els efectes adversos de les proves invasives com els indirectes, aquells que deriven de les decisions terapèutiques segons els resultats de la prova).

Les institucions poden voler adaptar els criteris que utilitzaran. Per exemple, els encarregats d'elaborar guies poden haver avaluat la prioritat dels problemes abans de formular recomanacions i, per tant, poden optar per no incloure la prioritat d'un problema com a criteri. Altres institucions, en canvi, poden preferir considerar per separat un factor com a criteri addicional, en lloc de com un judici detallat d'un criteri més ampli. Per exemple, l'autonomia i altres consideracions ètiques s'inclouen en els marcs EtD com a judicis detallats dins de l'acceptabilitat. No obstant això, una institució pot triar considerar l'autonomia com un criteri independent en lloc de com un judici detallat dins d'un criteri més ampli. La Taula 4 ([en línia](#)) mostra altres criteris que hem incorpo-

rat com a judicis detallats que algunes institucions poden preferir com a criteris independents.

Una de les característiques principals dels marcs EtD, i de qualsevol altra presentació GRADE-DECIDE<sup>32</sup>, és que es componen de capes, és a dir, els missatges principals són a la primera capa amb enllaços a informació més detallada. Per exemple, els marcs inclouen resums de l'evidència més important per a cada criteri ([Annex 2 en línia](#)); i acostumen a estar resumits en forma de taula o en un paràgraf. A partir d'aquí és possible enllaçar amb una altra informació més detallada, per exemple, un perfil de l'evidència<sup>15</sup> o una taula interactiva del resum de les troballes (<https://isof.epistemonikos.org/#/finding/543952e4f30d0c47cb1a1495>), i després enllaçar amb informació encara més detallada, com ara una revisió sistemàtica. D'aquesta manera, s'estructuren els debats, es garanteix que la comprensió de les troballes principals dels estudis que informen cada judici sigui compartida i s'eviten problemes que sorgeixen de vegades quan els membres del panel reben grans quantitats de documents sense un resum concís. Així mateix, facilita que tant els membres del panel com els usuaris de les recomanacions investiguin en major profunditat l'evidència que els dona suport.

## Conclusions

El procés d'elaborar conclusions comença amb la revisió per part del panel dels judicis que han fet per a tots els criteris de la seva avaluació, tenint en compte les seves implicacions per a la recomanació o la decisió. Segons la seva valoració, el panel elabora conclusions sobre la força de la recomanació o el tipus de decisió; per exemple, una recomanació forta o dèbil (també anomenada condicional, discrecional o matisada) a favor o en contra d'una intervenció o opció. A més, el panel enuncia la recomanació o decisió d'una manera concisa, clara i factible<sup>18</sup>, juntament amb una justificació. Les conclusions també inclouen consideracions rellevants sobre subgrups, implementació, monitoratge i avaluació i sobre les prioritats de recerca (vegeu la Taula 5 per consultar les conclusions de l'exemple sobre la bedaquilina).

Els panels de les guies poden mostrar-se reticents a formular una recomanació a favor o en contra d'una opció o intervenció. Els panels no han de deixar de formular recomanacions només perquè hi hagi persones que prendrien decisions diferents. És més, aquest fet és precisament un tret definitori quan es formula una recomanació feble. No obstant això, una raó per no recomanar a favor o en contra d'una intervenció o opció és que els avantatges i els desavantatges de la intervenció o opció i la comparació estiguin tan equilibrats que el panel no es veu preparat per decantar-se cap a una direcció o una altra. Una altra possible raó és que hi hagi tanta incertesa que el

panel conclouï que una recomanació a favor o en contra de la intervenció o opció seria especulativa<sup>17-19</sup>.

Els tipus de recomanacions o decisions que són apropiades varien. Per exemple, les recomanacions fortes i febles són apropiades per a recomanacions clíniques; aquests diferents tipus de recomanacions tenen implicacions clares per als metges i pacients<sup>17-19</sup>. Per exemple, el panel de l'OMS va desenvolupar una recomanació condicional provisional sobre la bedaquilina que era condicional perquè la certesa de l'evidència era molt baixa i perquè es recomana únicament en condicions específiques (Taula 5).

No obstant això, no és possible prendre decisions fortes o febles de cobertura sanitària, sobre el sistema sanitari o sobre salut pública. Per exemple, una intervenció es cobreix o no, encara que hi pot haver excepcions. En aquest cas, les possibles decisions són: no finançar la intervenció, fer-ho només en l'àmbit de la recerca<sup>33</sup>, finançar-la negociant el preu, cobertura amb restriccions i cobertura total.

La justificació d'una recomanació o decisió ha de derivar dels judicis del panel en relació amb els criteris utilitzats en l'avaluació. Una justificació detallada pot explicar millor el raonament del panel pel que fa als criteris principals que el van portar a formular aquesta recomanació o a prendre aquesta decisió, com s'il·lustra en l'exemple de

la bedaquilina (una versió adaptada de la recomanació de l'OMS) en la Taula 5. Les conclusions del panel sobre els subgrups han d'especificar quins han estat avaluats i com les consideracions fetes han afectat les recomanacions. Si els judicis del panel (i els resultats de la investigació o consideracions addicionals que van tenir en compte) i les seves conclusions per a un subgrup difereixen en gran mesura de l'avaluació global, el panel pot optar per presentar un marc EtD independent per al subgrup.

Les conclusions per a la implementació han d'especificar problemes importants de viabilitat i acceptabilitat de la intervenció i les estratègies per abordar aquests problemes, així com qualsevol informació transcendent sobre com implementar la intervenció, especialment en el cas d'intervencions complexes. Les conclusions sobre el monitoratge i l'avaluació han d'incloure suggeriments per als quals, si n'hi hagués, s'han de monitorar els indicadors i qualsevol avaluació necessària de la implementació de la recomanació o decisió. Això és especialment rellevant en el cas de les recomanacions i decisions sobre sistemes sanitaris o sobre salut pública. Per últim, un cop s'ha revisat i avaluat l'evidència, els panels han d'identificar les prioritats d'investigació per abordar incerteses importants o llacunes en l'evidència que es va tenir en compte per formular els judicis.

TAULA 5. Marc de l'evidència a la decisió (EtD). Conclusions

### Cal afegir bedaquilina a un règim terapèutic estàndard segons les recomanacions de l'OMS en pacients amb tuberculosi multiresistent (MDR-TB)?\*

#### Recomanació

1. El panel d'experts suggereix que la bedaquilina pot afegir-se a un règim terapèutic recomanat per l'OMS en pacients adults amb MDR-TB amb les següent condicions [recomanació condicional provisional, molt poca confiança en les estimacions de l'efecte]:
  - No es pot modelitzar un règim terapèutic efectiu que contingui quatre fàrmacs de segona línia recomanats de les diferents classes de fàrmacs segons les recomanacions de l'OMS.
  - Hi ha evidència documentada de la resistència a qualsevol fluoroquinolona a més de la multiresistència.
  - La bedaquilina s'ha d'utilitzar durant un màxim de sis mesos i en les dosis suggerides (400 mg diàriament durant les primeres dues setmanes, i després 200 mg tres vegades a la setmana durant les 22 setmanes restants).
  - La bedaquilina s'ha d'utilitzar amb precaució en persones amb VIH, així com en pacients amb comorbiditats (com la diabetis) o persones que abusen de l'alcohol o les drogues, ja que hi ha informació limitada o nul·la.
  - La bedaquilina sola no pot afegir-se a un règim terapèutic que ha fracassat.

#### Justificació

El panel formula una recomanació addicional per a una subpoblació concreta que pot implementar-se només en circumstàncies molt específiques. La recomanació també és provisional ja que el panel va decidir revisar-la el 2015 o abans en cas de disposar de dades importants que incrementin el coneixement sobre la seguretat, la toxicitat i l'eficàcia (com estudis de poscomercialització o assaigs i estudis en curs). El panel va pensar que, atesa la incertesa sobre els beneficis i danys, només els pacients amb tuberculosi ultraresistent acceptarien un tractament com la bedaquilina.

El panel va considerar que l'impacte sobre la conversió del cultiu era prou gran com per compensar els danys per a la majoria de pacients. No obstant això, el panel tenia poca confiança en l'ús de les dades disponibles per prendre decisions de manera global i no va poder arribar a un consens sobre el balanç total entre els danys i els beneficis. Es va procedir a una votació (es van excloure els observadors i consultors de recursos tècnics).

Els resultats van ser els següents: 10 vots si els beneficis compensaven els danys; 4 vots si els danys compensaven els beneficis; i 2 abstencions (inclòs el president).

### Justificació detallada

*Efectes no desitjats.* En el grup de pacients que van rebre bedaquilina, en comparació amb el tractament estàndard per a l'MDR-TB, les morts i els efectes adversos van ser més freqüents (10 més per 100 pacients [de 0 a 89 més] i 5 més per 100 pacients [de 0 a 25]).

*Valors.* Els pacients van considerar importants l'èxit del tractament, els esdeveniments adversos greus i la mortalitat, mentre que el temps de conversió, la conversió del cultiu i la resistència eren menys importants. Així, és probable que els pacients amb diagnòstic recent i demostrat d'MDR-TB no acceptin el risc de consumir un fàrmac nou amb un augment potencial de la mortalitat. La probabilitat que els pacients acceptin un règim de tractament efectiu depèn de la presència d'MDR-TB, com la TB ultraresistent (XDR) o pre-XDR. En el cas d'aquesta subpoblació, hi ha possible incertesa important sobre la variabilitat.

*Certesa de l'evidència.* La certesa global era baixa ja que l'evidència disponible era limitada. Hi havia preocupacions per la imprecisió i la falta de relació directa a causa de la mida petita de la mostra, l'ús de l'anàlisi per intenció de tractar modificat (no per intenció de tractar) i la baixa certesa de l'evidència del règim terapèutic estàndard per a l'MDR-TB utilitzats en l'assaig.

### Consideracions de subgrups

La probabilitat que els pacients acceptessin un règim terapèutic efectiu depenia dels subgrups de la població amb MDR-TB: per exemple, és més probable que els grups de pacients amb pre-XDR o XDR acceptin el risc de consumir un fàrmac nou amb un augment potencial de la mortalitat que els pacients amb diagnòstic recent d'MDR-TB.

### Consideracions per a la implementació

- Els pacients han de seguir un procés de presa de decisions degudament informat.
- Les comorbiditats (especialment les cardiopaties i les hepatopaties) s'han de tractar i monitorar clínicament.
- Es reforça la notificació espontània de reaccions adverses al fàrmac a nivell nacional i s'estableix un procés de farmacovigilància activa entre els pacients tractats amb el fàrmac.

### Monitoratge i avaluació de les consideracions

- S'ha de monitorar la resistència a altres fàrmacs antituberculosi seguint les recomanacions de l'OMS.
- En cas que no hi hagi un assaig sobre una prova específica per a la sensibilitat als fàrmacs, s'ha de monitorar la resistència a la bedaquilina mitjançant l'avaluació de les concentracions mínimes inhibidores (MIC, sigla en anglès).
- És obligatori realitzar proves inicials i monitorar per detectar una prolongació de l'interval QT i el desenvolupament d'arrítmia.
- Monitorar la resistència a la bedaquilina mitjançant la mesura de les MIC si no hi ha una prova de sensibilitat específica.
- Problemes per augmentar l'ús a causa dels costos o de les restriccions segons les regulacions locals.

### Prioritats d'estudi

- Han de prioritzar-se els assaigs clínics de fase 3 sobre la seguretat i l'eficàcia de la bedaquilina en el tractament de l'MDR-TB prestant especial atenció a la mortalitat (incloses les causes de la mort).
- El desenvolupament d'una prova fiable per a la resistència a la bedaquilina.
- Estudis de farmacocinètica, seguretat i eficàcia en poblacions específiques (nens, pacients amb VIH, persones que abusen de l'alcohol i les drogues, gent gran, embarassades, diabètics i persones amb TB extrapulmonar).
- Esdeveniments (a curt o llarg termini) d'estudis de seguretat ben dissenyats, inclosos el tipus, la freqüència i la gravetat dels esdeveniments adversos.
- Interaccions fàrmac-fàrmac, incloses interaccions amb fàrmacs anti-TB ja existents i d'altres nous i antiretrovirals.
- Mortalitat (incloses les causes de la mort).
- Adquisició de resistència a la bedaquilina i altres fàrmacs anti-TB.
- Durada del tractament i administració de les dosis.
- Valors del pacient.
- Més recerca en la validesa de la conversió del cultiu com a marcador indirecte del desenllaç del tractament.

\* Adaptat d'una guia de l'OMS<sup>22</sup>. No s'ha de considerar com una recomanació de l'OMS. En els següents enllaços es troba una versió interactiva d'aquest marc amb informació de subgrup: <http://ietd.epistemonikos.org/#/frameworks/54992ce9352a502d58179c5c/question> y <http://dbep.gradeopro.org/profile/3879A46D-7E19-FEBA-9B96-BC2B3F996EB1>

## Com es preparen els marcs EtD i com els fan servir els panels i els usuaris de les recomanacions?

Generalment, els equips tècnics o d'altres amb experiència rellevant han de preparar els marcs EtD. Aquesta experiència hauria d'incloure el coneixement de mètodes de revisió sistemàtica apropiats<sup>34</sup>, el sistema GRADE<sup>13,14</sup>, i els

temes clínics, sanitaris i de salut pública. L'eina GRADEPro Guideline Development Tool (GRADEPro GDT) (<https://gradeopro.org/>), el marc EtD interactiu (iEtD; <http://ietd.epistemonikos.org/>) i el resum de troballes interactiu (iSoF; <http://isof.epistemonikos.org/>) són solucions de programari en xarxa gratuïtes per preparar i usar marcs EtD. Els marcs iEtD i les taules iSoF estan també integrats

en altres eines alternatives d'autoria i publicació com ara MAGIC (Making GRADE the Irresistible Choice; [www.magicapp.org](http://www.magicapp.org)). Aquestes eines faciliten que els equips tècnics preparin i gestionin conjuntament els marcs EtD i que els panels els usin. A més, faciliten la disseminació de la informació derivada dels marcs al públic diana, incloent la preparació de presentacions en diferents formats adaptades a metges, pacients o el públic general i als responsables de prendre decisions polítiques. GRADEpro també compta amb una solució web integral per gestionar, resumir i presentar informació per prendre decisions sanitàries i el desenvolupament de guies. Com a part d'aquesta funció, GRADEpro GDT dona suport a la creació de taules de perfil de l'evidència i de resum de troballes (SoF, sigla de l'anglès *Summary of Findings*)<sup>15</sup> i facilita el desenvolupament de guies de pràctica clínica. A més, GRADEpro conté una creixent base de dades amb perfils de l'evidència i marcs EtD (<http://dbep.grade.pro.org/search>).

Els marcs EtD també poden servir perquè els elaboradors de guies adaptin les recomanacions a contextos específics o per quan els decisors vulguin implementar una recomanació al seu entorn. Les presentacions “de la recomanació a la decisió (RtD)” poden simplificar aquest procés, tal com s'il·lustra en l'exemple de la bedaquilina a l'[Annex 3 en línia](#) (una versió adaptada d'una recomanació de l'OMS). Aquestes presentacions poden crear-se a través de l'iEtD. Tant els metges com altres usuaris de recomanacions poden utilitzar aquests marcs per revisar les recomanacions de forma sistemàtica i decidir si són aplicables al seu àmbit o a pacients concrets.

## Observacions finals i desenvolupament futur

Durant els últims 15 anys, el grup de treball GRADE ha desenvolupat criteris per passar de l'evidència a la recomanació. Aquests criteris s'han aplicat en nombroses guies clíniques i de salut pública i el seu ús ha augmentat la transparència de les guies i ha proporcionat un mètode estructurat per determinar la direcció i la força d'una recomanació. Els marcs EtD suposen l'evolució d'aquest mètode per a la formulació de recomanacions.

Alguns avantatges dels marcs EtD en comparació amb mètodes menys estructurats per al desenvolupament de guies i la presa de decisions són:

- El desenvolupament rigorós per part d'un ampli grup multidisciplinari internacional.
- Un procés transparent per passar de l'evidència a la recomanació o decisió.
- La consideració explícita del valor que donen els afectats per una decisió als resultats.
- L'ús d'un enfocament estratificat per part dels panels i en la disseminació de les recomanacions o decisions.

Els marcs EtD difereixen de les versions anteriors de les taules de l'evidència a la recomanació de GRADE<sup>17-19</sup> en diversos aspectes. Els nous marcs inclouen nous criteris i requereixen resums més explícits i estructurats per tractar cada criteri, més enllà dels resums de les troballes

per als efectes de les intervencions<sup>14</sup>. Els marcs inclouen tant decisions com recomanacions de cobertura sanitària, de sistemes sanitaris i de salut pública i simplifiquen la presa de decisions basada en recomanacions. Precisen de panels que especifiquin la perspectiva que s'ha adoptat i les diferències en els seus judicis per als criteris específics en subgrups rellevants. Ofereixen una estructura més detallada i poden ajudar a facilitar els debats del panel, a que aquests debats siguin més eficients i a aclarir l'evidència utilitzada per informar les decisions. A més, ajuden a garantir que les recomanacions i les decisions derivin dels judicis sobre els criteris rellevants i fan que el fonament de les recomanacions sigui més transparent.

Una limitació potencial dels marcs EtD és la seva major complexitat respecte de les antigues taules GRADE de l'evidència a la recomanació. Atès que les decisions sanitàries són complexes, qualsevol sistema per passar de l'evidència a la decisió necessita un equilibri entre la simplicitat i la completa i transparent consideració de tots els factors importants. Malgrat que els marcs EtD són més complexos que els anteriors mètodes suggerits pel grup de treball GRADE<sup>17-19</sup>, aporten claredat i fan que els judicis que hi ha darrere d'una decisió siguin més explícits. A més, hem observat que un cop es formula la pregunta i s'ha buscat i resumit la informació, el procés fins arribar a una decisió amb els marcs EtD no comporta molt més temps al procés de presa de decisions. No obstant això, com succeeix amb l'ús d'altres mètodes, dominar els marcs EtD requereix pràctica i familiarització.

El més idoni és que es facin servir els resultats de la recerca per documentar els judicis sobre cada criteri en els marcs EtD. No obstant això, sovint no es disposarà d'informació rellevant o les institucions disposaran de recursos limitats per localitzar-la i resumir-la de forma sistemàtica. Els marcs EtD mostren d'una manera explícita l'evidència que es va utilitzar –si se'n va usar alguna– per informar cada judici i, en cas que no hi hagués informació disponible, quines consideracions es van dur a terme.

Les institucions poden adaptar els criteris i poden optar per no utilitzar-ne alguns. No obstant això, tots els criteris inclosos en els marcs EtD poden ser crucials per a una decisió. Per això suggerim que les institucions que desitgin disminuir el nombre de criteris primer tinguin en compte les implicacions de fer-ho. Per exemple, si un encarregat de desenvolupar guies decideix no incloure criteris relacionats amb l'ús de recursos, o bé s'estan fent judicis implícits sobre l'ús de recursos o s'està deixant que siguin els usuaris de les guies que considerin l'ús de recursos quan decideixin si seguir o no les recomanacions.

Hem fet un gran esforç per identificar un conjunt complet de criteris i simplificar el màxim possible els marcs. Com amb tots els aspectes del sistema GRADE, continuarem monitorant i avaluant l'ús dels marcs EtD en la pràctica i, si cal, perfeccionarem els criteris o altres aspectes inclosos en cada un dels marcs.

No és nou l'ús de múltiples criteris per prendre decisions o per formular recomanacions sanitàries, ni l'ús de l'evidència més enllà de la informació sobre l'efectivitat i el cost-efectivitat<sup>1-4,35-38</sup>. Alguns argumenten a favor de l'ús d'anàlisis de decisió multicriteri (MCDA) (amb models matemàtics) en l'avaluació de les tecnologies sanitàries i les decisions de cobertura<sup>37-39</sup>. No obstant això, aquests models no s'han fet servir amb freqüència. Els avantatges i desavantatges d'usar els MCDA en comparació amb els marcs EtD són similars als avantatges i desavantatges d'usar un full de balanç en lloc d'una avaluació econòmica<sup>39</sup>. A vegades pot ser convenient utilitzar-los tots dos, però és probable que poques institucions comptin amb els recursos per realitzar un MCDA. A més, hi ha molta incertesa sobre els models MCDA i sobre el seu paper per informar aquest tipus de decisions.

Els marcs EtD ofereixen un mètode per estructurar la reflexió que pot ajudar els responsables de formular recomanacions, o de prendre decisions, a ser més sistemàtics i explícits en els judicis que fan, la informació que fan servir per informar aquests judicis, les consideracions addicionals que realitzen i el fonament per a les recomanacions i decisions. En el cas dels usuaris de recomanacions i els afectats per les decisions, els marcs EtD poden ajudar a garantir la confiança que poden tenir en aquestes recomanacions o decisions, permetre'ls valorar el seu fonament i facilitar la seva adaptació al seu entorn.

## ANNEXOS

Es poden consultar els annexos d'aquest article en la seva versió electrònica disponible a:

Annex 1. Marc de l'evidència a la decisió: terminologia. Disponible a: [http://inpecs.com/wp-content/uploads/2017/09/Roda\\_GRADE\\_Article-1\\_Annex-1.pdf](http://inpecs.com/wp-content/uploads/2017/09/Roda_GRADE_Article-1_Annex-1.pdf).

Annex 2. Marc GRADE de l'evidència a la decisió per a recomanacions clíniques (versió interactiva disponible a: <https://ietd.epistemonikos.org/#/frameworks/54eb9fc32b38677807178977/question>). Disponible a: [http://inpecs.com/wp-content/uploads/2017/09/Roda\\_GRADE\\_Article-1\\_Annex-2.pdf](http://inpecs.com/wp-content/uploads/2017/09/Roda_GRADE_Article-1_Annex-2.pdf).

Annex 3. Presentació GRADE de la recomanació a la decisió (RtD) d'un marc de l'evidència a la decisió (EtD) per a una recomanació clínica. Disponible a: [http://inpecs.com/wp-content/uploads/2017/09/Roda\\_GRADE\\_Article-1\\_Annex-3.pdf](http://inpecs.com/wp-content/uploads/2017/09/Roda_GRADE_Article-1_Annex-3.pdf).

### \*NOTA

Aquest article és una traducció (amb permís de l'editor) de l'original anglès: Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016;353:i2016. doi:10.1136/bmj.i2016.

La traducció ha estat finançada per la Fundació Dr. Antoni Esteve i realitzada pel Centre Cochrane Ibe-

roamericà i per l'Institut per a l'Excel·lència Clínica i Sanitària (INPECS).

### \*\*GRADE Working Group

Els membres d'aquest grup que han contribuït a redactar l'article original són: Pablo Alonso-Coello, Holger J. Schunemann, Jenny Moberg, Romina Brignardello-Petersen, Elie A. Akl, Marina Davoli, Shaun Treweek, Reem A. Mustafa, Gabriel Rada, Sarah Rosenbaum, Angela Morelli, Gordon H. Guyatt, Andrew D. Oxman, Signes Flottorp, Gerald Gartlehner, Claire Glenton, Joerg Meerpohl, Elena Parmelli, Roger Stanek, Per Vandvik, Ilse Verstijnen i Erik Von Elm Bjorn.

Agraïm a Roman Jaeschke els seus comentaris i suggeriments.

S'ha obtingut el permís de l'Organització Mundial de la Salut per adaptar la recomanació de la bedaquilina que s'ha fet servir com a exemple en aquest article.

### Contribucions d'autoria de la versió anglesa

PAC i ADO van redactar el primer esborrany d'aquest manuscrit, i PAC, HJ, JM, EA, RBP, MD, ST, RM, PV, JM, GHG, ADO, SE, GG, GJM, EP, RS, PV, IV, EVE van contribuir en la seva redacció. Tots els autors han llegit i comentat els resultats i les conclusions del manuscrit i han aprovat la seva autoria per escrit.

### Finançament

La versió en anglès d'aquest article ha estat finançada en part pel Programa FP7 de la Comissió Europea (acord de subvenció 258.583) com a part del projecte DECIDE. La responsabilitat recau exclusivament sobre els autors; la Comissió Europea no es fa responsable de cap ús que es doni a la informació continguda en aquest manuscrit.

### Conflictes d'interessos

Tots els autors han completat l'informe de declaració de l'ICMJE ([http://www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf)) i declaren: suport del Programa FP7 de la Comissió Europea (acord de subvenció 258583); cap relació econòmica amb institucions que puguin tenir interès en el treball enviat durant els tres anys previs; cap altra relació o activitat que pugui semblar que ha influït en el treball presentat. Els autors són membres del Grup de Treball GRADE i del projecte DECIDE. PAC compta amb un contracte d'investigador Miguel Servet de l'Institut de Salut Carles III (CPII15/0034).

### Declaració de transparència

ADO afirma que el manuscrit és un informe honest, exacte i transparent de l'estudi; que no s'ha omès cap aspecte important del mateix; i que qualsevol discrepància respecte l'estudi ha estat explicada.

### REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Guindo LA, Wagner M, Baltussen R, et al. From efficacy to equity: Literature review of decision criteria for resource allocation



- and healthcare decisionmaking. *Cost Eff Resour Alloc.* 2012;10:9. doi:10.1186/1478-7547-10-9.
2. Tromp N, Baltussen R. Mapping of multiple criteria for priority setting of health interventions: an aid for decision makers. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:454. doi:10.1186/1472-6963-12-454.
  3. Fischer KE. A systematic review of coverage decision-making on health technologies-evidence from the real world. *Health Policy.* 2012;107:218-30. doi:10.1016/j.healthpol.2012.07.005.
  4. Verkerk K, Van Veenendaal H, Severens JL, Hendriks EJ, Burgers JS. Considered judgement in evidence-based guideline development. *Int J Qual Health Care* 2006;18:365-9. doi:10.1093/intqhc/ mzl040.
  5. Aaserud M, Trommald M, Oxman AD, Innvaer S. [Evaluation of reimbursement applications for new drugs]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2002;122:2619-23.
  6. Harris AH, Hill SR, Chin G, Li JJ, Walkom E. The role of value for money in public insurance coverage decisions for drugs in Australia: a retrospective analysis 1994-2004. *Med Decis Making.* 2008;28:713-22. doi:10.1177/0272989X08315247.
  7. Clement FM, Harris A, Li JJ, Yong K, Lee KM, Manns BJ. Using effectiveness and cost-effectiveness to make drug coverage decisions: a comparison of Britain, Australia, and Canada. *JAMA.* 2009;302:1437-43. doi:10.1001/jama.2009.1409.
  8. Chambers JD, Morris S, Neumann PJ, Buxton MJ. Factors predicting Medicare national coverage: an empirical analysis. *Med Care.* 2012;50:249-56. doi:10.1097/MLR.0b013e318241eb40.
  9. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P. Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med.* 2012;156:525-31. doi:10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00009.
  10. Alonso-Coello P, Irfan A, Solà I, et al. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guideline appraisal studies. *Qual Saf Health Care.* 2010;19:e58.
  11. Kung J, Miller RR, Mackowiak PA. Failure of clinical practice guidelines to meet institute of medicine standards: Two more decades of little, if any, progress. *Arch Intern Med.* 2012;172:1628-33. doi:10.1001/2013. jamainternmed.56.
  12. Oxman AD, Glasziou P, Williams JW Jr. What should clinicians do when faced with conflicting recommendations? *BMJ.* 2008;337:a2530. doi:10.1136/bmj.a2530.
  13. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328:1490. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490.
  14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924-6. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.
  15. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:383-94. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
  16. Treweek S, Oxman AD, Alderson P, et al. DECIDE Consortium. Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence (DECIDE): protocol and preliminary results. *Implement Sci.* 2013;8:6. doi:10.1186/1748-5908-8-6.
  17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008;336:1049-51. doi:10.1136/bmj.39493.646875.AE.
  18. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:719-25. doi:10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.
  19. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:726-35. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
  20. Vogel JP, Oxman AD, Glenton C, et al. Policymakers' and other stakeholders' perceptions of key considerations for health system decisions and the presentation of evidence to inform those considerations: an international survey. *Health Res Policy Syst.* 2013;11:19. doi:10.1186/1478-4505-11-19.
  21. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl E, et al. GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: 2. Clinical practice guidelines. *BMJ.* 2016;353:i2089. doi:10.1136/bmj.i2089
  22. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. 2013. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf).
  23. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club.* 1995;123:A12-3.
  24. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA.* 2002;287:612-7. doi:10.1001/jama.287.5.612.
  25. Guyatt G, Akl EA, Hirsh J, et al. The vexing problem of guidelines and conflict of interest: a potential solution. *Ann Intern Med.* 2010;152:738-41. doi:10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00254.
  26. Schünemann HJ, Osborne M, Moss J, et al. ATS Ethics and Conflict of Interest Committee and the Documents Development and Implementation Committee. An official American Thoracic Society Policy statement: managing conflict of interest in professional societies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:564-80. doi:10.1164/rccm.200901-0126ST.
  27. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, et al. Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts in Guidelines. *Ann Intern Med.* 2015;163:548-53. doi:10.7326/ M14-1885.
  28. Boyd EA, Bero LA. Improving the use of research evidence in guideline development: 4. Managing conflicts of interests. *Health Res Policy Syst.* 2006;4:16. doi:10.1186/1478-4505-4-16.
  29. Hsu J, Brożek JL, Terracciano L, et al. Application of GRADE: making evidence-based recommendations about diagnostic tests in clinical practice guidelines. *Implement Sci.* 2011;6:62. doi:10.1186/1748-5908-6-62.
  30. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008;336:995-8. doi:10.1136/bmj.39490.551019.BE.
  31. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:401-6. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
  32. Kristiansen A, Brandt L, Alonso-Coello P, et al. Development of a novel, multilayered presentation format for clinical practice guidelines. *Chest.* 2015;147:754-63. doi:10.1378/chest.14-1366.
  33. Hutton J, Trueman P, Henshall C. Coverage with evidence development: an examination of conceptual and policy issues. *Int J Technol Assess Health Care.* 2007;23:425-32. doi:10.1017/S0266462307070651.
  34. Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Version 5.1.0. Cochrane Collaboration, 2011. <http://training.cochrane.org/handbook>.
  35. Hailey D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports. *Int J Technol Assess Health Care.* 2003;19:1-7. doi:10.1017/S0266462303000011.
  36. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model version 2.0; 2013. Pdf. [www.corehta.info/BrowseModel.aspx](http://www.corehta.info/BrowseModel.aspx).
  37. Thokala P, Duenas A. Multiple criteria decision analysis for health technology assessment. *Value Health.* 2012;15:1172-81. doi:10.1016/j.jval.2012.06.015.
  38. Goetghebuer MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. Bridging health technology assessment (HTA) and efficient health care decision making with multicriteria decision analysis (MCDA): applying the EVIDEM framework to medicines appraisal. *Med Decis Making.* 2012;32:376-88. doi:10.1177/0272989X11416870.
  39. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:140-50. doi:10.1016/j.jclinepi.2012.04.012.