

# FORIERO



## Nuova guida GRADE sull'utilizzo congiunto di RCT e NRSI nelle sintesi di evidenza

È stato, di recente, pubblicato il ***GRADE Guidance 44: Strategies to enhance the utilization of randomized and non-randomized studies in evidence syntheses of health interventions***, documento ufficiale che fornisce un quadro strutturato per integrare studi randomizzati (RCT) e studi non randomizzati di intervento (NRSI) nelle sintesi di evidenza per valutazioni HTA, linee guida e revisioni sistematiche.

La guida nasce dall'esigenza, sempre più rilevante, di utilizzare evidenze miste in contesti in cui gli RCT da soli non sono disponibili, non sono sufficienti o non rispondono interamente ai quesiti decisionali.

jce  
Journal of Clinical Epidemiology

<https://www.jclinepi.com/action/showCitFormats?doi=10.1016%2Fj.jclinepi.2025.112086&pii=S0895-4356%2825%2900419-6>

### Perché una nuova guida

Gli RCT restano il riferimento per inferenze causali robuste, ma in molte aree — salute pubblica, valutazione degli effetti avversi o delle popolazioni ad alto rischio — gli NRSI forniscono informazioni complementari o indispensabili. **L'integrazione dei due disegni presenta tuttavia complessità metodologiche rilevanti, dovute soprattutto a differenze nel rischio di bias, nella precisione delle stime e nell'applicabilità dei risultati.** La nuova Guidance propone un approccio sistematico, evitando la proliferazione di decine di migliaia di possibili combinazioni teoriche di rating GRADE.

Il cuore del documento è un processo decisionale codificato in quattro step.

**STEP 1**

**Valutazione della certezza dell'evidenza (CoE) separatamente per RCT e NRSI.**

Prima di considerarne l'integrazione, entrambi i corpi di evidenza devono essere valutati secondo GRADE. La guida introduce principi specifici per ciascun dominio GRADE (*Tabella 1*)

**Table 1. Guiding principles for evaluating individual GRADE domains when integrating RCT and NRSI evidence**

GRADE domain	Key principle	When pooling may be appropriate	Notes
Study limitations (risk of bias)	RoB in one body of evidence cannot be mitigated or "corrected" by lower RoB in the other.	Pool only when RoB levels are similar and imprecision is the only remaining concern.	Evaluate direction of bias; perform sensitivity analyses by study design.
Inconsistency	Inconsistency cannot be mitigated by consistency in the other body of evidence.	Do not pool if either body shows inconsistency.	NRSIs may help explain inconsistency in RCTs if plausible effect modifiers are identified.
Indirectness	A body of evidence without indirectness may help mitigate indirectness in the other, depending on other GRADE domains.	Do not pool if either body shows indirectness.	Examine differences in population, intervention, or baseline risk before judging congruency.
Imprecision	Imprecision in one body of evidence cannot be mitigated or "corrected" by no imprecision in the other.	Pool only to explore overall imprecision, provided there is no indirectness, inconsistency, or very serious RoB in either body of evidence.	Use absolute effects and decision thresholds to interpret overlap of confidence intervals.
Dissemination bias	Publication bias in one body of evidence should not be mitigated by its absence in the other.	Considering both together (e.g., funnel plots) may help explore the overall picture across bodies of evidence.	Assess each body independently; real-world examples are limited.

Abbreviations: CoE = certainty of evidence; RCT = randomized controlled trial; NRSI = non-randomized study of interventions; RoB = risk of bias. This table summarizes the guiding principles developed through iterative GRADE discussions. Each principle informs how individual GRADE domains should be applied when integrating RCT and NRSI evidence. Pooling should only be considered when justified and when other domain concerns are minimal.

Tra i più rilevanti:

- ✓ **il rischio di bias non è mitigabile tra corpi di evidenza diversi;**
- ✓ **l'inconsistenza in uno dei due corpi impedisce il pooling;**
- ✓ **l'indirectness può talvolta essere mitigata dal corpo più diretto;**
- ✓ **l'imprecisione non si corregge con evidenze più precise dell'altro tipo;**
- ✓ **i segnali di dissemination bias vanno valutati indipendentemente.**

## STEP 2 Valutazione della congruenza degli effetti

E' l'elemento centrale della guida, illustrato nella Figura 1 e nella flowchart di Figura 2

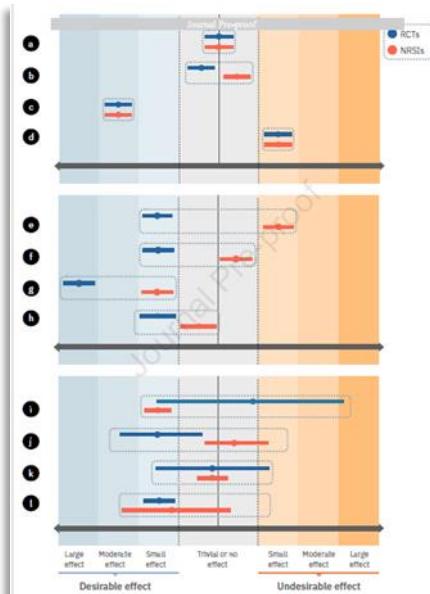


Figura 1

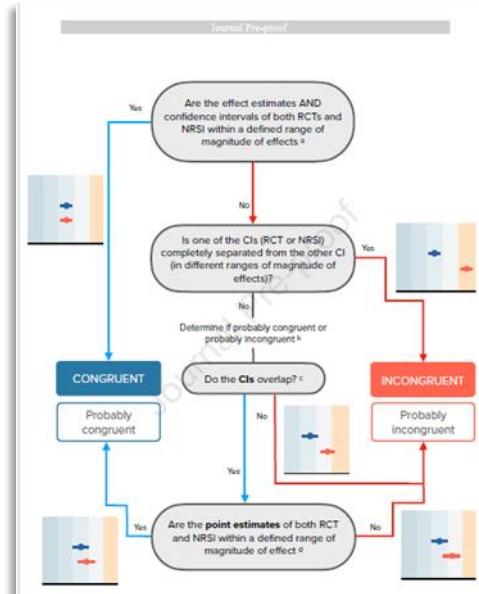


Figura 2

La congruenza si misura confrontando **effetti assoluti** e relativi intervalli di confidenza rispetto a soglie di grandezza (trivial, small, moderate, large).

Tre possibili esiti:

- **congruenza**,
- **incongruenza**,
- **probabile congruenza/incongruenza in presenza di ampia imprecisione**.

Se gli effetti sono incongruenti, l'integrazione si interrompe e si utilizza il corpo con CoE più alto.

## STEP 3 Confronto della CoE tra RCT e NRSI

La guida propone una matrice di scenari (Tabella 2) che orienta sull'uso degli NRSI come:

- evidenza sostitutiva,
- complementare,
- sequenziale (di supporto),
- oppure sull'opportunità di non integrarli.

Table 2. Scenarios and suggested actions for integrating randomized and non-randomized bodies of evidence based on their respective certainty.

Certainty of evidence in RCTs	Certainty of Evidence in NRSIs			
	High Certainty	Moderate Certainty	Low Certainty	Very Low Certainty
RCTs: high certainty	Use RCTs and NRSIs together. Pooling into a single effect estimate is appropriate.	Rely on RCTs as the primary evidence. NRSIs may be considered as supplementary if they offer additional context or reinforce findings.	Use RCTs alone. In selected cases, NRSIs may be used as complementary evidence.	Use only RCTs. NRSIs are unlikely to contribute meaningfully and should generally not be considered.
RCTs: moderate certainty	Consider using NRSIs as a replacement for RCTs. Alternatively, consider integrating both, if justified, and assess how domains interact.	Consider presenting both. NRSIs may complement RCTs and jointly inform the certainty rating. Pooling may be appropriate depending on the GRADE domains affected.	Use RCTs as the primary evidence. NRSIs may be considered if they provide direct evidence for RCTs rated down for indirectness. Do not pool unless clearly justified.	Use only RCTs. NRSIs are unlikely to improve certainty and should not be used to mitigate limitations in RCTs. Presentation of NRSIs separately may be considered.
RCTs: low certainty	Rely on NRSIs as primary evidence. RCTs may be used to complement or support judgments depending on the affected GRADE domains. Pooling may be appropriate in some cases.	Rely on NRSIs as primary evidence. RCTs may be considered together as complementary. Pooling may be appropriate if justified and all domains are carefully assessed.	Consider presenting both. Integration ± pooling may raise certainty only if one body helps mitigate the other. Use caution when interpreting pooled estimates.	Rely on RCTs. Avoid pooling. Use NRSIs only if they contribute unique, context-specific information. In most cases, both bodies of evidence are insufficient for decision-making.
RCTs: very low certainty	Use NRSIs as the primary evidence. RCTs contribute little given their very low CoE. Do not pool unless clearly justified.	Rely on NRSIs as the leading source of evidence. RCTs may offer limited value. Do not pool unless clearly justified and domain interactions are understood.	Rely primarily on NRSIs. Note that their CoE remains limited. RCTs can be presented alongside for transparency. Avoid pooling. Interpret with caution.	Neither body of evidence provides sufficient certainty. Both can be presented, but base conclusions with transparency and acknowledge limitations. Avoid pooling.

Abbreviations: CoE = certainty of evidence; RCTs = randomized controlled trials; NRSIs = non-randomized studies of interventions.

The table illustrates overall guidance on how GRADE users may approach integration of RCT and NRSI evidence across varying levels of certainty. Decisions will depend on the interaction of affected individual GRADE domains as described in the text.

### ESEMPIO

- ✓ Se gli RCT hanno high CoE, gli NRSI raramente aggiungono valore.
- ✓ Se gli RCT hanno moderate o low CoE e gli NRSI sono solidi e congruenti, questi possono aumentare la certezza o diventare la fonte principale.
- ✓ Se entrambi hanno bassa CoE, l'integrazione non comporta un miglioramento sostanziale.

**STEP 4      Decisione finale su uso e presentazione dell'evidenza**

Tre modalità di reporting nelle tabelle GRADE, la scelta dipende dalla congruenza e dal contributo di ciascun disegno alla certezza complessiva.

**RCT e NRSI presentati separatamente**

- Due righe nelle SoF o Evidence Profile.
- Usato quando non si può fare pooling o le evidenze non devono essere integrate.

**RCT e NRSI presentati separatamente + stima combinata**

- Due subgruppi + un pooled estimate complessivo.
- Opportuno solo quando: RoB simile, no indirectness, no inconsistency, congruenza degli effetti.

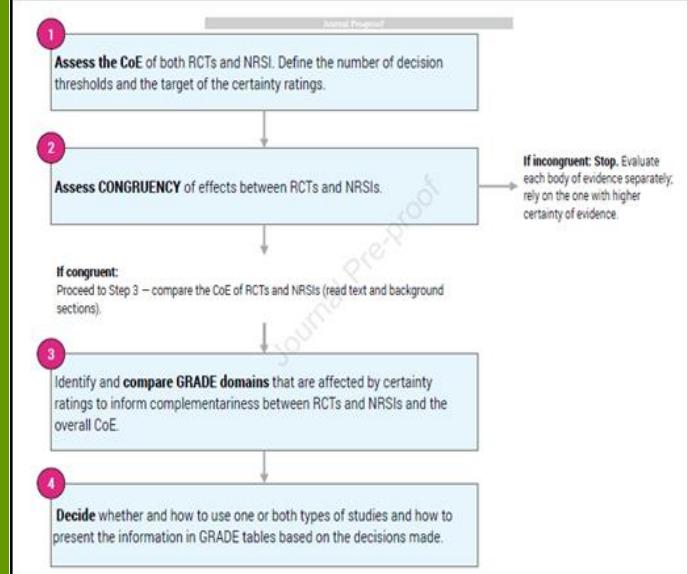
**Un'unica riga**

- Pooled estimate senza distinzione per disegno, oppure
- Solo il corpo di evidenza più solido con note a supporto.
- Scelta appropriata quando il processo decisionale identifica un corpo di evidenza principale.

**Qual' è il valore aggiunto del guidance**

Il documento introduce alcuni punti chiave di avanzamento metodologico:

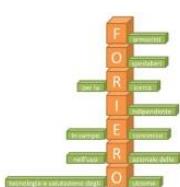
- ❖ definizione operativa e applicabile di **congruenza degli effetti**, basata su soglie EtD;
- ❖ chiarificazione del ruolo degli NRSI come **replacement, complementary o sequential evidence**;
- ❖ criteri chiari per **evitare integrazioni inappropriate**;
- ❖ un flow operativo riassunto nella Figura 3



Per chi produce linee guida, HTA o metanalisi questa Guidance fornisce

- ✓ maggiore **trasparenza** nelle scelte metodologiche;
- ✓ riduzione della variabilità tra gruppi di lavoro;
- ✓ migliore **utilizzo dell'evidenza osservazionale** quando gli RCT sono insufficienti;
- ✓ approccio compatibile con future estensioni su DAG, metodi di aggiustamento e strumenti AI.

Il GRADE Guidance 44 rappresenta un passo decisivo verso una gestione più robusta, strutturata e trasparente delle evidenze miste. La guida sarà anche inclusa nel GRADE Book come riferimento ufficiale e contribuirà a migliorare consistenza, affidabilità e interpretabilità delle sintesi di evidenza che impiegano studi randomizzati e non randomizzati.



Vuoi approfondire?

✉ Scrivici per ricevere il nostro commento tecnico completo o per partecipare a

momenti di formazione sul tema RWD/RWE.

✉ Contatti: [forierofarma@gmail.com](mailto:forierofarma@gmail.com)

✉ Iscriviti alla newsletter <https://foriero.net>

✉ Seguici su [Linkedin](#)