

Audizione della Fondazione GIMBE presso la Commissione Igiene e Sanità del Senato della Repubblica

Roma, 5 aprile 2016

Elenco allegati

1. AGREE Next Step Consortium. AGREE II. Checklist per valutare la qualità delle linee guida. Fondazione GIMBE: Bologna, aprile 2011.
2. Amir Qaseem, Frode Forland, Fergus Macbeth, et al. Guidelines International Network: verso standard internazionali per la produzione di linee guida. Evidence 2012;4(6): e1000022.
3. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, et al. Disclosure e gestione dei conflitti di interesse nelle linee guida: i principi del Guidelines International Network. Evidence 2016;8(3): e1000136

APPRAISAL OF **G**UIDELINES FOR **R**ESEARCH & **E**VALUATION **II**



AGREE II

Checklist per Valutare la Qualità delle Linee Guida

The AGREE Next Steps Consortium

Maggio 2009

Versione italiana a cura della Fondazione GIMBE

 **GIMBE**
EVIDENCE FOR HEALTH

COPYRIGHT E RIPRODUZIONI

Questo documento é il prodotto di una collaborazione internazionale. Può essere riprodotto e utilizzato con obiettivi educazionali e per la iniziative di valutazione critica e miglioramento della qualità di linee guida. Non può essere utilizzato a fini commerciali o di marketing. Ove disponibili devono essere utilizzate le versioni in lingua non inglese dello strumento originale. Le traduzioni di AGREE II in altre lingue devono essere conformi al protocollo standardizzato dall'AGREE Research Trust.

ESCLUSIONE DI RESPONSABILITÀ

AGREE II é uno strumento generico principalmente finalizzato ad assistere chi elabora e utilizza linee guida nella valutazione della loro qualità metodologica.

Gli Autori declinano ogni responsabilità conseguente a utilizzi inappropriati dello strumento AGREE II.

COPYRIGHT

© The AGREE Research Trust, maggio 2009

© Fondazione GIMBE, aprile 2011

CITARE COME

AGREE Next Step Consortium. AGREE II. Checklist per valutare la qualità delle linee guida. Fondazione GIMBE: Bologna, aprile 2011. Disponibile a: www.gimbe.org/agree. Ultimo accesso: giorno mese anno.

VERSIONE

Versione 1.0 del 30 aprile 2011

FONTI DI FINANZIAMENTO

Lo strumento AGREE II è stato realizzato con un grant (FRN77822) dei *Canadian Institutes of Health Research*



La traduzione italiana dello strumento AGREE II è stata sostenuta interamente dalla Fondazione GIMBE



PER ULTERIORI INFORMAZIONI SU AGREE

AGREE II Project Office agree@mcmaster.ca

AGREE Research Trust www.agreetrust.org



MEMBRI DELL'AGREE NEXT STEPS CONSORTIUM

Dr. Melissa C. Brouwers

Ricercatore principale, AGREE Next Steps Consortium
McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Membri del Consortium

Dr. GP. Browman	British Columbia Cancer Agency, Vancouver Island, Canada
Dr. JS. Burgers	Dutch Institute for Healthcare Improvement CBO, The Netherlands
Dr. F. Cluzeau	Chair of AGREE Research Trust; St. George's Hospital Medical School, London, UK
Dr. D. Davis	Association of American Medical Colleges, Washington, DC, USA
Dr. G. Feder	University of Bristol, UK
Dr. B. Fervers	Cancer et Environnement, Centre Léon Bérard, France
Dr. I. Graham	Canadian Institutes of Health Research, Ottawa, Ontario, Canada
Dr. J. Grimshaw	Ottawa Health Research Institute, Ontario, Canada
Dr. SE. Hanna	McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada
Ms. ME. Kho	McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada
Dr. P. Littlejohns	National Institute for Health and Clinical Excellence, London, UK
Ms. J. Makarski	McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada
Dr. L. Zitzelsberger	Canadian Partnership Against Cancer, Ottawa, Ontario, Canada

TEAM CHE HA REALIZZATO LA TRADUZIONE ITALIANA

Coordinamento scientifico

Dott. Nino Cartabellotta Fondazione GIMBE, Bologna

Coordinamento editoriale

Dott.ssa Elena Cottafava Fondazione GIMBE, Bologna

Traduzione

Dott.ssa Luigia Atorino	Fondazione GIMBE, Bologna
Dott.ssa Cristiana Forni	Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna
Dott.ssa Anna Castaldo	Istituto Don Orione, Milano
Dott. Ugo Montanari	Cooperativa "Medicina del Territorio", Roma
Dott. Domenico Quadrelli	Cooperativa "Medicina del Territorio", Roma
Dott. Antonio Scorletti	Cooperativa "Medicina del Territorio", Roma

Revisione editoriale

Dott. Roberto Luceri Fondazione GIMBE, Bologna
Dott.ssa Francesca Torre Fondazione GIMBE, Bologna

I. INTRODUZIONE

I.	Overview	1
II.	Applicazione di AGREE II	4
III.	Risorse principali e bibliografia	4

II. MANUALE D'USO di AGREE II..... 6

I.	Preparazione all'uso di AGREE II	7
II.	Struttura e contenuto di AGREE II.....	7
III.	Scala di valutazione e sezioni del manuale d'uso	8
IV.	Assegnazione dello score	9
V.	Valutazione complessiva.....	10
VI.	Guida per assegnare lo score a ciascun item	
a.	Dimensione 1. Obiettivi e ambiti di applicazione.....	11
b.	Dimensione 2. Coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse (<i>stakeholders</i>)	15
c.	Dimensione 3. Rigore metodologico	19
d.	Dimensione 4. Chiarezza espositiva	28
e.	Dimensione 5. Applicabilità.....	32
f.	Dimensione 6. Indipendenza editoriale	37
g.	Valutazione complessiva della linea guida.....	40

III. STRUMENTO AGREE II..... 1

I.	Dimensione 1. Obiettivi e ambiti di applicazione	2
II.	Dimensione 2. Coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse (<i>stakeholders</i>)	3
III.	Dimensione 3. Rigore metodologico.....	4
IV.	Dimensione 4. Chiarezza espositiva.....	7
V.	Dimensione 5. Applicabilità	8
VI.	Dimensione 6. Indipendenza editoriale	10
VII.	Valutazione complessiva della linea guida.....	11

I. INTRODUZIONE

I. OVERVIEW

i) Obiettivi dello strumento AGREE II

Le linee guida (LG) sono «raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte con metodi sistematici, per assistere medici e pazienti nel decidere le modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche¹». Inoltre le LG, che oggi coprono tutti gli aspetti dell'assistenza sanitaria (promozione della salute, screening, diagnosi, terapia etc.) possono rivestire un ruolo rilevante nelle decisioni di politica sanitaria^{2,3}.

I potenziali benefici delle LG sono proporzionali alla loro qualità: infatti metodologie appropriate e strategie rigorose nel processo di sviluppo delle LG sono cruciali per la corretta attuazione delle raccomandazioni cliniche⁴⁻⁶. Purtroppo la qualità delle LG può essere estremamente variabile e alcune spesso non raggiungono standard minimi⁷⁻⁹.

Lo strumento *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE)*¹⁰ è stato sviluppato per gestire adeguatamente la variabile qualità delle LG; infatti AGREE valuta il rigore metodologico e la trasparenza con cui le LG sono state sviluppate. La revisione dello strumento AGREE originale ha prodotto AGREE II con il nuovo manuale d'uso¹¹.

L'obiettivo di AGREE II è quello di costituire un riferimento internazionale per:

1. valutare la qualità delle LG
2. fornire una strategia metodologica per sviluppare LG
3. specificare quali informazioni, e in quale modo, dovrebbero essere riportate nelle LG

AGREE II sostituisce lo strumento originale e può essere utilizzato come parte integrante nell'ambito dei progetti di miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria.

ii) Storia del progetto AGREE

Lo strumento AGREE originale è stato pubblicato nel 2003 dall'AGREE Collaboration, gruppo internazionale di ricercatori e produttori di LG¹⁰ che avevano l'obiettivo di sviluppare uno strumento per valutare la qualità delle LG, definita dalla stessa AGREE Collaboration come «la ragionevole probabilità che le potenziali distorsioni nella produzione delle LG siano state adeguatamente gestite e che le raccomandazioni prodotte siano valide e applicabili in pratica¹⁰».

La valutazione di una LG include il giudizio sui metodi utilizzati per il loro sviluppo, le componenti delle raccomandazioni cliniche definitive e i fattori collegati alla loro applicazione pratica. I risultati del lavoro dell'AGREE Collaboration si concretizzarono con la pubblicazione dello strumento AGREE, costituito da 23 item raggruppati in 6 dimensioni di qualità. Lo strumento AGREE è stato tradotto in numerose lingue, citato in oltre 100 pubblicazioni e approvato da diverse organizzazioni sanitarie. Ulteriori informazioni sullo strumento AGREE originale e le relative pubblicazioni sono disponibili sul sito dell'AGREE Research Trust.

Come tutti i nuovi strumenti di valutazione, viene subito intuita la necessità di migliorare continuamente l'AGREE, sia per migliorarne le capacità di misurazione, sia la facilità di uso. Questa esigenza ha stimolato numerosi componenti del gruppo storico a costituire l'AGREE Next Steps Consortium (Consortium) che si è posto specifici obiettivi: migliorare l'accuratezza e la validità dello strumento AGREE nel misurare la qualità delle LG; revisionare il testo dei 23 item; migliorare la documentazione di supporto, in particolare il manuale d'uso per facilitare l'utilizzo da parte degli utenti.

Il risultato è l'AGREE II checklist costituita da 23 item raggruppati in 6 dimensioni con il nuovo manuale d'uso interamente ridisegnato per fornire informazioni esplicite per ciascuno dei 23 item. La tabella 1 confronta gli item dello strumento AGREE originale con quelli di AGREE II.

Tabella 1. Confronto tra gli item dello strumento AGREE originale e quelli di AGREE II

Item AGREE originale	Item AGREE II
Dimensione 1. Obiettivi e ambiti di applicazione	
1. Gli obiettivi generali della linea guida sono descritti in modo specifico	Non modificato
2. I quesiti clinici trattati dalla linea guida sono descritti in modo specifico	I quesiti sanitari trattati dalla linea guida sono descritti in modo specifico
3. I pazienti ai quali applicare la linea guida sono descritti in modo specifico	La popolazione target (pazienti, cittadini, etc.) a cui applicare la linea guida è descritta in modo specifico
Dimensione 2. Coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse (stakeholders)	
4. Il gruppo che ha elaborato la linea guida include tutte le categorie professionali rilevanti	Non modificato
5. Sono stati presi in considerazione i punti di vista e le preferenze dei pazienti	Sono stati presi in considerazione i punti di vista e le preferenze della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)
6. La linea guida identifica con chiarezza gli utenti target	Non modificato
7. I potenziali utenti hanno effettuato una sperimentazione pilota della linea guida	Item eliminato. Integrato nella descrizione dell'item 19
Dimensione 3. Rigore Metodologico	
8. Sono stati utilizzati metodi sistematici per ricercare le evidenze scientifiche	Non modificato. Item rinumerato (7)
9. La linea guida descrive con chiarezza i criteri utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche	Non modificato. Item rinumerato (8)
	NUOVO Item 9. La linea guida descrive con chiarezza i punti di forza e i limiti delle evidenze scientifiche
10. La linea guida descrive con chiarezza i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni	Non modificato
11. Nella formulazione delle raccomandazioni sono stati presi in considerazione benefici e rischi conseguenti alla loro applicazione	Non modificato

Item AGREE originale	Item AGREE II
12. Esiste un legame esplicito tra le raccomandazioni e le evidenze scientifiche che le supportano	Non modificato
13. Prima della pubblicazione la linea guida è stata valutata da esperti esterni	Non modificato
14. È descritta la procedura per l'aggiornamento della linea guida	Non modificato
Dimensione 4. Chiarezza espositiva	
15. Le raccomandazioni sono specifiche e non ambigue	Non modificato
16. La linea guida descrive con chiarezza le diverse opzioni per gestire la condizione clinica	La linea guida descrive con chiarezza le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria
17. Le raccomandazioni principali sono facilmente identificabili	Non modificato
Dimensione 5. Applicabilità	
18. La linea guida è corredata da strumenti per la sua applicazione pratica	La linea guida fornisce suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni Item spostato dalla dimensione 4 alla dimensione 5 Item rinumerato (19)
19. Sono stati analizzati i potenziali ostacoli organizzativi per l'applicazione delle raccomandazioni	La linea guida descrive i fattori facilitanti e gli ostacoli per l'applicazione delle raccomandazioni Item rinumerato (18)
20. Sono state considerate le potenziali implicazioni in termini di costi conseguenti all'applicazione delle raccomandazioni	Sono state considerate le potenziali implicazioni sulle risorse conseguenti all'applicazione delle raccomandazioni
21. La linea guida definisce i principali indicatori per il monitoraggio e/o audit	La linea guida fornisce gli indicatori per il suo monitoraggio (audit)
Dimensione 6. Indipendenza editoriale	
22. Dal punto di vista editoriale la linea guida è indipendente dalle fonti di finanziamento	I contenuti della linea guida non sono stati influenzati dagli eventuali sponsor istituzionali o commerciali
23. I componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato gli eventuali conflitti d'interesse	Gli eventuali conflitti di interesse dei componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida sono stati esplicitamente dichiarati e adeguatamente governati

II. APPLICAZIONE DI AGREE II

i) Quali linee guida possono essere valutate con AGREE II?

Analogamente allo strumento originale, AGREE é stato realizzato per valutare le LG sviluppate a livello locale, regionale, nazionale, internazionale, sia nella versione originale, sia nei successivi aggiornamenti, sia in versione cartacea che elettronica.

AGREE II è uno strumento metodologico “generico” che può essere applicato a LG che riguardano tutte le patologie/condizioni, gestite in qualsiasi setting assistenziale, per raccomandazioni relative a tutti gli interventi sanitari: preventivi, diagnostici, terapeutici, assistenziali, organizzativi, riabilitativi, palliativi, etc. AGREE II non è, invece, uno strumento idoneo per valutare LG con contenuti esclusivamente organizzativi (*guidance*). Infine, il suo possibile impiego per valutare i reports di *Health Technology Assessment* non è ancora stato formalmente valutato.

ii) Chi dovrebbe utilizzare AGREE II?

AGREE II é destinato a varie categorie di utenti:

- **professionisti sanitari**, per valutare una LG prima di adottare le sue raccomandazioni nella pratica clinica;
- **organizzazioni che producono LG**, per pianificare una rigorosa metodologia di sviluppo, per verificare che le proprie LG aderiscano a standard di qualità internazionali, per valutare altre LG di altre organizzazioni ai fini di un loro potenziale adattamento;
- **manager**, per identificare quali LG utilizzare nelle decisioni di politica sanitaria;
- **formatori**, sia per insegnare l’approccio critico alle LG sia per definire le competenze fondamentali per la produzione e il reporting delle LG.

III. RISORSE PRINCIPALI E BIBLIOGRAFIA

i) AGREE Research Trust

L’AGREE Research Trust (ART) è un’organizzazione indipendente fondata nel 2004, dopo che l’AGREE Collaboration aveva concluso le proprie attività. ART ha approvato AGREE II, sostiene il programma di ricerca e sviluppo, gestisce gli interessi dell’iniziativa e ne detiene il copyright.

Il sito web di AGREE Research Trust (www.agreetrust.org) mette a disposizione:

- download gratuito di AGREE II
- collegamento con il manuale d’uso on-line di AGREE II
- bibliografia che cita AGREE II e lo strumento AGREE originale
- download gratuito di AGREE originale
- informazioni su: progetto AGREE, AGREE Next Steps Consortium, AGREE Collaboration

ii) Come citare AGREE II, versione originale

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al.; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182:E839-42.

ii) Come citare AGREE II, versione italiana

AGREE Next Step Consortium. AGREE II: checklist per la valutazione della qualità delle linee guida. Fondazione GIMBE: Bologna, aprile 2011. Disponibile su: www.gimbe.org/agree. Ultimo accesso: giorno, mese, anno.

iii) Come citare lo strumento AGREE originale

AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*. 2003 Feb;12(1):18-23.

iv) Strumento di training online di AGREE II e bibliografia relativa ad AGREE II

Disponibili su: www.agreetrust.org

BIBLIOGRAFIA

1. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:527-530.
2. Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines IOM. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington: National Academy Press; 1990.
3. Browman GP, Snider A, Ellis P. Negotiating for change. The healthcare manager as catalyst for evidence-based practice: changing the healthcare environment and sharing experience. *Healthc Pap* 2003;3:10-22.
4. Grol R. Success and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. *Med Care* 2001;39(8 Suppl 2):46-54.
5. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice: a systematic review of theoretic concepts, practice experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ*. 1997;157:408-16.
6. Grimshaw J, Russell I. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet* 1993;342:1317-22.
7. Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999;281:1900-5.
8. Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for critical appraisal. *Lancet* 2000;355:103-6.
9. Burgers JS, Fervers B, Haugh M, Brouwers M, Browman G, Phillip T, Cluzeau FA. International assessment of the quality of clinical practice guidelines in oncology using the Appraisal of Guidelines and Research and Evaluation Instrument. *J Clin Oncol* 2004;22:2000-7.
10. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12:18-23.
11. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al.; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182:E839-42.

AGREE II

MANUALE D'USO



AGREE II

Versione italiana a cura della Fondazione GIMBE



II. MANUALE d'USO di AGREE II

Considerato che il manuale è stato realizzato per guidare i valutatori nell'uso dello strumento, la sua lettura è fortemente consigliata prima di utilizzare AGREE II.

I. Preparazione all'uso di AGREE II

i) Documenti allegati alle linee guida

Prima di utilizzare AGREE II, l'utente dovrebbe innanzitutto leggere con attenzione l'intera LG; in secondo luogo dovrebbe recuperare tutte le informazioni sul processo di sviluppo della LG. Tali informazioni possono essere contenute nel documento stesso, come le raccomandazioni della LG, oppure essere sintetizzate in un report tecnico separato, in un manuale metodologico o nella dichiarazione sui metodi utilizzati per lo sviluppo della LG. La documentazione di supporto può essere parte integrante della LG, oppure essere disponibile sul sito web dell'organizzazione. Se gli autori della LG sono tenuti a informare i lettori sull'esistenza e ubicazione di tutti i documenti tecnici e di supporto, gli utenti di AGREE II dovrebbero impegnarsi a identificarli e includerli tra i materiali necessari per la valutazione della LG.

ii) Numero di valutatori

Ogni LG dovrebbe essere esaminata da almeno 2, preferibilmente 4, valutatori al fine di aumentare l'affidabilità della valutazione. Sono in fase di sviluppo test per valutare l'affidabilità dello strumento AGREE II.

II. Struttura e contenuti di AGREE II

AGREE II è costituito da 23 item raggruppati in 6 dimensioni, oltre a 2 item di valutazione complessiva. Ciascuna dimensione analizza un aspetto specifico della qualità della LG.

Dimensione 1. Obiettivi e ambiti di applicazione. Analizza l'obiettivo generale della LG, i quesiti clinico-assistenziali a cui risponde la LG e la popolazione target (item 1-3).

Dimensione 2. Coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse (*stakeholders*). Verifica l'entità del coinvolgimento di tutti gli *stakeholders*, oltre che il punto di vista dei potenziali utenti della LG (item 4-6).

Dimensione 3. Rigore metodologico. Analizza metodi e strumenti utilizzati per la ricerca bibliografica, la valutazione critica e la selezione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni cliniche, l'aggiornamento della LG (item 7-14).

Dimensione 4. Chiarezza espositiva. Esamina il linguaggio, la struttura e il formato della LG (item 15-17).

Dimensione 5. Applicabilità. Analizza le possibili barriere e i fattori facilitanti l'implementazione della LG, le possibili strategie per favorirne l'adozione, l'implicazione sulle risorse economiche conseguenti all'applicazione della LG (item 18-21).

Dimensione 6. Indipendenza editoriale. Verifica se eventuali conflitti di interesse abbiano influenzato la formulazione delle raccomandazioni (item 22-23).

I due item di valutazione complessiva permettono di assegnare un punteggio alla qualità della LG e di raccomandarne, o meno, il suo utilizzo.

III. Scala di valutazione e sezioni del manuale d'uso

Per tutti gli item di AGREE II il punteggio viene assegnato utilizzando una scala a 7 punti: da 1 (disaccordo totale) a 7 (accordo totale).

Il manuale d'uso fornisce indicazioni per assegnare lo score a ciascun item, grazie alle tre sezioni che facilitano ulteriormente la valutazione dell'utente: descrizione, dove cercare, come assegnare il punteggio.

i) Scala di valutazione

Tutti gli item di AGREE II prevedono una valutazione in base alla seguente scala a 7 punti:

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Punteggio 1 (*Disaccordo totale*). Dovrebbe essere assegnato quando mancano informazioni relative all'item, oppure se il concetto è trattato in modo molto superficiale.

Punteggio 7 (*Accordo totale*). Dovrebbe essere assegnato se la qualità delle informazioni riportate è eccezionale e se sono pienamente soddisfatti tutti i criteri e le considerazioni richiesti dal manuale d'uso.

Punteggio da 2 a 6. Dovrebbe essere assegnato quando il contenuto dell'item di AGREE II non soddisfa (in misura variabile) i criteri e le considerazioni richiesti dal manuale d'uso. Il punteggio viene assegnato sia in relazione alla completezza, sia alla qualità del reporting. Nella sezione del manuale "Come assegnare il punteggio" vengono forniti per ciascun item i dettagli per valutare i rispettivi criteri e considerazioni.

ii) Descrizione

Definisce i concetti generali relativi ai singoli item, riportando esempi pratici.

iii) Dove cercare

Suggerisce all'utente quali capitoli/sezioni della LG consultare per identificare le informazioni richieste da ciascun item. Considerato che si tratta solo di suggerimenti, è responsabilità dei valutatori revisionare l'intera LG e i materiali di supporto al fine di garantire una corretta valutazione.

In questa sezione, accanto alla traduzione italiana dei nomi dei capitoli/sezioni, è stata mantenuta anche quella originale per facilitare gli utenti nella valutazione di LG in lingua inglese.

iv) Come assegnare il punteggio: criteri e considerazioni

Questa sezione riporta per ciascun item i dettagli sia sui criteri di valutazione, sia sulle considerazioni specifiche.

- I **criteri** identificano gli elementi espliciti che riflettono la definizione dell'item. Quanti più criteri sono soddisfatti, tanto più elevato sarà il punteggio da assegnare a quel determinato item.
- Le **considerazioni** hanno l'obiettivo di facilitare la valutazione, tenendo conto che è indispensabile il giudizio dei valutatori. Quante più considerazioni sono identificate nella LG, tanto più elevato sarà il punteggio relativo a quell'item.

È fondamentale sottolineare che per assegnare il punteggio ai singoli item della LG è richiesto un livello di giudizio che può essere guidato, ma non sostituito, dai criteri e dalle considerazioni. Pertanto, per nessun item di AGREE II vengono fornite esplicite aspettative sullo score atteso.

v) Ulteriori considerazioni per l'utilizzo di AGREE II

Occasionalmente, uno o più item di AGREE II potrebbero non essere applicabili alla LG valutata: ad esempio, una LG con obiettivi molto ristretti generalmente non fornisce raccomandazioni cliniche per la gestione integrale della malattia/condizione (vedi item 16). Considerato che lo strumento AGREE II non prevede l'opzione "Non Applicabile", esistono due strategie per gestire questa evenienza: i valutatori possono ignorare quel determinato item, oppure assegnargli score 1, esplicitando quale motivazione la mancanza di informazioni. **La strategia dei valutatori deve essere preliminarmente definita e descritta esplicitamente: infatti, se si decide di eliminare uno o più item è necessario applicare le opportune modifiche per calcolare il punteggio della dimensione. Come principio generale, si sconsiglia di escludere l'item dal processo di valutazione.**

IV. Assegnazione dello score

Per ciascuna delle 6 dimensioni di AGREE II viene calcolato uno score di qualità. Gli score assegnati alle 6 dimensioni sono indipendenti e non devono essere aggregati in uno score unico.

i) Calcolo dello score

Lo score di ciascuna dimensione viene determinato sommando tutti gli score dei singoli item che la compongono, calcolando il totale come percentuale del punteggio massimo possibile per quella dimensione.

Esempio

	Item 1	Item 2	Item 3	Totale
Valutatore 1	5	6	6	17
Valutatore 2	6	6	7	19
Valutatore 3	2	4	3	9
Valutatore 4	3	3	2	8
Totale	16	19	18	53

Punteggio massimo possibile = 7 (accordo totale) x 3 (item) x 4 (valutatori) = 84
Punteggio minimo possibile = 1 (disaccordo totale) x 3 (item) x 4 (valutatori) = 12

Il punteggio calcolato della dimensione è:

$$\frac{\text{Punteggio ottenuto} - \text{Punteggio minimo possibile}}{\text{Punteggio massimo possibile} - \text{Punteggio minimo possibile}}$$

$$\frac{53 - 12}{84 - 12} \times 100 = \frac{41}{72} \times 100 = 0,5694 \times 100 = 57\%$$

Se alcuni item non vengono inclusi è necessario apportare le opportune modifiche nel calcolo dei punteggi massimi e minimi.

ii) Interpretazione dello score della dimensione

Anche se gli score delle sei dimensioni sono utili per confrontare diverse LG e informano se una LG debba, o meno, essere raccomandata per l'uso, il Consortium non ha definito score minimi per ciascuna dimensione al fine di differenziare tra LG di elevata o bassa qualità. Queste decisioni sono affidate agli utenti di AGREE II e devono essere guidate anche dal contesto in cui viene utilizzato lo strumento.

V. Valutazione complessiva

Dopo aver completato i 23 item, AGREE II permette di effettuare una valutazione globale della LG. Gli utenti, tenendo conto dei criteri utilizzati nel processo di valutazione, forniscono un giudizio quantitativo sulla qualità della LG e dichiarano se raccomanderebbero, o meno, la LG valutata.

VI. Guida per assegnare lo score a ciascun item

Le pagine successive del manuale forniscono una guida dettagliata per assegnare lo score nel processo di valutazione di una LG. Per ciascuno dei 23 item il manuale riporta la descrizione, suggerisce i capitoli/paragrafi della LG dove cercare le informazioni, fornisce le indicazioni per assegnare lo score.

DIMENSIONE 1

OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE

1. Gli obiettivi generali della linea guida sono descritti in modo specifico
2. I quesiti sanitari trattati dalla linea guida sono descritti in modo specifico
3. La popolazione target (pazienti, cittadini, etc.) a cui applicare la linea guida è descritta in modo specifico

OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE

1. Gli obiettivi generali della linea guida sono descritti in modo specifico

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

L'item 1 riguarda il potenziale impatto della LG sulla salute degli individui e delle popolazioni. Dovrebbero essere descritti in dettaglio sia gli obiettivi generali della LG, sia i benefici attesi sulla malattia/condizione oggetto della LG. Ad esempio, specifiche dichiarazioni sugli obiettivi della LG potrebbero essere:

- Prevenire le complicanze a lungo termine nei pazienti diabetici
- Ridurre il rischio di eventi vascolari in pazienti con pregresso infarto acuto del miocardio
- Definire le strategie più efficaci per lo screening del carcinoma colon-rettale
- Fornire indicazioni sulle modalità più efficaci per il trattamento e il management dei pazienti con diabete mellito

Dove cercare

Per identificare obiettivi e benefici attesi, esaminare le sezioni iniziali della LG: introduzione, ambito (*scope*), finalità (*purpose*), razionale (*rationale*), background, obiettivi (*objectives*). In alcuni casi, il razionale o la necessità della LG sono descritti in un documento separato (ad esempio, la proposta per la stesura della LG).

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- Obiettivi sanitari: prevenzione, screening, diagnosi, trattamento, etc.
- Benefici attesi
- Target: popolazione, società, etc.

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- L'item è ben formulato? Le descrizioni sono chiare e sintetiche?
- Il contenuto dell'item è facilmente reperibile nella LG?

OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE

2. I quesiti sanitari trattati dalla linea guida sono descritti in modo specifico

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

Dovrebbe essere fornita una dettagliata descrizione dei quesiti sanitari affrontati dalla LG - non necessariamente espressi in forma di domanda - in particolare per le raccomandazioni principali (vedi item 17). Seguendo gli esempi dell'item 1:

- Quante volte in un anno dovrebbe essere misurata l'emoglobina glicata nei pazienti diabetici?
- Quale dovrebbe essere il dosaggio giornaliero di aspirina nei pazienti con infarto acuto del miocardio?
- In un programma di screening di popolazione, la ricerca del sangue occulto nelle feci riduce la mortalità per carcinoma colon-rettale?
- Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 l'auto-monitoraggio è efficace per il controllo glicemico?

Dove cercare

Per identificare i quesiti trattati dalla LG, esaminare le sezioni iniziali della LG: quesiti (*questions*), ambito (*scope*), finalità (*purpose*), rationale (*rationale*), background. In alcuni casi, i quesiti sono riportati in un documento separato (ad es. nella sezione che specifica i dettagli della ricerca bibliografica).

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- Popolazione target
- Interventi o esposizioni
- Confronti (se appropriati)
- Outcome
- Setting o contesto assistenziale

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- L'item è ben formulato? Le descrizioni sono chiare e sintetiche?
- Il contenuto dell'item è facilmente reperibile nella LG?
- I quesiti forniscono informazioni sufficienti per chi voglia sviluppare una LG sullo stesso argomento e/o per identificare la popolazione/pazienti e il contesto assistenziale di riferimento?

OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE

3. La popolazione target (pazienti, cittadini, etc.) a cui applicare la linea guida è descritta in modo specifico

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

Dovrebbe essere fornita una chiara descrizione della popolazione (pazienti, cittadini, etc.) a cui la LG si rivolge: fasce di età, genere, condizione clinica, comorbidità. Ad esempio:

- Una LG sulla gestione del diabete mellito include pazienti con diabete non insulino-dipendente, escludendo quelli con comorbidità cardiovascolare
- Una LG sulla gestione della depressione include solo pazienti adulti con depressione maggiore, secondo i criteri del DSM-IV, ed esclude sia i pazienti con sintomi psicotici, sia i bambini
- Una LG sullo screening del carcinoma della mammella include solo donne di età compresa tra 50 e 70 anni senza storia di neoplasia e senza familiarità per carcinoma mammario

Dove cercare

Per l'identificazione della popolazione target della LG, esaminare le sezioni iniziali della LG: popolazione di pazienti (*patient population*), popolazione target (*target population*), pazienti rilevanti (*relevant patients*), ambito (*scope*), finalità (*purpose*). L'esplicita esclusione di alcune popolazioni (ad es. bambini) rientra in questo item.

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- Popolazione target, genere, età
- Condizioni cliniche (se rilevanti)
- Severità/stadio della malattia (se rilevante)
- Comorbidità (se rilevanti)
- Popolazioni escluse (se rilevanti)

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- L'item è ben formulato? Le descrizioni sono chiare e sintetiche?
- Il contenuto dell'item è facilmente reperibile nella LG?
- Le informazioni sulla popolazione target sono sufficientemente dettagliate da consentire che le raccomandazioni della LG vengano applicate ai soggetti con le specifiche indicazioni?

DIMENSIONE 2

COINVOLGIMENTO DEI SOGGETTI PORTATORI DI INTERESSE (*stakeholders*)

4. Il gruppo che ha elaborato la linea guida include tutte le categorie professionali rilevanti
5. Sono stati presi in considerazione i punti di vista e le preferenze della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)
6. La linea guida identifica con chiarezza gli utenti target

COINVOLGIMENTO DEI SOGGETTI PORTATORI DI INTERESSE (*stakeholders*)

4. Il gruppo che ha elaborato la linea guida include tutte le categorie professionali rilevanti

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

Dovrebbero essere fornite informazioni sulla composizione, professione, specializzazione e competenze rilevanti dei soggetti coinvolti in una o più fasi del processo di elaborazione della LG: membri dello *steering group*, professionisti coinvolti nella ricerca, selezione e valutazione delle evidenze, soggetti coinvolti nella formulazione delle raccomandazioni. Questo item non comprende:

- i soggetti che hanno effettuato una revisione “esterna” della LG (item 13)
- i punti di vista e le preferenze della popolazione target (item 5)

Dove cercare

Per la composizione del gruppo che ha elaborato la LG esaminare le sezioni iniziali della LG, la sezione dei metodi (*methods*), l’elenco dei membri del panel (*panel member list*), i ringraziamenti (*acknowledgements*), le appendici.

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell’item include i seguenti CRITERI

Per ogni componente del gruppo che ha elaborato la LG sono riportate le seguenti informazioni:

- nome e cognome
- professione (ad es: medico, ostetrica, economista)
- specialità (ad es: neurochirurgo, cardiologo)
- istituzione di appartenenza con relativa area geografica
- ruolo nel gruppo che ha sviluppato la LG

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- L’item è ben formulato? Le descrizioni sono chiare e sintetiche?
- Il contenuto dell’item è facilmente reperibile nella LG?
- I componenti sono stati selezionati in modo appropriato rispetto al *topic* e agli obiettivi della LG? Potenziali candidati includono varie categorie: clinici, esperti dei contenuti, ricercatori, amministratori sanitari e finanziatori
- Il gruppo che ha elaborato la LG comprende almeno un esperto di metodologia (ad es. epidemiologo, statistico, documentalista sanitario, esperto di revisioni sistematiche, etc.)?

COINVOLGIMENTO DEI SOGGETTI PORTATORI DI INTERESSE (*stakeholders*)

5. Sono stati presi in considerazione i punti di vista e le preferenze della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

Durante l'elaborazione di una LG dovrebbero essere prese in considerazione esperienze e aspettative sull'assistenza sanitaria della popolazione target. Esistono vari metodi per assicurarsi che tali punti di vista informino i diversi momenti della produzione di una LG: consultazioni formali di pazienti/cittadini per definire le tematiche prioritarie su cui produrre LG, loro partecipazione al gruppo che ha elaborato la LG, loro revisione esterna della bozza del documento. In alternativa, queste informazioni possono essere acquisite tramite interviste dei pazienti/cittadini o da revisioni della letteratura su valori, preferenze ed esperienze dei pazienti/cittadini. La LG dovrebbe riportare esplicitamente quali metodologie, tra quelle descritte, sono state utilizzate per considerare il punto di vista dei pazienti/cittadini.

Dove cercare

Esaminare le sezioni relative al processo di sviluppo della LG: ambito (*scope*), metodi (*methods*), elenco dei membri del panel (*panel member list*), revisione esterna (*external reviews*), punti di vista della popolazione target (*target population perspectives*).

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- Descrizione delle strategie utilizzate per raccogliere punti di vista e preferenze dei pazienti/cittadini (ad es. partecipazione al gruppo che ha elaborato la LG, revisione della letteratura, etc.)
- Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (ad es. evidenze scientifiche, survey, focus group, etc.)
- Tipologia d'informazioni acquisite su pazienti/cittadini
- Descrizione delle metodologie con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo della LG e/o nella formulazione delle raccomandazioni

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- L'item è ben formulato? Le descrizioni sono chiare e sintetiche?
- Il contenuto dell'item è facilmente reperibile nella LG?

COINVOLGIMENTO DEI SOGGETTI PORTATORI DI INTERESSE (*stakeholders*)

6. La linea guida identifica con chiarezza gli utenti target

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

Gli utenti target devono essere chiaramente definiti, per consentire al lettore di stabilire immediatamente se la LG sia o meno di suo interesse. Ad esempio, gli utenti target di una LG sulla lombalgia possono includere medici di medicina generale, neurologi, chirurghi ortopedici, reumatologi e fisioterapisti.

Dove cercare

Per una descrizione degli utenti target della LG esaminare le sezioni iniziali: utenti target (*target users*), utenti previsti (*intended users*).

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- Descrizione chiara degli utenti target della LG (ad es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, decisori di politica sanitaria)
- Descrizione delle possibili modalità di utilizzo della LG (ad es. informare le decisioni clinico-assistenziali, informare le decisioni manageriali e di politica sanitaria, definire standard assistenziali, etc.)

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- L'item è ben formulato? Le descrizioni sono chiare e sintetiche?
- Il contenuto dell'item è facilmente reperibile nella LG?
- Gli utenti target della LG sono appropriati rispetto agli obiettivi dichiarati?

DIMENSIONE 3

RIGORE METODOLOGICO

7. Sono stati utilizzati metodi sistematici per ricercare le evidenze scientifiche
8. La linea guida descrive con chiarezza i criteri utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche
9. La linea guida descrive con chiarezza i punti di forza e i limiti delle evidenze scientifiche
10. La linea guida descrive con chiarezza i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni
11. Nella formulazione delle raccomandazioni sono stati presi in considerazione benefici e rischi conseguenti alla loro applicazione
12. Esiste un legame esplicito tra le raccomandazioni e le evidenze scientifiche che le supportano
13. Prima della pubblicazione la linea guida è stata valutata da esperti esterni
14. È descritta la procedura per l'aggiornamento della linea guida

RIGORE METODOLOGICO

7. Sono stati utilizzati metodi sistematici per ricercare le evidenze scientifiche

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

La strategia utilizzata per ricercare le evidenze scientifiche dovrebbe essere riportata nei dettagli: fonti consultate, termini utilizzati, range temporale considerato. Le fonti possono includere banche dati primarie (ad es. MEDLINE, EMBASE, CINHAHL, etc.), banche dati di revisioni sistematiche (ad es. Cochrane Library, DARE, etc.), banche dati di LG (ad es. US National Guideline Clearinghouse, German Guideline Clearinghouse, etc.), consultazione manuale delle riviste, revisioni di atti dei congressi, etc. La ricerca delle evidenze scientifiche dovrebbe essere sistematica, priva di potenziali bias e sufficientemente dettagliata da poter essere replicata.

Dove cercare

Esaminare le sezioni che descrivono il processo di sviluppo della LG: metodi (*methods*), strategie di ricerca bibliografica (*search strategies*). Talora le strategie di ricerca sono riportate in una appendice della LG o in documenti separati.

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (ad es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINHAHL, etc.)
- Range temporale (ad es. dal 1 gennaio 2004 al 31 marzo 2008)
- Termini utilizzati per la ricerca bibliografica: (ad es. termini MeSH, *subheadings*, testo libero, etc.)
- Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- L'item è ben formulato? Le descrizioni sono chiare e sintetiche?
- Il contenuto dell'item è facilmente reperibile nella LG?
- La ricerca bibliografica è sistematica e appropriata per rispondere ai quesiti sanitari della LG? Sono state consultate tutte le banche dati rilevanti e utilizzati i termini di ricerca appropriati?
- I dettagli forniti sono sufficienti per poter replicare la ricerca bibliografica?

RIGORE METODOLOGICO

8. La linea guida descrive con chiarezza i criteri utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

La LG dovrebbe descrivere in maniera esplicita i criteri di inclusione/esclusione delle evidenze scientifiche identificate dalla ricerca bibliografica. Ad esempio, gli autori della LG possono decidere di includere solo le evidenze derivanti da trial controllati e randomizzati e di escludere articoli pubblicati in lingue diverse dall'inglese.

Dove cercare

Esaminare le sezioni che descrivono il processo di sviluppo della LG: metodi (*methods*), ricerca bibliografica (*literature search*), criteri di inclusione/esclusione (*inclusion/exclusion criteria*). Talora i criteri di selezione delle evidenze sono riportati in una appendice della LG o in documenti separati.

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- Descrizione dei criteri di inclusione:
 - caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)
 - disegno dello studio
 - confronti (se rilevante)
 - outcome
 - lingua di pubblicazione (se rilevante)
 - contesto assistenziale (se rilevante)
- Descrizione dei criteri di esclusione, se rilevanti (ad es. *solo in francese* elencato nei criteri di inclusione può escludere logicamente *non in lingua francese* nei criteri di esclusione)

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- L'item è ben formulato? Le descrizioni sono chiare e sintetiche?
- Il contenuto dell'item è facilmente reperibile nella LG?
- È descritto il rationale dei criteri utilizzati per l'inclusione/esclusione delle evidenze?
- I criteri di inclusione/esclusione delle evidenze sono coerenti con i quesiti sanitari della LG?
- È possibile che evidenze rilevanti non siano state prese in considerazione?

RIGORE METODOLOGICO

9. La linea guida descrive con chiarezza i punti di forza e i limiti delle evidenze scientifiche

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

La LG dovrebbe riportare punti di forza e limiti delle evidenze scientifiche attraverso descrizioni esplicite – con metodi/strumenti informali o formali – sul rischio di bias di ogni studio e/o per specifici outcome e/o commentando esplicitamente tutte le evidenze sintetizzate. La presentazione di punti di forza e limiti delle evidenze può essere effettuata con tabelle che commentano le varie dimensioni della qualità dei singoli studi, con l'applicazione di specifici strumenti (ad es. score di Jadad, metodo GRADE), oppure attraverso modalità descrittive.

Dove cercare

Per le informazioni sulla qualità metodologica degli studi (ad es. il rischio di bias) esaminare le sezioni che descrivono il processo di sviluppo della LG. Per riassumere le caratteristiche qualitative spesso vengono utilizzate le tabelle delle evidenze (*evidence tables*). In alcune LG, ad esempio, esiste una netta distinzione fra descrizione e interpretazione delle evidenze, rispettivamente nella sezione di risultati (*results section*) e nella sezione di discussione (*discussion section*).

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- Descrizione degli strumenti di valutazione critica delle evidenze e delle modalità di interpretazione da parte dei componenti del gruppo che ha elaborato la LG
- I principali aspetti di valutazione critica e di interpretazione sono:
 - disegno degli studi inclusi
 - limiti metodologici dello studio: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati
 - rilevanza degli outcome primari e secondari
 - consistenza e direzione dei risultati tra i diversi studi
 - entità dei benefici rispetto ai rischi
 - applicabilità al contesto assistenziale reale

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- L'item è ben formulato? Le descrizioni sono chiare e sintetiche?
- Il contenuto dell'item è facilmente reperibile nella LG?
- Le descrizioni sono complete, appropriate, neutrali e prive di bias?

RIGORE METODOLOGICO

10. La linea guida descrive con chiarezza i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

Dovrebbero essere descritti sia i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni, sia le modalità con cui si è giunti alle decisioni finali: votazione, consenso informale, tecniche di consenso formale (ad es. metodo Delphi, tecniche di Glaser, metodo RAND, etc.). Dovrebbero inoltre essere specificate sia le aree di disaccordo, sia i metodi utilizzati per raggiungere il consenso.

Dove cercare

Esaminare le sezioni che descrivono il processo di sviluppo della LG: metodi (*methods*) e processo di sviluppo della LG (*guideline development process*). Talora i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni sono descritti in un'appendice o in documenti separati.

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- Descrizione del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (ad es. gli step del metodo Delphi modificato, le procedure di voto considerate, etc.)
- Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (ad es. il grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, i risultati delle procedure di voto, etc.)
- Descrizione di come il processo ha influenzato le raccomandazioni (ad es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle raccomandazioni finali, allineamento tra le votazioni finali e le raccomandazioni, etc.)

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- L'item è ben formulato? Le descrizioni sono chiare e sintetiche?
- Il contenuto dell'item è facilmente reperibile nella LG?
- È stato utilizzato un processo di consenso formale per produrre le raccomandazioni?
- I metodi utilizzati erano appropriati?

RIGORE METODOLOGICO

11. Nella formulazione delle raccomandazioni sono stati presi in considerazione benefici e rischi conseguenti alla loro applicazione

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

Nella formulazione delle raccomandazioni dovrebbero essere considerati benefici e rischi conseguenti alla loro applicazione. Ad esempio, una LG sulla gestione del carcinoma mammario può descrivere gli effetti complessivi sui vari outcome (sopravvivenza, qualità di vita, effetti collaterali, sintomi, età), oppure confrontare le diverse opzioni terapeutiche. Dalla lettura della LG deve risultare esplicitamente che questi aspetti sono stati presi in considerazione.

Dove cercare

Per una descrizione delle evidenze, della loro interpretazione e della loro traduzione in raccomandazioni cliniche, esaminare le sezioni che descrivono il processo di sviluppo della LG: metodi (*methods*), interpretazione (*interpretation*), discussione (*discussion*), raccomandazioni (*recommendations*).

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto
- Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto
- Bilancio (*trade-off*) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni
- Le raccomandazioni riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- L'item è ben formulato? Le descrizioni sono chiare e sintetiche?
- Il contenuto dell'item è facilmente reperibile nella LG?
- La discussione è parte integrale del processo di sviluppo della LG? (ad es. risulta che è stata effettuata durante la formulazione delle raccomandazioni, piuttosto che come riflessione successiva)
- Il gruppo che ha elaborato la LG ha valutato benefici e rischi con le stesse modalità?

RIGORE METODOLOGICO

12. Esiste un legame esplicito tra le raccomandazioni e le evidenze scientifiche che le supportano

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

Dalla lettura della LG dovrebbe emergere un legame esplicito tra le raccomandazioni e le evidenze scientifiche; in particolare, l'utente della LG dovrebbe essere in grado di identificare le evidenze che supportano ciascuna raccomandazione clinica.

Dove cercare

Nelle sezioni che riportano le raccomandazioni cliniche (*recommendations*) e le principali evidenze (*evidence*) analizzare le raccomandazioni e il testo, solitamente precedente, che descrive le evidenze a supporto.

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- È descritta la metodologia con cui il gruppo che ha elaborato la LG ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni
- Ciascuna raccomandazione clinica è riferita a un paragrafo descrittivo e/o a una lista di voci bibliografiche relative alle principali evidenze che la supportano
- Nella sezione dei risultati della LG le raccomandazioni sono collegate alle tabelle delle evidenze (*evidence tables*)

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- Esiste congruenza tra evidenze scientifiche e raccomandazioni cliniche?
- Il link tra raccomandazioni ed evidenze di supporto è facilmente reperibile nella LG?
- Quando mancano le evidenze o una raccomandazione clinica è basata prevalentemente sulle opinioni del gruppo che ha elaborato la LG, piuttosto che sulle evidenze, è dichiarato e descritto con chiarezza?

RIGORE METODOLOGICO

13. Prima della pubblicazione la linea guida è stata valutata da esperti esterni

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

Prima della pubblicazione una LG dovrebbe essere valutata da un gruppo di esperti esterni (*external reviewers*) che, per definizione, non devono appartenere al gruppo che ha elaborato la LG. Tali revisori dovrebbero includere: esperti dell'area clinico-assistenziale trattata, esperti di metodologia e rappresentanti della popolazione target (pazienti, cittadini). Dovrebbe essere descritta la metodologia utilizzata per condurre la revisione esterna e riportato l'elenco dei revisori e la loro affiliazione.

Dove cercare

Esaminare le sezioni che descrivono il processo di sviluppo della LG: metodi (*methods*), risultati (*results*), interpretazione (*interpretation*). In alcuni casi, tali informazioni si trovano nella sezione dei ringraziamenti (*acknowledgements*).

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- Finalità della revisione esterna (ad es. migliorare la qualità della LG, raccogliere feedback sulle raccomandazioni in versione preliminare, valutare applicabilità e fattibilità, disseminare le evidenze, etc.)
- Metodi adottati per la revisione esterna (ad es. scala a punteggio, domande a risposta libera, etc.)
- Descrizione dei revisori esterni (ad es. numero, tipologia, affiliazioni, etc.)
- Informazioni ottenute dalla revisione esterna (ad es. sintesi dei risultati principali)
- Descrizione delle modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della LG e/o per la formulazione delle raccomandazioni (ad es. i risultati sono stati utilizzati, o meno, per formulare le raccomandazioni finali)

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- L'item è ben formulato? Le descrizioni sono chiare e sintetiche?
- Il contenuto dell'item è facilmente reperibile nella LG?
- I revisori esterni sono qualificati e idonei rispetto agli obiettivi della LG? È descritto il rationale per la scelta dei revisori?
- Con quali modalità il gruppo che ha elaborato la LG ha utilizzato le informazioni fornite dai revisori esterni?

RIGORE METODOLOGICO

14. È descritta la procedura per l'aggiornamento della linea guida

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

Considerato che una LG costituisce un “distillato” delle evidenze scientifiche più recenti, la procedura di aggiornamento dovrebbe essere dichiarata esplicitamente. Ad esempio, può essere definito un intervallo temporale entro cui aggiornare la LG, oppure essere previsto un gruppo di lavoro permanente che aggiorna la LG in relazione alle evidenze scientifiche che emergono dalla letteratura.

Dove cercare

Esaminare l'introduzione (*introduction*), i paragrafi che descrivono il processo di sviluppo della LG (*methods, guideline development process*) e quelli relativi all'aggiornamento della LG (*guideline update*) o alla sua “scadenza” (*date of guideline*).

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- Dichiarazione esplicita che la LG sarà aggiornata
- Intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la LG
- Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornamento della LG

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- L'item è ben formulato? Le descrizioni sono chiare e sintetiche?
- Il contenuto dell'item è facilmente reperibile nella LG?
- Sono fornite sufficienti informazioni sulla data e/o sui criteri di aggiornamento?

DIMENSIONE 4

CHIAREZZA ESPOSITIVA

15. Le raccomandazioni sono specifiche e non ambigue
16. La linea guida descrive con chiarezza le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria
17. Le raccomandazioni principali sono facilmente identificabili

CHIAREZZA ESPOSITIVA

15. Le raccomandazioni sono specifiche e non ambigue

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

Una raccomandazione clinica basata sulle migliori evidenze disponibili, dovrebbe fornire una precisa descrizione dell'intervento sanitario appropriato in una specifica malattia/condizione e in un gruppo di popolazione/pazienti ben definito.

- Esempio di raccomandazione specifica: gli antibiotici dovrebbero essere prescritti nei bambini età ≥ 2 anni con diagnosi di otite media acuta se il dolore dura da più di tre giorni o se aumenta nonostante adeguata terapia analgesica. In questi pazienti l'amoxicillina dovrebbe essere somministrata per 7 giorni, secondo lo schema di dosaggio allegato.
- Esempio di raccomandazione ambigua: gli antibiotici sono indicati per i casi con decorso anomalo o complicato.

Considerato che le evidenze non sempre sono incontrovertibili, potrebbe esserci incertezza su quali interventi sanitari da raccomandare. In questi casi, le incertezze dovrebbero essere chiaramente evidenziate dalla LG.

Dove cercare

Esaminare le raccomandazioni cliniche fornite dalla LG nei singoli capitoli (*recommendations*), oppure, se disponibile, in un elenco riassuntivo (*executive summary, quick reference*).

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- Intervento sanitario raccomandato (ad es. preventivo, diagnostico, terapeutico, assistenziale, riabilitativo, etc.)
- Identificazione degli obiettivi dell'intervento raccomandato (ad es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, etc.)
- Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (ad es. pazienti, cittadini, etc.)
- Specifiche avvertenze o controindicazioni, se rilevanti (ad es. pazienti o condizioni ai quali la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata)

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- Nel caso di raccomandazioni multiple (ad es. la gestione complessa di una condizione clinica) la LG identifica con chiarezza i soggetti a cui applicare ciascuna raccomandazione?
- L'eventuale incertezza nell'interpretazione/applicazione delle evidenze è stata presa in considerazione e dichiarata esplicitamente nelle raccomandazioni cliniche?

CHIAREZZA ESPOSITIVA

16. La linea guida descrive con chiarezza le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

Una LG che ha come obiettivo la gestione completa di una malattia dovrebbe considerare le varie opzioni (screening, prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione, etc.) e presentarle con chiarezza. Ad esempio, una raccomandazione sulla gestione dei pazienti con depressione può contenere le seguenti alternative terapeutiche:

- trattamento con antidepressivi triciclici
- trattamento con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina
- psicoterapia
- terapia combinata (farmacologica e psicoterapia)

Dove cercare

Esaminare le raccomandazioni cliniche (*recommendations*) e le evidenze di supporto fornite dalla LG nei singoli capitoli, oppure, se disponibile, in un elenco riassuntivo (*executive summary*, *quick reference*). In alcuni casi esiste una sezione specifica sulle opzioni (*options*) o alternative (*alternatives*) diagnostiche, terapeutiche, assistenziali, etc.

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- Descrizione delle opzioni (preventive, diagnostiche, terapeutiche, assistenziali, riabilitative, etc.)
- Descrizione della popolazione o della condizione clinica più appropriata per ciascuna opzione

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- L'item è ben formulato? Le descrizioni sono chiare e sintetiche?
- Il contenuto dell'item è facilmente reperibile nella LG?
- Gli obiettivi della della LG sono estesi o circoscritte? Questo item è generalmente appropriato per LG che forniscono raccomandazioni per la gestione complessiva di una malattia/condizione (ad es. lo stroke dalla fase acuta alla riabilitazione), piuttosto che su un set specifico di interventi da applicare in una specifica condizione (ad. es l'endoarteriectomia carotidea nello stroke ischemico)

CHIAREZZA ESPOSITIVA

17. Le raccomandazioni principali sono facilmente identificabili

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

Gli utenti della LG dovrebbero poter identificare facilmente le raccomandazioni più rilevanti che rispondono ai principali quesiti trattati dalla LG. Le modalità con cui le raccomandazioni possono essere evidenziate sono diverse: elencate in un box, riportate in grassetto, sottolineate, presentate in forma di flow chart o algoritmi.

Dove cercare

Le sezioni dove reperire queste informazioni sono il sommario (*executive summary*), le conclusioni e le raccomandazioni. Alcune LG forniscono in un documento separato la sintesi delle raccomandazioni principali: la guida rapida di riferimento (*quick reference guide* o *quick reference*).

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- Descrizione delle raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come flow chart o algoritmi
- Raggruppamento di specifiche raccomandazioni in un'unica sezione

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- L'item è ben formulato? Le descrizioni sono chiare e sintetiche?
- Il contenuto dell'item è facilmente reperibile nella LG?
- Le raccomandazioni principali sono selezionate in maniera appropriata e riflettono i messaggi chiave della LG?
- Le raccomandazioni specifiche sono raggruppate in prossimità della sintesi delle principali evidenze?

DIMENSIONE 5

APPLICABILITÀ

18. La linea guida descrive i fattori facilitanti e gli ostacoli per l'applicazione delle raccomandazioni
19. La linea guida fornisce suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni
20. Sono state considerate le potenziali implicazioni sulle risorse conseguenti all'applicazione delle raccomandazioni
21. La linea guida fornisce gli indicatori per il suo monitoraggio (audit)

APPLICABILITÀ

18. La linea guida descrive i fattori facilitanti e gli ostacoli per l'applicazione delle raccomandazioni

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

Esistono fattori facilitanti e ostacoli che possono influenzare l'applicazione delle raccomandazioni della LG. Ad esempio:

- Una LG sullo stroke raccomanda che l'assistenza venga coordinata da unità e servizi (*stroke unit* e *stroke services*) dedicati. Costituisce un fattore facilitante la disponibilità di un finanziamento regionale destinato alla realizzazione delle *stroke unit*.
- Una LG sulla gestione del diabete nelle cure primarie raccomanda che i pazienti siano periodicamente visitati in centri diabetologici. Rappresenta un ostacolo l'insufficiente disponibilità di diabetologi.

Dove cercare

Esaminare la sezione sulla disseminazione (*dissemination*) e implementazione (*implementation*) della LG o, se disponibili, documenti relativi a specifiche strategie d'implementazione. Ulteriori sezioni dove reperire queste informazioni sono: ostacoli (*barriers*), utilizzo della LG (*guideline utilization*), indicatori di qualità (*quality indicators*).

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- Identificazione delle tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati
- Metodi con cui sono state ricercate le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli (ad es. feedback dei principali *stakeholders*, sperimentazione pilota della LG prima di una sua ampia diffusione, etc.)
- Descrizione dei fattori facilitanti e ostacoli emersi nell'indagine (ad es. i medici di medicina generale hanno le competenze per erogare le prestazioni raccomandate; non sono disponibili sufficienti tecnologie per garantire la mammografia a tutte le donne eleggibili, etc.)
- Descrizione delle modalità con cui le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli hanno influenzato il processo di elaborazione della LG e/o la formulazione delle raccomandazioni

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- L'item è ben formulato? Le descrizioni sono chiare e sintetiche?
- Il contenuto dell'item è facilmente reperibile nella LG?
- La LG suggerisce specifiche strategie per superare gli ostacoli?

APPLICABILITÀ

19. La linea guida fornisce suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

L'efficacia di una LG è condizionata dalla sua adeguata disseminazione e implementazione, a loro volta facilitate da specifici strumenti: un documento riassuntivo, una guida rapida di riferimento, strumenti formativi, risultati di eventuali sperimentazioni pilota della LG, opuscoli per i pazienti, supporti informatici. Tutti questi strumenti dovrebbero essere forniti insieme alla LG.

Dove cercare

Esaminare la sezione sulla disseminazione (*dissemination*) e implementazione (*implementation*) della LG e, se disponibili, i materiali integrativi. Ulteriori sezioni dove reperire questi strumenti sono: strumenti (*tools*), risorse (*resources*) e appendici. Frequentemente questi materiali sono disponibili come file separati nella pagina web di riferimento della LG.

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- Sezione dedicata all'implementazione della LG
- Strumenti e risorse per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni:
 - sommario dei documenti della LG
 - checklist e algoritmi
 - manuali *how-to*
 - soluzioni collegate all'analisi degli ostacoli (vedi item 18)
 - strumenti per valorizzare i fattori facilitanti (vedi item 18)
 - risultati di eventuali sperimentazioni pilota della LG
- Istruzioni su come accedere e utilizzare strumenti e risorse

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- L'item è ben formulato? Le descrizioni sono chiare e sintetiche?
- Il contenuto dell'item è facilmente reperibile nella LG?
- Esistono informazioni sullo sviluppo degli strumenti per l'implementazione e delle procedure di validazione?

APPLICABILITÀ

20. Sono state considerate le potenziali implicazioni sulle risorse conseguenti all'applicazione delle raccomandazioni

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

L'applicazione delle raccomandazioni fornite dalla LG possono richiedere risorse aggiuntive: ad esempio, potrebbe essere necessario uno staff più specializzato, nuove tecnologie, costose terapie farmacologiche, etc. Considerate le possibili implicazioni sul budget dell'assistenza sanitaria, la LG dovrebbe descrivere il potenziale impatto delle raccomandazioni sulle risorse.

Dove cercare

Esaminare la sezione sulla disseminazione (*dissemination*) e implementazione (*implementation*) della LG o, se disponibili, documenti relativi a specifiche strategie d'implementazione. In alcune LG le implicazioni economiche vengono discusse nelle sezioni che analizzano le evidenze o le decisioni sottostanti alle raccomandazioni. Ulteriori sezioni dove reperire queste informazioni sono: metodi (*methods*), costo-utilità (*cost-utility*) costo-efficacia (*cost-effectiveness*), costi di acquisto (*acquisition costs*), implicazioni per i budget (*implications for budgets*).

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- Identificazione delle informazioni economiche considerate (ad es. valutazioni economiche, costi per l'acquisto di farmaci, etc.)
- Metodi con cui sono state ricercate le informazioni economiche (ad es. presenza di un esperto di economia sanitaria nel gruppo di elaborazione della LG, utilizzo di report di health technology assessment, etc.)
- Descrizione dei dati economici a seguito di specifiche indagini (ad es. costi di acquisto di specifici farmaci per ciclo di cure)
- Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della LG e/o per la formulazione delle raccomandazioni

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- L'item è ben formulato? Le descrizioni sono chiare e sintetiche?
- Il contenuto dell'item è facilmente reperibile nella LG?
- Sono stati coinvolti esperti nella ricerca e nell'analisi delle informazioni economiche?

APPLICABILITÀ

21. La linea guida fornisce gli indicatori per il suo monitoraggio (audit)

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

Misurare l'applicazione delle raccomandazioni della LG ne facilita l'utilizzo continuo: questo richiede indicatori di processo e di esito ben definiti, derivati dalle raccomandazioni principali della LG. Ad esempio:

- I livelli di emoglobina glicata nei pazienti diabetici dovrebbero essere < 8%
- Il valore della pressione diastolica dovrebbe essere < 95 mmHg
- L'80% della popolazione di 50 anni di età dovrebbe essere sottoposto a screening per carcinoma coloretale tramite la ricerca del sangue occulto nelle feci
- Se i sintomi dolorosi di un'otite media durano più di tre giorni, dovrebbe essere prescritta amoxicillina

Dove cercare

Esaminare le sezioni sull'audit (*audit*) o monitoraggio (*monitoring*) della LG o, se disponibili, documentazioni integrative con specifiche strategie per valutare l'impatto della LG. Ulteriori sezioni o capitoli dove reperire queste informazioni: raccomandazioni (*recommendations*), indicatori di qualità (*quality indicators, quality measures*), criteri di audit (*audit criteria*).

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- Identificazione degli indicatori per valutare l'aderenza alle raccomandazioni cliniche o l'implementazione della LG
- Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche
- Indicazioni sulla frequenza e gli intervalli di monitoraggio degli indicatori
- Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- L'item è ben formulato? Le descrizioni sono chiare e sintetiche?
- Il contenuto dell'item è facilmente reperibile nella LG?
- Nel set di indicatori fornito dalla LG sono inclusi sia indicatori di processo, sia di esito?

DIMENSIONE 6

INDIPENDENZA EDITORIALE

22. I contenuti della linea guida non sono stati influenzati dagli eventuali sponsor istituzionali o commerciali
23. Gli eventuali conflitti di interesse dei componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida sono stati esplicitamente dichiarati e adeguatamente governati

INDIPENDENZA EDITORIALE

22. I contenuti della linea guida non sono stati influenzati dagli eventuali sponsor istituzionali o commerciali

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

Numerose LG vengono prodotte grazie a finanziamenti esterni (ad es. istituzioni governative, associazioni professionali, organizzazioni no-profit, industria farmaceutica, etc.). Il supporto può essere costituito da contributi economici per l'elaborazione completa o parziale (ad es. stampa della LG). Dovrebbe essere esplicitamente dichiarato che le posizioni, i punti di vista e le opinioni di chi ha fornito un supporto economico (sponsor) alla realizzazione della LG non hanno influenzato le raccomandazioni finali.

Dove cercare

Esaminare le sezioni sul processo di sviluppo della LG (*guideline development process*), la sezione dei ringraziamenti (*acknowledgements*), le fonti di finanziamento (*funding source*), l'esclusione di responsabilità (*disclaimer*).

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- Elenco delle fonti di finanziamento (organizzazioni, istituzioni, industria, etc) che hanno fornito supporto economico diretto o indiretto, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento
- Dichiarazione esplicita che il contenuto della LG non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- L'item è ben formulato? Le descrizioni sono chiare e sintetiche?
- Il contenuto dell'item è facilmente reperibile nella LG?
- In che modo il gruppo che ha elaborato la LG ha gestito le potenziali influenze di chi ha finanziato la produzione della LG?

INDIPENDENZA EDITORIALE

23. Gli eventuali conflitti di interesse dei componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida sono stati esplicitamente dichiarati e adeguatamente governati

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

Descrizione

È possibile che i componenti del gruppo che ha elaborato la LG possano avere conflitti di interesse: ad esempio un componente potrebbe essere coinvolto in un progetto di ricerca finanziato dall'industria farmaceutica su un'area trattata dalla LG. Dovrebbe essere esplicitamente riportato che tutti i membri del gruppo hanno dichiarato gli eventuali conflitti di interesse.

Dove cercare

Esaminare le sezioni che descrivono il gruppo che ha elaborato la LG (*guideline development group*), la sezione dei metodi (*methods*), i ringraziamenti (*acknowledgements*), i conflitti di interesse (*conflict of interest, competing interest*), le appendici.

Come assegnare il punteggio

Il contenuto dell'item comprende i seguenti CRITERI

- Descrizione delle tipologie di conflitti di interesse considerate
- Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse
- Descrizione dei conflitti di interesse
- Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della LG e la formulazione delle raccomandazioni

Ulteriori CONSIDERAZIONI

- L'item è ben formulato? Le descrizioni sono chiare e sintetiche?
- Il contenuto dell'item è facilmente reperibile nella LG?
- Quali misure sono state adottate per limitare l'influenza dei conflitti di interesse nel processo di sviluppo della LG e nella formulazione delle raccomandazioni?

VALUTAZIONE COMPLESSIVA DELLA LINEA GUIDA

Per ogni domanda scegliere la risposta che meglio caratterizza la linea guida valutata

1. Qualità complessiva della linea guida

1 Qualità più bassa possibile	2	3	4	5	6	7 Qualità più elevata possibile
--	----------	----------	----------	----------	----------	--

2. Raccomanderei l'utilizzo di questa linea guida

Sì	
Sì, con modifiche	
No	

NOTE

Descrizione

La valutazione complessiva richiede all'utente di AGREE II di esprimere un giudizio sulla qualità della LG, tenendo in considerazione i 23 item esaminati nel processo di valutazione.

STRUMENTO AGREE II



AGREE II

Versione italiana a cura della Fondazione GIMBE



DIMENSIONE 1

OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE

1. Gli obiettivi generali della linea guida sono descritti in modo specifico

1	2	3	4	5	6	7
Disaccordo totale						Accordo totale

Commenti

2. I quesiti sanitari trattati dalla linea guida sono descritti in modo specifico

1	2	3	4	5	6	7
Disaccordo totale						Accordo totale

Commenti

3. La popolazione target (pazienti, cittadini, etc.) a cui applicare la linea guida è descritta in modo specifico

1	2	3	4	5	6	7
Disaccordo totale						Accordo totale

Commenti

DIMENSIONE 2

COINVOLGIMENTO DEI SOGGETTI PORTATORI DI INTERESSE (*stakeholders*)

4. Il gruppo che ha elaborato la linea guida include tutte le categorie professionali rilevanti

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

5. Sono stati presi in considerazione i punti di vista e le preferenze della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

6. La linea guida identifica con chiarezza gli utenti target

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

DIMENSIONE 3

RIGORE METODOLOGICO

7. Sono stati utilizzati metodi sistematici per ricercare le evidenze scientifiche

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

8. La linea guida descrive con chiarezza i criteri utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

9. La linea guida descrive con chiarezza i punti di forza e i limiti delle evidenze scientifiche

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

DIMENSIONE 3

RIGORE METODOLOGICO (continua)

10. La linea guida descrive con chiarezza i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

11. Nella formulazione delle raccomandazioni sono stati presi in considerazione benefici e rischi conseguenti alla loro applicazione

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

12. Esiste un legame esplicito tra le raccomandazioni e le evidenze scientifiche che le supportano

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

DIMENSIONE 3

RIGORE METODOLOGICO (continua)

13. Prima della pubblicazione la linea guida è stata valutata da esperti esterni

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

14. È descritta la procedura per l'aggiornamento della linea guida

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

DIMENSIONE 4

CHIAREZZA ESPOSITIVA

15. Le raccomandazioni sono specifiche e non ambigue

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

16. La linea guida descrive con chiarezza le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

17. Le raccomandazioni principali sono facilmente identificabili

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

DIMENSIONE 5

APPLICABILITÀ

18. La linea guida descrive i fattori facilitanti e gli ostacoli per l'applicazione delle raccomandazioni

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

19. La linea guida fornisce suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

20. Sono state considerate le potenziali implicazioni sulle risorse conseguenti all'applicazione delle raccomandazioni

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti

DIMENSIONE 5

APPLICABILITÀ (continua)

21. La linea guida fornisce gli indicatori per il suo monitoraggio (audit)

1	2	3	4	5	6	7
Disaccordo totale						Accordo totale

Commenti

DIMENSIONE 6

INDIPENDENZA EDITORIALE

22. I contenuti della linea guida non sono stati influenzati dagli eventuali sponsor istituzionali o commerciali

1	2	3	4	5	6	7
Disaccordo totale						Accordo totale

Commenti

23. Gli eventuali conflitti di interesse dei componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida sono stati esplicitamente dichiarati e adeguatamente governati

1	2	3	4	5	6	7
Disaccordo totale						Accordo totale

Commenti

VALUTAZIONE COMPLESSIVA DELLA LINEA GUIDA

Per ciascuna domanda scegliere la risposta che meglio caratterizza la linea guida valutata

1. Punteggio della qualità complessiva di questa linea guida

1 Qualità più bassa possibile	2	3	4	5	6	7 Qualità più elevata possibile
--	----------	----------	----------	----------	----------	--

2. Raccomanderei l'utilizzo di questa linea guida

Sì	
Sì, con modifiche	
No	

NOTE

Guidelines International Network: verso standard internazionali per la produzione di linee guida

Amir Qaseem^{1*}, Frode Forland², Fergus Macbeth³, Günter Ollenschläger⁴, Sue Phillips⁵, Philip van der Wees⁶
for the Board of Trustees of the Guidelines International Network

¹ American College of Physicians, ² KIT Biomedical Research, ³ National Institute for Health and Clinical Excellence, ⁴ Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, ⁵ National Health and Medical Research Council, ⁶ Department of Health Care Policy, Harvard Medical School

ABSTRACT

Le metodologie di produzione delle linee guida (LG) per la pratica clinica sono estremamente variabili, e molte LG non soddisfano i requisiti minimi di qualità. La definizione di standard per lo sviluppo di LG è utile sia alle organizzazioni che producono LG, tenute a garantire raccomandazioni cliniche *evidence-based*, sia agli utenti per selezionare LG di elevata qualità. Alcune organizzazioni, come l'*Institute of Medicine* (USA) e il *National Institute for Health and Clinical Excellence* (UK), hanno già sviluppato proprie raccomandazioni per produrre LG affidabili. Tuttavia, molti gruppi impegnati nella produzione di LG le hanno ritenute impossibili da seguire integralmente perché prevedono un numero troppo elevato di standard.

Il *Guidelines International Network* (G-I-N), fondato nel 2002, è un network a cui appartengono 93 organizzazioni che producono LG e 89 membri individuali, che complessivamente rappresentano 46 paesi. Il Consiglio Direttivo del G-I-N ha avviato un percorso per raggiungere un consenso sui requisiti minimi necessari per produrre LG di elevata qualità, riconoscendo che le metodologie di produzione delle LG devono essere, al tempo stesso, rigorose e applicabili anche per organizzazioni che dispongono di finanziamenti modesti.

Diversamente da altri standard nazionali o locali, la proposta del G-I-N rappresenta il consenso raggiunto da un gruppo internazionale multidisciplinare costituito da professionisti impegnati attivamente nella produzione di LG.

Questo articolo presenta i requisiti fondamentali proposti dal G-I-N per la produzione di LG affidabili di elevata qualità: la composizione del gruppo di lavoro, il processo decisionale, i conflitti di interesse, gli obiettivi, le metodologie di produzione, la revisione delle evidenze, la base delle raccomandazioni cliniche, il rating delle evidenze e delle raccomandazioni, i processi di revisione, aggiornamento e finanziamento delle linee guida.

È auspicabile che questo articolo promuova la discussione e l'eventuale accordo su un set di standard internazionali per produrre LG di elevata qualità.

Citazione. 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: verso standard internazionali per la produzione di linee guida. Evidence 2012;4(6): e1000022.

Publicato 24 ottobre 2012

Copyright. 2012 Qaseem. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Dal budget operativo del Guidelines International Network.

Conflitti d'interesse. Disponibili a: www.acponline.org/authors/icmje/ConflictOfInterestForms.do?msNum_M11-2693

Provenienza. Tradotto con permesso da: 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. Disponibile a: <http://annals.org/article.aspx?articleid=1103747> (ultimo accesso 24 ottobre 2012)

* E-mail: aqaseem@acponline.org

Tutte le professioni sanitarie contano molto sull'integrazione delle evidenze scientifiche nelle linee guida¹ (LG), definite dall'*Institute of Medicine* (IOM) "documenti che contengono raccomandazioni finalizzate a migliorare l'assistenza ai pazienti, basate su una revisione sistematica delle evidenze e sulla valutazione di benefici e rischi di opzioni alternative"². Negli ultimi decenni, il numero di LG prodotte in tutto il mondo, sia da istituzioni governative che da organizzazioni private, è aumentato in maniera esponenziale, tanto che medici, pazienti e altri stakeholders devono spesso destreggiarsi tra numerose LG di variabile qualità, talvolta anche discordanti³.

La produzione di LG nell'ambito di programmi coordinati può facilitare il raggiungimento di standard di qualità grazie a una efficiente condivisione di risorse e competenze⁴; inoltre una collaborazione internazionale offre ulteriori opportunità per migliorare la produzione di LG⁴. La definizione di standard per lo sviluppo delle LG è utile sia alle organizzazioni che producono LG, tenute a garantire raccomandazioni cliniche *evidence-based*, sia agli utenti per identificare LG di elevata qualità. L'AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*), anche se non definisce esplicitamente gli standard per la produzione delle LG, costituisce un prezioso strumento per valutare il processo di sviluppo delle LG⁴.

Numerose istituzioni, quali l'IOM², l'Organizzazione Mondiale della Sanità⁵, il *National Institute for Health and Clinical Excellence*⁶, lo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*⁷, il *National Health and Medical Research Council*⁸, molte società scientifiche⁹⁻¹⁵ e altre organizzazioni¹⁶⁻²⁴ hanno elaborato standard per la produzione di LG. Tuttavia, i recenti report dell'IOM sui criteri di affidabilità delle LG e delle revisioni sistematiche^{2,25} hanno suscitato pareri discordanti. In particolare destano perplessità sia la possibilità concreta di implementare la lunga lista di standard, sia la loro applicabilità in setting differenti²⁶.

Il *Guidelines International Network* (G-I-N) è un network (www.g-i-n.net) fondato nel 2002, a cui appartengono 93 organizzazioni che producono LG e 89 membri individuali, che complessivamente rappresentano 46 Paesi (dati aggiornati a gennaio 2012)²⁷. La sua biblioteca on-line raccoglie oltre 7.400 documenti, di cui 3.636 LG, molto variabili in termini di qualità. Il G-I-N riconosce la necessità di minimizzare le differenze di qualità tra le LG e di promuovere lo sviluppo di LG affidabili. In risposta alla richiesta di standard internazionali per la produzione e la valutazione delle LG^{19,28-30}, il consiglio direttivo (CD) del G-I-N ha effettuato una revisione della letteratura e utilizzato un processo di consenso per proporre un set di requisiti fondamentali per la produzione di LG. L'obiettivo è avviare una discussione globale e raggiungere il consenso sugli standard minimi per la produzione delle LG.

METODI

Il CD del G-I-N è formato da medici e altri professionisti impegnati nella produzione di LG, con specifiche competenze in *evidence-based medicine* e nelle metodologie di sviluppo e implementazione di LG. Se i componenti del CD rappresentano diverse aree geografiche (Nord America, Europa, Australia, Asia), gli autori di questo articolo, membri del CD del G-I-N, non sono stati selezionati per rappresentare specifiche organizzazioni.

Grazie a una ricerca bibliografica effettuata su varie fonti (PubMed, siti web di organizzazioni che producono LG, Google e Google Scholar), sono stati identificati rilevanti manuali, protocolli e articoli relativi allo sviluppo di LG^{2,4,7,9-25,27-115}. Ulteriori fonti sono state identificate analizzando le voci bibliografiche dei documenti reperiti. La ricerca bibliografica è stata effettuata, senza applicare alcuna restrizione linguistica, sino a ottobre 2011.

Abbiamo identificato i criteri fondamentali per la produzione di LG di elevata qualità, considerando gli aspetti pratici correlati alla loro inclusione nel processo di sviluppo, implementazione e adattamento di LG. Nella lista dei requisiti riportati in questo articolo sono stati inclusi solo quelli considerati essenziali per lo sviluppo di LG. Abbiamo selezionato tali requisiti attraverso un processo di consenso informale e sottoposto l'articolo al CD del G-I-N per l'approvazione finale. Considerato che questo articolo ha l'obiettivo di avviare un dibattito per future revisioni o sviluppi degli standard proposti, abbiamo preferito un approccio informale per includere tutte le differenti opinioni e i punti di vista.

REQUISITI FONDAMENTALI DI UNA LINEA GUIDA AFFIDABILE DI ELEVATA QUALITÀ

La produzione di una LG per la pratica clinica prevede varie fasi, ciascuna delle quali può essere gestita con diversi gradi di rigore. Riteniamo che gli 11 requisiti proposti rappresentino i criteri minimi fondamentali di una LG affidabile di elevata qualità (tabella). Il G-I-N raccomanda ai professionisti impegnati nella produzione di LG di soddisfare tali criteri e di valutare l'eventuale necessità di adattamento locale. Nei documenti che riportano i metodi utilizzati per la produzione della LG, le organizzazioni dovrebbero specificare come hanno soddisfatto ciascuno dei requisiti.

1. Composizione del gruppo di sviluppo della linea guida
Il gruppo di sviluppo della LG dovrebbe includere diversi stakeholders rilevanti: professionisti sanitari, metodologi, esperti sull'argomento e pazienti.

Il gruppo di sviluppo della LG – *Guideline Development Group* (GDG) – oltre a essere responsabile della revisione delle evidenze, della loro integrazione nelle raccomandazioni cliniche e della stesura della LG, assicura che le raccomandazioni siano basate sulle migliori evidenze

Tabella 1. Requisiti fondamentali di una linea guida affidabile di elevata qualità

Requisito	Descrizione
1. Composizione del gruppo di sviluppo della linea guida	Il gruppo di sviluppo della LG dovrebbe includere diversi stakeholders rilevanti: professionisti sanitari, metodologi, esperti sull'argomento e pazienti.
2. Processo decisionale	Una LG dovrebbe descrivere il processo utilizzato per raggiungere il consenso tra i membri del gruppo e, se applicabile, per l'approvazione da parte di sponsor. Questo processo dovrebbe essere definito prima di avviare lo sviluppo della LG.
3. Conflitti di interesse	Una LG dovrebbe riportare la disclosure dei conflitti di interesse finanziari e non finanziari di tutti i componenti del GDG, oltre che descrivere le modalità di registrazione e di risoluzione dei conflitti individuati.
4. Ambito della linea guida	Una LG dovrebbe specificare gli obiettivi e gli ambiti di applicazione.
5. Metodi	Una LG dovrebbe descrivere in maniera esplicita e dettagliata i metodi utilizzati per la sua produzione.
6. Revisione delle evidenze	I professionisti coinvolti nella produzione di LG dovrebbero utilizzare metodi sistematici per identificare e valutare le evidenze scientifiche.
7. Raccomandazioni della linea guida	Le raccomandazioni di una LG dovrebbero essere formulate in maniera chiara ed essere basate su evidenze relative ai benefici, ai rischi e, se possibile, ai costi.
8. Rating delle evidenze e delle raccomandazioni	Una LG dovrebbe utilizzare un sistema di rating per classificare e comunicare sia la qualità e l'affidabilità delle evidenze, sia la forza delle raccomandazioni.
9. Peer review e consultazione degli stakeholders	Prima della sua pubblicazione una LG dovrebbe essere sottoposta a un processo di revisione da parte di stakeholders esterni.
10. Validità e aggiornamento della linee guida	Una LG dovrebbe prevedere un termine di validità e/o descrivere la strategia che il GDG prevede di utilizzare per aggiornare le raccomandazioni.
11. Finanziamenti e sponsor	Una LG dovrebbe dichiarare i finanziamenti ricevuti sia per la revisione delle evidenze sia per la formulazione delle raccomandazioni

LG = Linea guida GDG = Gruppo di sviluppo della linea guida

scientifiche disponibili, senza essere distorte da altri fattori. Considerato che GDG non multidisciplinari possono produrre raccomandazioni cliniche non *evidence-based*^{53,72,75,80,102}, un GDG ideale dovrebbe includere diversi stakeholders rappresentativi di: professionisti sanitari, esperti sul tema, metodologi con competenze nella valutazione e sintesi delle evidenze e, idealmente, anche economisti sanitari, cittadini e pazienti.

Considerato che un GDG non equilibrato può formulare raccomandazioni inaffidabili⁹⁰, un coordinatore efficiente e neutrale dovrebbe guidare il GDG per garantire contributi equilibrati da parte di tutti i membri. Il coordinatore del GDG deve avere una conoscenza generale dell'argomento, ma non deve necessariamente essere un esperto, perché il suo ruolo principale è quello di facilitare la discussione e raggiungere il consenso. Infatti, eventuali preconcetti di un coordinatore esperto sul tema della LG rischiano di determinare bias.

Anche la dimensione del GDG è importante: se gruppi troppo numerosi possono essere difficili da gestire, piccoli gruppi potrebbero non essere rappresentativi di tutte le categorie rilevanti di stakeholders. Sebbene non siano disponibili adeguate evidenze sulla giusta di-

mensione del GDG², la nostra esperienza suggerisce che gruppi costituiti da 10-20 componenti sono adeguati.

Il coinvolgimento ottimale di o pazienti e cittadini nel processo di produzione delle LG è un argomento molto dibattuto^{77,84,98,116}. Infatti, se le loro opinioni sulla qualità di vita correlata a diverse malattie o a specifici interventi sanitari possono essere preziose⁷⁷, la limitata cultura medico-scientifica e metodologica possono ostacolare un processo *evidence-based*. Quando cittadini e pazienti hanno diritto di voto all'interno del GDG, è opportuno prevedere interventi di formazione e supporto per consentire loro di svolgere adeguatamente il ruolo assegnato. Al fine di determinare modalità e strategie per coinvolgere in maniera efficace cittadini, pazienti e loro familiari nel processo di sviluppo delle LG, è stato costituito il G-I-N PUBLIC (www.g-i-n.net/activities/gin-public).

2. Processo decisionale

Una LG dovrebbe descrivere il processo utilizzato per raggiungere il consenso tra i membri del gruppo e, se applicabile, per l'approvazione da parte di sponsor. Questo processo dovrebbe essere definito prima di avviare lo sviluppo della LG.

La produzione di LG, anche quando *evidence-based*, è un processo che richiede il consenso del GDG per selezionare e interpretare le evidenze, per integrarle nelle raccomandazioni cliniche, per determinare come gestire le aree grigie dove non esistono evidenze per rispondere a rilevanti quesiti clinici. Solo alcune organizzazioni utilizzano processi di consenso formale, mentre la maggior parte si affidano a processi informali.

Esempi di processi di consenso formale sono la tecnica del gruppo nominale, il metodo Delphi, la votazione formale^{50,52,109}. Il processo di consenso informale consiste, invece, nel mancato utilizzo di metodi strutturati per raggiungere il consenso. È dimostrato che dai metodi di consenso formale, rispetto a quelli informali, derivano processi più *evidence-based* e meno influenzati da bias^{72,80,100}. Indipendentemente dai metodi utilizzati, la LG dovrebbe definire chiaramente un quorum e documentare il processo di consenso^{50,52,109}.

3. Conflitti di interesse

Una LG dovrebbe riportare la disclosure dei conflitti di interesse finanziari e non finanziari di tutti i componenti del GDG, oltre che descrivere le modalità di registrazione e di risoluzione dei conflitti individuati.

Le policy per la dichiarazione e la gestione dei conflitti di interesse – *conflicts of interest* (COI) – variano notevolmente tra le varie organizzazioni². I COI sono “varie circostanze che espongono al rischio che il giudizio professionale o le azioni riguardanti un interesse primario vengano indebitamente influenzate da un interesse secondario”¹¹⁷. I membri del GDG devono dichiarare tutti i COI finanziari e non finanziari personali o familiari correlati all’argomento della LG. Se un membro del GDG o un suo familiare ha un potenziale o mancato guadagno rilevante di tipo finanziario, non finanziario, professionale o personale correlato all’argomento della LG, questo deve essere esplicitamente dichiarato e riportato dalla LG.

I COI finanziari includono la proprietà di azioni o quote, il lavoro subordinato o di consulenza, l’appartenenza a commissioni che erogano finanziamenti, le richieste di brevetto, i grant di ricerca (da qualsiasi fonte, con o senza restrizioni), gli onorari e i regali. I COI non finanziari includono la presidenza o l’appartenenza a consigli e comitati, il coinvolgimento in un gruppo di interesse che può trarre vantaggi dalla LG, scrivere o fornire consulenze per società di formazione, avere convinzioni personali (politiche, religiose, ideologiche, etc) correlate all’argomento della LG che possono influenzare la revisione delle evidenze o lo sviluppo delle raccomandazioni. Il GDG e gli eventuali sponsor devono gestire in maniera proattiva e trasparente i COI valutando il livello di rischio e, se necessario, escludendo i membri del gruppo con COI rilevanti dalle principali discussioni e decisioni.

4. Ambito della LG

Una LG dovrebbe specificare gli obiettivi e gli ambiti di applicazione.

La LG dovrebbe indicare chiaramente gli obiettivi e i principali quesiti affrontati. L’ambito include i criteri diagnostici, i benefici e gli effetti avversi delle varie opzioni di trattamento, i principali esiti valutati, la popolazione target e i potenziali utenti della LG^{62,101}.

5. Metodi

Una LG dovrebbe descrivere in maniera esplicita e dettagliata i metodi utilizzati per la sua produzione.

Una chiara descrizione del processo di produzione dovrebbe essere prevista da tutte le LG, all’interno della stessa LG o in un documento separato e citato¹¹⁸. La descrizione del metodo di sviluppo della LG dovrebbe riflettere i requisiti riportati in questo articolo, includendo il processo di selezione dei componenti del GDG e del coordinatore, i metodi di revisione delle evidenze, il processo decisionale utilizzato dal GDG per valutare le evidenze e formulare le raccomandazioni, la diffusione e l’implementazione della LG, eventuali processi di revisione o di approvazione.

6. Revisione delle evidenze

I professionisti coinvolti nella produzione di LG dovrebbero utilizzare metodi sistematici per identificare e valutare le evidenze scientifiche.

Gli esperti concordano sul fatto che le LG affidabili si basano su revisioni sistematiche delle evidenze scientifiche di elevata qualità^{2,51,103,119}. Le revisioni sistematiche utilizzano metodi rigorosi per identificare i quesiti clinici, per definire i criteri di inclusione ed esclusione degli studi e per classificare la qualità delle evidenze. Il G-I-N ha già sviluppato specifici modelli per sintetizzare sia gli studi di accuratezza diagnostica, sia quelli che valutano l’efficacia degli interventi sanitari; sono in preparazione i modelli per gli studi di prognosi e per le valutazioni economiche²². Alcuni articoli, tra cui il recente report dell’IOM, descrivono nei dettagli gli standard per realizzare una revisione sistematica di elevata qualità^{25,120}.

7. Raccomandazioni delle linee guida

Le raccomandazioni di una LG dovrebbero essere formulate in maniera chiara ed essere basate su evidenze relative ai benefici, ai rischi e, se possibile, ai costi.

Le raccomandazioni devono essere affermazioni chiare ed *evidence-based* per fornire a chi utilizza le LG indicazioni precise per un’efficace erogazione dell’assistenza. Le raccomandazioni dovrebbero essere supportate dalla scrupolosa valutazione delle evidenze scientifiche; dall’entità di benefici e rischi e, se possibile dei costi;

dagli aspetti relativi a risorse e fattibilità; da considerazioni sull'implementazione; dalle preferenze e aspettative di pazienti e *caregivers*; dagli aspetti etici e legali. Le raccomandazioni che riguardano interventi sanitari dovrebbero utilizzare un linguaggio non ambiguo, attivo, riflettendo il livello delle evidenze scientifiche. Una raccomandazione dovrebbe essere formulata in forma attiva e in modo da essere facilmente applicata¹²¹. Le organizzazioni che producono LG dovrebbero utilizzare termini come "dovrebbe" o "raccomanda" e, tranne quando esiste una reale incertezza sulle prove di efficacia, dovrebbero evitare termini ed espressioni vaghe come "potrebbe", "può" o "prendere in considerazione", che non facilitano l'implementazione delle LG nella pratica clinica¹²².

8. Rating delle evidenze e delle raccomandazioni

Una LG dovrebbe utilizzare un sistema di rating per classificare e comunicare sia la qualità e l'affidabilità delle evidenze, sia la forza delle raccomandazioni.

Le organizzazioni che producono LG dovrebbero utilizzare un approccio standardizzato per il grading e la sintesi delle evidenze. La forza delle raccomandazioni dovrebbe essere stabilita sulla base di numerose determinanti: qualità delle evidenze, entità dei benefici e dei rischi, consistenza, rilevanza clinica, generalizzabilità e applicabilità, preferenze del paziente. Una chiara identificazione della qualità delle evidenze e della forza delle raccomandazioni aumenta l'affidabilità delle LG e ne migliora l'implementazione^{32,43,76}.

Attualmente sono disponibili diversi sistemi di rating, tra cui il *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system*, sempre più utilizzato in tutto il mondo dalle organizzazioni che producono LG^{34,66}.

9. Peer review e consultazione degli stakeholders

Prima della sua pubblicazione una LG dovrebbe essere sottoposta a un processo di revisione da parte di stakeholders esterni.

Prima della sua pubblicazione, la LG dovrebbe essere sottoposta a revisione da parte di stakeholders esterni al GDG: esperti clinici e metodologi, rappresentanti dell'organizzazione sponsor, cittadini^{4,101,105}. Tale revisione, oltre ai contenuti della LG, dovrebbe prevedere anche una revisione metodologica sia dell'*evidence-report*, sia della LG. Nella selezione dei revisori è importante scegliere chi, verosimilmente, è in grado di fornire commenti basati sulla conoscenza scientifica e clinica, piuttosto che opinioni prive di fondamento¹⁰¹. La LG deve riportare una sintesi del processo di revisione esterna.

10. Validità e aggiornamento della linea guida

Una LG dovrebbe prevedere un termine di validità e/o descrivere la strategia che il GDG prevede di utilizzare per aggiornare le raccomandazioni.

Le LG diventano obsolete con diversa velocità in relazione alla disponibilità di nuove evidenze, pertanto, è importante identificarne il termine di validità e la strategia di aggiornamento, se pianificata. Le organizzazioni che producono LG dovrebbero quindi stabilire le tempistiche di aggiornamento oppure un limite temporale oltre il quale, in assenza di aggiornamenti, la LG non dovrebbe più essere considerata valida.

11. Finanziamenti e sponsor

Una LG dovrebbe dichiarare i finanziamenti ricevuti sia per la revisione delle evidenze sia per la formulazione delle raccomandazioni.

La LG dovrebbe elencare eventuali sponsor, indicando quale ruolo hanno avuto nel processo di sviluppo della LG. Inoltre, eventuali onorari o finanziamenti erogati ai singoli componenti del GDG dovrebbero essere dichiarati esplicitamente.

CONCLUSIONI

Proponendo questi standard minimi il G-I-N promuove lo sviluppo di LG di elevata qualità al servizio dei pazienti. Poiché la nostra biblioteca elettronica contiene tutte le LG delle organizzazioni aderenti, è fondamentale che i membri del G-I-N considerino questo archivio una risorsa affidabile e preziosa. Anche se al momento, per essere incluse nell'archivio, non è necessario che le LG soddisfino i requisiti minimi presentati, questi dovrebbero aiutare produttori e utilizzatori di LG a valutarne punti di forza e limiti e, quindi, a individuare quali LG considerare affidabili.

Ci auguriamo che questo articolo promuova la discussione e un eventuale accordo tra la folta schiera di organizzazioni e professionisti impegnati nella produzione di LG, anche se chiaramente piccole variazioni locali potrebbero essere inevitabili e appropriate. Il G-I-N intende fornire una piattaforma per il dibattito internazionale e utilizzare l'infrastruttura dell'organizzazione per promuovere una discussione tra i nostri membri e giungere all'approvazione universale dei requisiti minimi per lo sviluppo di LG.

DISCLAIMER

Il Consiglio Direttivo del G-I-N 2010-2011 è responsabile del contenuto di questo articolo che non necessariamente riflette le opinioni di tutti i membri del G-I-N.

CONTRIBUTI DEGLI AUTORI

Ideazione e disegno dello studio: Amir Qaseem, Frode Forland, Fergus Macbeth, Philip van der Wees.

Acquisizione, analisi e interpretazione dei dati: Amir Qaseem, Frode Forland, Philip van der Wees.

Stesura dell'articolo: Amir Qaseem, Frode Forland, Fergus Macbeth, Sue Phillips, Philip van der Wees.

Revisione critica di importanti contributi intellettuali: Amir Qaseem, Frode Forland, Fergus Macbeth, Günter Ollenschläger, Sue Phillips, Philip van der Wees.

Approvazione finale della versione da pubblicare: Amir Qaseem, Frode Forland, Fergus Macbeth, Günter Ollenschläger, Sue Phillips, Philip van der Wees.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano il Consiglio Direttivo del G-I-N 2010–2011.

CONSIGLIO DIRETTIVO DEL G-I-N

Jako Burgers (Netherlands), Dave Davis (United States), Frode Forland (Norway), Minna Kaila (Finland), Fergus Macbeth (United Kingdom), Günter Ollenschläger (Germany), Sue Phillips (Australia), Keng Ho Pwee (Singapore), Amir Qaseem (United States), Rosa Rico (Spain), Jean Slutsky (United States), Sara Twaddle (United Kingdom), Philip van der Wees (Netherlands).

NOTE ALLA VERSIONE ITALIANA

La Fondazione GIMBE ha sostenuto la traduzione italiana dell'articolo senza alcun supporto istituzionale o commerciale.

L'*American College of Physicians*, che ha autorizzato la traduzione dell'articolo a fini non commerciali, non si assume alcuna responsabilità per l'accuratezza della traduzione.

TEAM CHE HA REALIZZATO LA VERSIONE ITALIANA

Responsabile scientifico

Dott. Antonino Cartabellotta

Coordinamento editoriale

Dott. Marco Mosti

Traduzione

Dott.ssa Luigia Atorino, Dott.ssa Elena Cottafava

Revisione editoriale

Dott. Roberto Luceri, Dott.ssa Francesca Torre

BIBLIOGRAFIA

1. Qaseem A, Snow V, Gosfield A, Gregg D, Michl K, Wennberg D, et al. Pay for performance through the lens of medical professionalism. *Ann Intern Med.* 2010;152:366-9.
2. Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust.* Washington, DC: National Academies Pr; 2011.

3. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med.* 2003;139:493-8.

4. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al; AGREE Next Steps Consortium. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *CMAJ.* 2010; 182:E472-8.

5. World Health Organization. *Global Programme on Evidence for Health Policy.* Geneva: World Health Organization; 2003: Disponibile a: http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/EIP_GPE_EQC_2003_1.pdf. Ultimo accesso: 24 ottobre 2012.

6. The National Institute for Health and Clinical Excellence. *The Guidelines Manual (January 2009).* London; 2009. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidelinesmanual. Ultimo accesso: 24 ottobre 2012.

7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *SIGN 50: A Guideline Developer's Handbook.* Edinburgh, Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2008. Disponibile a: www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html. Ultimo accesso: 24 ottobre 2012.

8. National Health and Medical Research Council. *Procedures and Requirements for Meeting the 2011 NHMRC Standard for Clinical Practice Guidelines.* Melbourne, Australia: National Health and Medical Research Council; 2011.

9. American Society of Clinical Oncology. *American Society of Clinical Oncology Guideline Procedures Manual. Expert Panel Version 4.0.* Alexandria, VA: American Soc Clinical Oncology; 2011. Disponibile a: [www.asco.org/ASCO/Downloads/Cancer%20Policy%20and%20Clinical%20Affairs/Clinical%20Affairs%20\(derivative%20products\)/Manual/Methodology%20Manual%201.25.11.pdf](http://www.asco.org/ASCO/Downloads/Cancer%20Policy%20and%20Clinical%20Affairs/Clinical%20Affairs%20(derivative%20products)/Manual/Methodology%20Manual%201.25.11.pdf). Ultimo accesso: 24 ottobre 2012.

10. American College of Cardiology Foundation and American Heart Association. *Methodology Manual and Policies from the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines.* 2010. Disponibile a: http://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/PoliciesDevelopment/Development/Methodologies-and-Policies-from-the-ACCAHA-Task-Force-on-Practice-Guidelines_UCM_320470_Article.jsp Ultimo accesso: 24 ottobre 2012.

11. Baumann MH, Lewis SZ, Gutterman D; American College of Chest Physicians. ACCP evidence-based guideline development: a successful and transparent approach addressing conflict of interest, funding, and patient-centered recommendations. *Chest.* 2007;132:1015-24.

12. Edlund W, Gronseth G, Yuen S, Franklin G; Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee. *American Academy of Neurology Clinical Practice Guideline Process Manual.* 2004. Disponibile a: www.aan.com/globals/axon/assets/3749.pdf. Ultimo accesso: 24 ottobre 2012.

13. Attributes of ATS documents that guide clinical practice. *Recommendations of the ATS Clinical Practice Committee.* *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156: 2015-25.

14. Qaseem A, Snow V, Owens DK, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *The development of clinical practice guidelines and guidance*

statements of the American College of Physicians: summary of methods. *Ann Intern Med.* 2010;153:194-9.

15. The Intensive Care Society. SSQ Committee Guideline Policy. 2010. Disponibile a: www.ics.ac.uk/intensive_care_professional/standards_and_guidelines/ssq_guideline_policy. Ultimo accesso: 24 ottobre 2012.

16. Committee of Ministers of the Council of Europe. Developing a Methodology for Drawing up Guidelines on Best Medical Practices: Recommendation Rec(2001)13. Strasbourg, Cedex, France: Council of Europe Publishing; 2001. Disponibile a: www.leitlinien.de/mbd/edocs/pdf/literatur/coe-rec-2001-13.pdf. Ultimo accesso: 24 ottobre 2012.

17. Dutch Institute for Healthcare Improvement CBO. Disponibile a: www.cbo.nl/en. Ultimo accesso: 24 ottobre 2012.

18. German Agency for Quality in Medicine. Disponibile a: www.aezq.de. Ultimo accesso: 24 ottobre 2012.

19. Grol R, Cluzeau FA, Burgers JS. Clinical practice guidelines: towards better quality guidelines and increased international collaboration [Editorial]. *Br J Cancer.* 2003;89 Suppl 1:S4-8.

20. Guidelines International Network. Development and Training Resources. Disponibile a: www.g-i-n.net/library/development-and-training-resources. Ultimo accesso: 24 ottobre 2012.

21. McDonald CJ, Overhage JM. Guidelines you can follow and can trust. An ideal and an example [Editorial]. *JAMA.* 1994;271:872-3.

22. Mlika-Cabanne N, Harbour R, de Beer H, Laurence M, Cook R, Twaddle S; Guidelines International Network (GIN) Working Group on Evidence Tables. Sharing hard labour: developing a standard template for data summaries in guideline development. *BMJ Qual Saf.* 2011;20:141-5.

23. Rosenfeld RM, Shiffman RN. Clinical practice guidelines: a manual for developing evidence-based guidelines to facilitate performance measurement and quality improvement. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135:S1-28.

24. Rosenfeld RM, Shiffman RN. Clinical practice guideline development manual: a quality-driven approach for translating evidence into action. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140:S1-43.

25. Institute of Medicine. Finding What Works in Healthcare. Washington, DC: National Academies Pr; 2011.

26. Kuehn BM. IOM sets out "gold standard" practices for creating guidelines, systematic reviews. *JAMA* 2011;305:1846-8.

27. Ollenschlaeger G, Marshall C, Qureshi S, Rosenbrand K, Burgers J, Ma"kela" M, et al; Board of Trustees 2002, Guidelines International Network (G-I-N). Improving the quality of health care: using international collaboration to inform guideline programmes by founding the Guidelines International Network (G-I-N). *Qual Saf Health Care.* 2004;13:455-60.

28. Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet.* 2000; 355:103-6.

29. Shaneyfelt TM, Centor RM. Reassessment of clinical practice guidelines: go gently into that good night [Editorial]. *JAMA.* 2009;301:868-9.

30. Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer reviewed medical

literature. *JAMA.* 1999;281:1900-5.

31. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care.* 2003;12:18-23.

32. Ansari MT, Tsertsvadze A, Moher D. Grading quality of evidence and strength of recommendations: a perspective. *PLoS Med.* 2009;6:e1000151.

33. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Instrument. 2001. Disponibile a: www.agreertrust.org. Ultimo accesso: 24 ottobre 2012.

34. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328:1490.

35. Atkins D, Briss PA, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, et al; GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res.* 2005;5:25.

36. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, et al; GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches - The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res* 2004;4:38.

37. Browman GP. Improving clinical practice guidelines for the 21st century. Attitudinal barriers and not technology are the main challenges. *Int J Technol Assess Health Care.* 2000;16:959-68.

38. Browman GP. Evidence-based clinical practice guideline development: principles, challenges, and accountability to evidence [Editorial]. *J Surg Oncol.* 2010; 101:1-2.

39. Burgers JS, Grol R, Klazinga NS, Ma"kela" M, Zaat J; AGREE Collaboration. Towards evidence-based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs. *Int J Qual Health Care.* 2003;15:31-45.

40. Burgers JS, Grol RP, Zaat JO, Spies TH, van der Bij AK, Mookink HG. Characteristics of effective clinical guidelines for general practice. *Br J Gen Pract.* 2003;53:15-9.

41. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA.* 1999;282:1458-65.

42. Caldero'n C, Rotaeche R, Etxebarria A, Marzo M, Rico R, Barandiaran M. Gaining insight into the Clinical Practice Guideline development processes: qualitative study in a workshop to implement the GRADE proposal in Spain. *BMC Health Serv Res.* 2006;6:138.

43. Calogne N, Harris R. United States Preventive Services Task Force (USPSTF). Presented at Institute of Medicine Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Irvine, California, 19 April 2010.

44. Carter AO, Battista RN, Hodge MJ, Lewis S, Basinski A, Davis D. Report on activities and attitudes of organizations active in the clinical practice guidelines field. *CMAJ.* 1995;153:901-7.

45. Christiaens T, De Backer D, Burgers J, Baerheim A. Guidelines, evidence, and cultural factors. *Scand J Prim Health Care.* 2004;22:141-5.

46. Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The relation between systematic reviews and practice guidelines.

- Ann Intern Med. 1997;127:210-6.
47. Davis D, Goldman J, Palda V. Handbook on Clinical Practice Guidelines. Toronto, Canada: Canadian Medical Assoc; 2007.
48. Eccles M, Freemantle N, Mason J. Using systematic reviews in clinical guideline development. In: Egger M, Smith GD, and Altman DG, eds. Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context. 2nd ed. Systematic Reviews in Health Care. London: BMJ Publishing Group; 2008:400.
49. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, Brouwers M, Browman G, Cluzeau F, et al. Predictors of high quality clinical practice guidelines: examples in oncology. *Int J Qual Health Care*. 2005;17:123-32.
50. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health*. 1984;74:979-83.
51. Freeman AC, Sweeney K. Why general practitioners do not implement evidence: qualitative study. *BMJ*. 2001;323:1100-2.
52. Fretheim A, Schunemann HJ, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 5. Group processes. *Health Res Policy Syst*. 2006;4:17.
53. Fretheim A, Schunemann HJ, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 3. Group composition and consultation process. *Health Res Policy Syst*. 2006;4:15.
54. Gabbay J, le May A. Evidence based guidelines or collectively constructed "mindlines?" Ethnographic study of knowledge management in primary care. *BMJ*. 2004;329:1013.
55. Garfield FB, Garfield JM. Clinical judgment and clinical practice guidelines. *Int J Technol Assess Health Care*. 2000;16:1050-60.
56. Giacomini MK. The rocky road: qualitative research as evidence. *Evid Based Med*. 2001;6:4-6.
57. Graham ID, Harrison MB. Evaluation and adaptation of clinical practice guidelines. *Evid Based Nurs*. 2005;8:68-72.
58. Green J, Britten N. Qualitative research and evidence based medicine. *BMJ*. 1998;316:1230-2.
59. Greenhalgh T. "Is my practice evidence-based?" [Editorial]. *BMJ*. 1996;313: 957-8.
60. Griffiths F, Green E, Tsouroufli M. The nature of medical evidence and its inherent uncertainty for the clinical consultation: qualitative study. *BMJ*. 2005; 330:511.
61. Grimshaw J, Eccles M, Russell I. Developing clinically valid practice guidelines. *J Eval Clin Pract*. 1995;1:37-48.
62. Grimshaw J, Freemantle N, Wallace S, Russell I, Hurwitz B, Watt I, et al. Developing and implementing clinical practice guidelines. *Qual Health Care*. 1995;4:55-64.
63. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet*. 1993;342:1317-22.
64. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ*. 1998;317:858-61.
65. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.
66. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-6.
67. Haines A, Jones R. Implementing findings of research. *BMJ*. 1994;308: 1488-92.
68. Harris JS, Sinnott PL, Holland JP, Ording J, Turkelson C, Weiss M, et al. Methodology to update the practice recommendations in the American College of Occupational and Environmental Medicine's Occupational Medicine Practice Guidelines, second edition. *J Occup Environ Med*. 2008;50:282-95.
69. Harrison MB, Le'gare' F, Graham ID, Fervers B. Adapting clinical practice guidelines to local context and assessing barriers to their use. *CMAJ*. 2010;182: E78-84.
70. Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Rubin HR, Haynes RB. More informative abstracts of articles describing clinical practice guidelines. *Ann Intern Med*. 1993;118:731-7.
71. Heathfield H, Pitty D, Hanka R. Evaluating information technology in health care: barriers and challenges. *BMJ*. 1998;316:1959-61.
72. Hutchings A, Raine R. A systematic review of factors affecting the judgments produced by formal consensus development methods in health care. *J Health Serv Res Policy*. 2006;11:172-9.
73. Institute of Medicine. Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice. Washington, DC: National Academies Pr; 2009.
74. Jaime J. Introduction: Practice Guidelines. Helpful Aids or Paradigm Shift? Guideline Development Methods: Information for National Collaborating Centres and Guideline Developers. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005;16:957-8.
75. Kahan JP, Park RE, Leape LL, Bernstein SJ, Hilborne LH, Parker L, et al. Variations by specialty in physician ratings of the appropriateness and necessity of indications for procedures. *Med Care*. 1996;34:512-23.
76. Kavanagh BP. The GRADE system for rating clinical guidelines. *PLoS Med*. 2009;6:e1000094.
77. Krahn M, Naglie G. The next step in guideline development: incorporating patient preferences. *JAMA*. 2008;300:436-8.
78. Lewis S. Paradox, process and perception: the role of organizations in clinical practice guidelines development. *CMAJ*. 1995;153:1073-7.
79. Moreira T. Diversity in clinical guidelines: the role of repertoires of evaluation. *Soc Sci Med*. 2005;60:1975-85.
80. Murphy E, Dingwall R, Greatbatch D, Parker S, Watson P. Qualitative research methods in health technology assessment: a review of the literature. *Health Technol Assess*. 1998;2:iii-ix, 1-274.
81. National Health and Medical Research Council. A Guide to the Development, Implementation and Evaluation of Clinical Practice Guidelines. Melbourne, Australia: National Health and Medical Research Council; 1999.
82. National Health and Medical Research Council. NHMRC Levels of Evidence and Grades for Recommendations for Developers of Guidelines. Melbourne, Australia: National Health and Medical Research Council; 2009.
83. National Health and Medical Research Council. Procedures and Requirements for Meeting the 2011 NHMRC Standard for Clinical Practice Guidelines. Melbourne, Australia:

National Health and Medical Research Council; 2011. Disponibile a: www.nhmrc.gov.au/guidelines/procedures-and-requirements-meeting-2011-nhmrc-standard-clinical-practice-guidelines. Ultimo accesso: 24 ottobre 2012.

84. Owens DK. Improving practice guidelines with patient-specific recommendations [Editorial]. *Ann Intern Med*. 2011;154:638-9.

85. Oxman AD, Schunemann HJ, Fretheim A. Improving the use of research evidence in guideline development: 8. Synthesis and presentation of evidence. *Health Res Policy Syst*. 2006;4:20.

86. Oxman AD, Schunemann HJ, Fretheim A. Improving the use of research evidence in guideline development: 7. Deciding what evidence to include. *Health Res Policy Syst*. 2006;4:19.

87. Oxman AD, Schunemann HJ, Fretheim A. Improving the use of research evidence in guideline development: 2. Priority setting. *Health Res Policy Syst*. 2006;4:14.

88. Oxman AD, Schunemann HJ, Fretheim A; Subcommittee on the Use of Research Evidence. Improving the use of research evidence in guideline development. Report no. 11-2007. Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2007.

89. Pagliari C, Grimshaw J. Impact of group structure and process on multidisciplinary evidence-based guideline development: an observational study. *J Eval Clin Pract*. 2002;8:145-53.

90. Pagliari C, Grimshaw J, Eccles M. The potential influence of small group processes on guideline development. *J Eval Clin Pract*. 2001;7:165-73.

91. Popay J, Williams G. Qualitative research and evidence-based healthcare. *J R Soc Med*. 1998;91 Suppl 35:32-7.

92. Pronovost PJ, Berenholtz SM, Needham DM. Translating evidence into practice: a model for large scale knowledge translation. *BMJ*. 2008;337:a1714.

93. Raine R, Sanderson C, Black N. Developing clinical guidelines: a challenge to current methods. *BMJ*. 2005;331:631-3.

94. Rycroft-Malone J. Formal consensus: the development of a national clinical guideline. *Qual Health Care*. 2001;10:238-44.

95. Schunemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. *Health Res Policy Syst*. 2006;4:13.

96. Schunemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 13. Applicability, transferability and adaptation. *Health Res Policy Syst*. 2006;4:25.

97. Schunemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 9. Grading evidence and recommendations. *Health Res Policy Syst*. 2006;4:21.

98. Schunemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 10. Integrating values and consumer involvement. *Health Res Policy Syst*. 2006;4:22.

99. Shekelle PG, Kravitz RL, Beart J, Marger M, Wang M, Lee M. Are nonspecific practice guidelines potentially harmful? A randomized comparison of the effect of nonspecific versus specific guidelines on physician decision making. *Health Serv*

Res. 2000;34:1429-48.

100. Shekelle PG, Schriger DL. Evaluating the use of the appropriateness method in the Agency for Health Care Policy and Research Clinical Practice Guideline Development process. *Health Serv Res*. 1996;31:453-68.

101. McGory ML, Shekelle PG, Rubenstein LZ, Fink A, Ko CY. Developing quality indicators for elderly patients undergoing abdominal operations. *J Am Coll Surg*. 2005;201:870-83.

102. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ*. 1999;318:593-6.

103. Shiffman RN, Dixon J, Brandt C, Essaihi A, Hsiao A, Michel G, et al. The Guideline Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2005;5:23.

104. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med*. 2003;139: 493-8.

105. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*. 2003;12:18-23.

106. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA*. 2009; 301:831-41.

107. Van der Wees PJ, Moore AP, Powers CM, Stewart A, Nijhuis-van der Sanden MW, de Bie RA. Development of clinical guidelines in physical therapy: perspective for international collaboration. *Phys Ther*. 2011;91:1551-63.

108. Winn RJ, McClure J. The NCCN clinical practice guidelines in oncology: a primer for users. *J Natl Compr Canc Netw*. 2003;1:5-13.

109. Woolf SH. Practice guidelines, a new reality in medicine. II. Methods of developing guidelines. *Arch Intern Med*. 1992;152:946-52.

110. Woolf SH, DiGiuseppi CG, Atkins D, Kamerow DB. Developing evidence-based clinical practice guidelines: lessons learned by the US Preventive Services Task Force. *Annu Rev Public Health*. 1996;17:511-38.

111. Francke AL, Smit MC, de Veer AJ, Mistiaen P. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: a systematic meta-review. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2008;8:38.

112. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess*. 2004;8:iii-iv, 1-72.

113. Gross PA, Greenfield S, Cretin S, Ferguson J, Grimshaw J, Grol R, et al. Optimal methods for guideline implementation: conclusions from Leeds Castle meeting. *Med Care*. 2001;39:1185-92.

114. Rubenstein LV, Pugh J. Strategies for promoting organizational and practice change by advancing implementation research. *J Gen Intern Med*. 2006;21 Suppl 2:S58-64.

115. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual

Metodológico. Guías de Práctica Clínica en el SNS and Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud no. 2006/01. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo and Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2007.

116. Wedzicha W, Fletcher M, Powell P. Making ERS guidelines relevant and accessible: involving patients and the public. *Breathe*. 2011;8:9-11.

117. Institute of Medicine. Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice. Washington, DC: National Academies Pr; 2009.

118. Qaseem A, Snow V, Owens DK, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods. *Ann Intern Med*. 2010;153:194-9.

119. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet*. 2003;362:1225-30.

120. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997;126:376-80.

121. Agency for Healthcare Research and Quality National Guideline Clearinghouse. Disponibile a: www.guideline.gov. Ultimo accesso: 24 ottobre 2012.

122. Lomotan EA, Michel G, Lin Z, Shiffman RN. How "should" we write guideline recommendations? Interpretation of deontic terminology in clinical practice guidelines: survey of the health services community. *Qual Saf Health Care*. 2010;19:509-13.

Disclosure e gestione dei conflitti di interesse nelle linee guida: i principi del Guidelines International Network

Holger J. Schünemann^{1*}, Lubna A. Al-Ansary², Frode Forland³, Sonja Kersten⁴, Jorma Komulainen⁵, Ina B. Kopp⁶, Fergus Macbeth⁷, Susan M. Phillips⁸, Craig Robbins⁹, Philip van der Wees¹⁰, Amir Qaseem¹¹, for the Board of Trustees of the Guidelines International Network

¹Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster University, Canada, ²Department of Family & Community Medicine, College of Medicine, King Saud University, Saudi Arabia, ³Department of International Public Health, Norwegian Institute of Public Health, Norway, ⁴Integraal Kankercentrum Nederland, the Netherlands, ⁵Finnish Medical Society Duodecim, Finland, ⁶Association of the Scientific Medical Societies in Germany – Institute for Medical Knowledge Management, Philipp University of Marburg, Germany, ⁷Wales Cancer Trials Unit, Cardiff University, United Kingdom, ⁸Therapeutic Guidelines, Australia, ⁹Colorado Permanente Medical Group, USA, ¹⁰Radboud University Medical Center, Scientific Institute for Quality of Healthcare, the Netherlands, ¹¹American College of Physicians, USA.

ABSTRACT

Secondo la definizione dell'*American Thoracic Society*, i conflitti di interesse – *conflicts of interest* (COI) – si configurano come “una divergenza tra interessi privati e obblighi professionali, tale da fare sorgere in un osservatore indipendente il ragionevole dubbio che le azioni o decisioni professionali siano motivate da un vantaggio personale, come ad esempio un guadagno economico, un avanzamento di carriera, un incremento dell'attività professionale o il prestigio sociale”. Nel processo di sviluppo di linee guida per la pratica clinica, le preoccupazioni non riguardano solo l'identificazione e la disclosure dei COI finanziari diretti o indiretti perché risulta spesso insoddisfacente la gestione complessiva dei COI, nonostante la loro identificazione e disclosure.

In risposta alle richieste dei suoi membri internazio-

nali, utilizzando sintesi di evidenze scientifiche e policy di organizzazioni internazionali, il consiglio di amministrazione del *Guidelines International Network* (CdA G-I-N) ha sviluppato uno standard per la disclosure e la gestione dei COI nel processo di sviluppo delle linee guida.

Tutta la comunità scientifica impegnata nello sviluppo delle linee guida, grazie a una crescente consapevolezza sull'importanza di dichiarare e gestire anche i COI indiretti, condivide approcci simili dai quali si possono evincere 9 principi chiave per la gestione dei COI. Nel formulare tali principi, il CdA G-I-N riconosce che non è possibile evitare completamente i COI nella scelta dei membri del panel per determinate linee guida o specifici setting; pertanto, la questione fondamentale è una gestione imparziale, giudiziosa e trasparente dei COI.

Citazione. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F et al. Disclosure e gestione dei conflitti di interesse nelle linee guida: i principi del Guidelines International Network. Evidence 2016;8(3): e1000136.

Publicato 21 marzo 2016

Copyright. 2015 Annals of Internal Medicine. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Istituzioni accademiche di appartenenza e budget operativo del G-I-N.

Conflitti di interesse. Il dott. Schünemann dichiara che il G-I-N ha sostenuto le spese di trasferta per i meeting del CdA al di fuori del presente lavoro. Il dott. Schünemann ha effettuato ricerche e redatto policy sulla gestione dei COI, riconoscendo da subito la coerenza alle sue convinzioni sul tema che, tuttavia, non hanno ostacolato un approccio “a mente aperta” nel valutare policy e procedure di altre organizzazioni. Il dott. Schünemann non è affiliato ad alcuna istituzione o organizzazione che abbia interessi nel diffondere una specifica posizione sui COI. La dott.ssa Kersten dichiara che Integraal Kankercentrum Nederland è una organizzazione finanziata dal governo; ha ricevuto supporto non finanziario in qualità di membro del CdA G-I-N al di fuori del presente lavoro. Il dott. van der Wees dichiara di essere stato presidente del G-I-N dal 2010 al 2012. Gli autori non menzionati non hanno dichiarato conflitti di interesse. Le disclosures sono disponibili a: www.acponline.org/authors/icmje/ConflictOfInterestForms.do?msNum=M14-1885.

Disclosure degli editori. Christine Laine (Editor in Chief), Darren B. Taichman (Executive Deputy Editor), Cynthia D. Mulrow (Senior Deputy Editor), Deborah Cotton (Deputy Editor) e Sankey V. Williams, (Deputy Editor) non hanno relazioni finanziarie o interessi da dichiarare. Jaya K. Rao (Deputy Editor) dichiara di possedere azioni di Eli Lilly e Pfizer; Catharine B. Stack (Deputy Editor for Statistics) dichiara di possedere azioni di Pfizer.

Provenienza. Tradotto con permesso da: Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F. Guidelines International Network: Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts in Guidelines. Ann Intern Med 2015;163:548-553. doi:10.7326/M14-1885. Permission reference: PERM-011116-GIMBE-AM. L'American College of Physicians, che ha autorizzato la traduzione dell'articolo a fini non commerciali, non si assume alcuna responsabilità per l'accuratezza della traduzione.

* E-mail: schuneh@mcmaster.ca

Nel processo di produzione di linee guida per la pratica clinica esistono due categorie di conflitti di interesse – *conflicts of interest* (COI): quelli economici diretti, riferiti alle relazioni finanziarie con organizzazioni che investono direttamente in prodotti o servizi rilevanti per l'argomento trattato e quelli indiretti, quali avanzamenti di carriera, incremento della propria attività professionale e prestigio sociale^{1,2}. I COI di natura "intellettuale", come ad esempio la coerenza rigorosa con le proprie idee o "attività accademiche che creano un potenziale attacco a certi punti di vista"³, appartengono alla seconda categoria e, in ultima analisi, possono generare un guadagno economico indiretto tramite stipendi o altri benefici conseguenti ad un avanzamento di carriera. Anche se spesso i COI sono difficili da individuare, le evidenze scientifiche suggeriscono che tutti i tipi di COI possono influenzare le raccomandazioni delle linee guida. Ad esempio, gli autori di pubblicazioni recenti sulla gestione di patologie della mammella sono stati più propensi a formulare raccomandazioni in favore dello screening per il carcinoma mammario, rispetto a quelli che non avevano recentemente pubblicato sul tema⁴.

Considerato che i COI determinano un rischio di bias nelle decisioni e/o nelle raccomandazioni cliniche⁵, è indispensabile un approccio sistematico alla disclosure e alla gestione dei COI al fine di minimizzare i potenziali bias⁶. Infatti, il dibattito sui COI non verte solo sulla conoscenza e la disclosure degli interessi economici, ma

riguarda anche la loro gestione⁷⁻¹⁰. Nonostante queste criticità siano universalmente riconosciute, disclosure e gestione dei COI da parte delle organizzazioni che producono linee guida sono spesso insoddisfacenti^{11,12}.

Fondato nel 2002, il *Guidelines International Network* (G-I-N) – www.gin.net – comprende 100 organizzazioni e 127 persone impegnate nello sviluppo di linee guida in 48 paesi. Il G-I-N ha già pubblicato gli standard per la produzione delle linee guida che enfatizzano l'importanza di dichiarare e gestire i COI, senza tuttavia approfondire la modalità di gestione di ciascun conflitto⁹. In occasione di una survey, 94 membri del G-I-N hanno sottolineato che la gestione dei COI è uno dei settori che richiede ulteriori raccomandazioni¹³.

Scrivendo per il CdA G-I-N, è stata revisionata la recente attività di ricerca e sviluppo nella gestione degli interessi economici diretti e delle altre categorie di COI, utilizzando esempi da diverse organizzazioni. Quindi dopo un processo di consenso, sono stati enunciati i principi per la gestione dei COI del CdA G-I-N che riconosce i potenziali COI indiretti di natura economica o altre forme di vantaggio che possono generare COI. Per semplicità, viene utilizzata la denominazione "COI economici diretti ed indiretti" (Tabella 1).

METODI

Il CdA G-I-N, composto da 12 membri provenienti da tutto il mondo, impegnati nella produzione di linee guida con competenze di *evidence-based medicine* e di svilup-

Tabella 1. Classificazione dei conflitti di interesse nel processo di produzione di linee guida

Tipologia	Dominio ^a	Esempi
Economico diretto	Pagamento diretto per un servizio Stock option	<ul style="list-style-type: none"> • Compensi per la partecipazione a uno studio che valuta l'efficacia di un intervento sanitario oggetto delle raccomandazioni cliniche • Consulenza per un'industria che produce una tecnologia sanitaria rilevante^b. • Compensi per letture e partecipazioni a meeting che promuovono uno specifico intervento sanitario • Gettoni per partecipazioni a consigli di amministrazione, domande di brevetto, assegni di ricerca, onorari e concessioni • Onorari e regalie
Economico indiretto ^c	Avanzamento di carriera Incremento dell'attività professionale Prestigio sociale Interesse scientifico	<ul style="list-style-type: none"> • Pubblicazioni su un argomento che riporta opinioni sull'efficacia di un intervento sanitario o partecipazione a ricerca su una tematica che potrebbe essere influenzata da raccomandazioni cliniche della linea guida^d • Expertise riconosciuta per un determinato intervento sanitario • Incremento dell'attività professionale grazie all'implementazione della raccomandazione clinica • Coordinamento o partecipazione a board e comitati • Coinvolgimento in una lobby che possa ottenere un guadagno dalle linee guida • Scrivere o fare consulenza per un provider ECM o una casa editrice • Convinzioni o posizioni personali^e

^aNon esclusivo.

^bDa qualsiasi fonte condizionata o incondizionata

^cPossibile fonte di guadagno economico indiretto

^dEs. possibilità di ulteriori finanziamenti in base alla direzione e alla forza delle raccomandazioni

^ePolitiche, religiose, ideologiche, etc

po di linee guida, ha utilizzato un processo di consenso per elaborare i principi per la gestione dei COI. Due componenti del CdA G-I-N hanno sviluppato l'idea e 11 hanno provveduto alla stesura del documento.

Sono stati consultati gli articoli pubblicati sulla gestione dei COI nello sviluppo di linee guida^{1,3,8,13}, è stata rivista la ricerca empirica^{14,15} ed effettuata una ricerca bibliografica su PubMed aggiornata al 1 dicembre 2014, combinando i termini "conflitti di interessi" e "linee guida o raccomandazioni", al fine di identificare gli studi pubblicati dopo la ricerca del 2011¹³. È stata effettuata una revisione dettagliata sulle policy esistenti e sui manuali di linee guida da cui estrarre informazioni utili relative alla disclosure e alla gestione dei COI¹⁶; sono state riviste le policy delle organizzazioni di appartenenza e di quelle per cui avevano già lavorato i membri del CdA G-I-N. Tutti loro (sia autori che non autori) hanno rivisto la bozza del manoscritto per finalizzare principi basati sul consenso sul tema dei COI nel processo di produzione delle linee guida. In caso di disaccordo sono state effettuate discussioni approfondite in sede consiliare, teleconferenze tra gli autori o conversazioni più dettagliate tra il primo autore ed i singoli membri del CdA. Tutti i componenti del CdA G-I-N hanno sottoscritto l'accordo finale sui principi. Il G-I-N ha rimborsato solo le spese di viaggio e lo studio non ha previsto altre fonti di finanziamento.

RISULTATI

Quali tipologie di conflitti di interesse possono influenzare lo sviluppo di una linea guida?

Autorevoli organizzazioni, quali l'*Institute of Medicine* (IOM), hanno riconosciuto la necessità di dichiarare e gestire COI di natura economica e intellettuale nelle linee guida⁹. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) chiede a ciascun collaboratore di dichiarare i propri COI finanziari con questa domanda: "Esiste qualche condizione presente o passata, non riconosciuta in precedenza, che potrebbe essere percepita come un fattore che influenza la tua obiettività o indipendenza?"¹⁷. Il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ha redatto una policy sulla gestione dei COI per tutti i dipendenti, i membri del consiglio e di organi consultivi, inclusi i gruppi di lavoro sulle linee guida¹⁸ – *Guideline Development Groups* (GDG). Questa policy classifica gli interessi in "personale non economico" (interesse intellettuale o accademico), "personale economico", "non personale economico" (pagamento a un dipartimento o un'organizzazione) e "personale familiare". Gli ultimi tre COI possono essere specifici per l'argomento in esame, oppure non specifici, ovvero che esiste un interesse verso il "produttore o proprietario del bene o servizio, ma estraneo all'argomento in esame"¹⁹. Per la *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) la gestione dei COI prevede che i membri che hanno definito direzione e forza delle

raccomandazioni di una linea guida non devono avere conflitti economici, ideologici o di altra natura²⁰. Per la gestione dei COI non economici (indiretti), l'*American College of Physicians* (ACP), l'*American Thoracic Society* (ATS), l'*American College of Chest Physicians* (ACCP) e altre organizzazioni prendono in considerazione: i leader o i soggetti strettamente coinvolti in attività di lobbying; gli individui che rivestono ruoli chiave o membri di altri panel di linee guida; i consulenti esperti o soggetti con relazioni personali che possono interferire con un processo imparziale di pubblicazione nelle fasi di stesura, peer review, decisioni editoriali o pubblicazione^{1,3,21}.

La disclosure dei COI deve essere fornita da tutti i membri del GDG. Infatti professionisti sanitari, pazienti e policy makers inclusi in panel di linee guida sono tutti a rischio di essere indebitamente influenzati da COI, relativi a specifiche raccomandazioni.

Professionisti sanitari. Per molti professionisti sanitari coinvolti nello sviluppo di linee guida, i COI di natura economica sono i più problematici²². Tuttavia, i professionisti sanitari possono essere in conflitto di interesse anche quando considerano le procedure attualmente utilizzate o se l'attaccamento alla loro pratica clinica ostacola un approccio aperto a specifici quesiti. Ad esempio, i professionisti possono essere in difficoltà a raccomandare nuovi trattamenti e procedure poco familiari che richiedono formazione o investimenti. Inoltre, COI indiretti possono risultare dall'enfasi delle proprie ricerche da parte dei professionisti. Considerato che i professionisti sanitari sono inclusi nei panel per la loro competenza – di fatto quella che può generare COI³ – una soluzione per gestire tali conflitti è consentire ai professionisti sanitari di fornire informazioni adeguate sull'argomento, minimizzando l'influenza, con la presenza nel panel di consulenti esterni o membri senza diritto di voto.

Pazienti. Analogamente agli altri membri del panel, i pazienti possono essere in conflitto di interessi se sostenuti da organizzazioni esterne finanziate dall'industria. I pazienti devono mettere la propria esperienza e competenza a disposizione del panel senza essere condizionati da opinioni o dall'ideologia di specifiche organizzazioni. Questo potrebbe risultare contraddittorio perché ai rappresentanti dei pazienti viene chiesto di essere portavoce ed agire per conto dei pazienti, ma al tempo stesso di evitare di assumere un ruolo di difesa nei confronti di un'organizzazione. I pazienti possono anche introdurre bias nei confronti di un intervento sanitario, se per esperienza personale ritengono di averne tratto benefici o effetti avversi.

Policy maker. I policy maker, compresi i responsabili della programmazione sanitaria, che partecipano allo sviluppo di linee guida possono trarre beneficio, migliorando il loro prestigio pubblico, nel raccomandare o convenire sulla rimborsabilità di specifici interventi sanitari. Tutta-

via, la loro onestà intellettuale può essere compromessa se decidono di raccomandare o rimborsare interventi sanitari costosi da introdurre nella pratica. I policymaker possono anche sostenere specifiche priorità su cui sviluppare linee guida, rilevanti per il loro consenso elettorale, ma non necessariamente per la salute pubblica.

Importi finanziari, grado di coinvolgimento o rilevanza. Anche se qualsiasi beneficio economico può influenzare la valutazione degli interventi sanitari nelle linee guida²³, rilevanza diretta e importi elevati sono considerati più importanti della rilevanza indiretta e di importi inferiori. Tuttavia, la variabilità del reddito individuale e delle fonti di finanziamento rende difficile definire uno score per i COI. Chair, organizzatori e altri responsabili per la revisione dei COI devono seguire procedure step-by-step che articolano chiaramente il processo, incluso ciò che succede e chi è responsabile a ogni step della disclosure e della revisione; inoltre, tali procedure dovrebbero fornire indicazioni sulla valutazione della rilevanza e significatività dei COI, definendo metodi appropriati per la loro risoluzione¹.

Quali procedure utilizzano i gruppi che producono linee guida per gestire i conflitti di interesse?

Il report dell'IOM suggerisce di escludere dal GDG i membri con COI di natura finanziaria. Tuttavia, considerato che non sempre è possibile ottenere le competenze necessarie da parte di soggetti senza COI (es. per patologie rare o in setting specifici), l'IOM richiede le seguenti condizioni⁹:

- i coordinatori dei GDG dovrebbero essere senza COI;
- solo una percentuale minoritaria di membri del GDG dovrebbe avere COI;
- i membri con COI dovrebbero essere esclusi dal voto su argomenti in cui abbiano interessi economici;
- ai membri con COI dovrebbero essere vietate la formulazione e la decisione su specifiche raccomandazioni.

L'IOM chiede inoltre ai GDG di coinvolgere i cittadini per identificare esperti senza COI e di invitarli a dichiarare pubblicamente qualsiasi COI riferibile ai membri selezionati nei panel. Il report dell'IOM ha incluso raccomandazioni specifiche formulate da un gruppo di lavoro dell'OMS per affrontare il tema dei COI^{8,13}.

L'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) gestisce COI per la USPSTF e, sulla revisione dei COI di ciascun membro, formula raccomandazioni suddivise in 4 categorie²⁰:

- nessuna azione (nessun conflitto di interessi rilevante)
- dichiarazione informativa esclusivamente a USPSTF (ogni membro può partecipare in qualità di esperto di un argomento e come tale discutere e deliberare sul tema)
- ricusazione del ruolo di coordinatore dell'argomento nel gruppo di lavoro (il membro può discutere e deliberare, ma non coordinare)

- ricusazione di ogni partecipazione (il membro deve lasciare la riunione in occasione di ogni discussione o votazione).

Il lavoro dell'ATS e di un comitato di consulenza per lo sviluppo di linee guida presso l'ACCP preso in considerazione nel report dell'IOM ha permesso di definire i COI indiretti di origine economica ed ideologica, fornendo indicazioni sulle strategie per la loro gestione^{1,3}. L'applicazione pratica dei principi per gestire i COI permette di concludere che la sola disclosure è insufficiente; approcci coerenti con la ricusazione e gestiti con la partecipazione di esperti in materia di COI rappresentano una possibile soluzione^{1,3,14,24}.

In definitiva, le principali organizzazioni hanno riconosciuto:

- l'importanza di dichiarare e gestire sia gli interessi finanziari diretti che quelli non finanziari (Tabella 1)
- che tutti gli interessi dovrebbero essere resi pubblici, compresi gli importi per COI economici diretti ed indiretti.
- che i membri che rivestono un ruolo chiave in un panel (es. chair, professionisti che sintetizzano le evidenze) devono essere privi di COI rilevanti.

Tuttavia, può essere necessario e inevitabile includere nel GDG membri con COI in ruoli diversi da quello di coordinatore (es. per malattie rare, in setting o nelle giurisdizioni dove i potenziali membri del panel sono pochi o quando le persone più competenti sono quelle che hanno guidato ricerca e sviluppo in una specifica area). La varietà di stakeholders è una prerogativa auspicabile nei GDG perché può ridurre il rischio di bias generato dai COI determinando decisioni finali equilibrate²⁵.

LE RACCOMANDAZIONI DEL G-I-N

Il CdA G-I-N ha definito e suggerisce di applicare 9 principi per la disclosure e la gestione dei COI (Tabella 2).

Principio 1. *Le organizzazioni che producono linee guida dovrebbero mettere in campo ogni strategia per evitare di includere membri con COI economici diretti o indiretti rilevanti.* Sebbene il G-I-N riconosca la necessità di ricorrere ad eccezioni se questo principio non è applicabile, ciò non sminuisce la sua rilevanza. In caso di COI, i membri in conflitto dovrebbero rappresentare una minoranza all'interno del panel e i produttori di linee guida dovrebbero essere trasparenti sulle motivazioni per includere membri in conflitto e per la gestione dei COI.

Principio 2. *La definizione e la gestione dei COI dovrebbe essere determinata prima della costituzione del GDG e si applica a tutti i membri, a prescindere dalla disciplina o dalla categoria di stakeholder che rappresentano.*

Principio 3. *Il GDG dovrebbe utilizzare una modulistica standardizzata per la disclosure dei COI.*

Principio 4. *Tutti i membri del GDG dovrebbero dichiarare pubblicamente i propri COI economici diretti ed indiretti, che dovrebbero essere facilmente accessibili agli*

Tabella 2. Principi del G-I-N per la disclosure e la gestione dei conflitti di interesse nelle linee guida cliniche

1. Le organizzazioni che producono linee guida dovrebbero mettere in campo ogni strategia per evitare di includere membri con COI economici diretti o indiretti rilevanti
2. La definizione e la gestione dei COI dovrebbe essere determinata prima della costituzione del GDG e si applica a tutti i membri, a prescindere dalla disciplina o dalla categoria di stakeholder che rappresentano
3. Il GDG dovrebbe utilizzare una modulistica standardizzata per la disclosure dei COI
4. Tutti i membri del GDG dovrebbero dichiarare pubblicamente i propri COI economici diretti ed indiretti, che dovrebbero essere facilmente accessibili agli utilizzatori della linea guida.
5. Tutti i membri del GDG dovrebbero dichiarare e aggiornare i propri COI, in caso di variazioni, ad ogni riunione e ad intervalli regolari (es. ogni anno per i GDG permanenti)
6. I coordinatori dei GDG non dovrebbero avere COI economici diretti o indiretti rilevanti. Nel caso in cui l'uno o l'altro siano inevitabili, occorre nominare un co-coordinatore senza COI con il compito di guidare il GDG
7. Esperti con conoscenze o esperienze specifiche con COI rilevanti possono partecipare alla discussione su singoli argomenti, ma occorre garantire un adeguato equilibrio delle opinioni
8. Nessun membro del GDG con potere decisionale sulla direzione o sulla forza delle raccomandazioni cliniche dovrebbe avere COI finanziari diretti
9. Un comitato di sorveglianza dovrebbe essere responsabile dello sviluppo e implementazione delle policy sui COI.

COI= conflitti d'interesse; GDG= gruppi che producono le linee guida

utilizzatori della linea guida. Come elemento integrante della disclosure, il GDG dovrebbe riportare tutti gli importi economici, in quanto i COI possono insorgere a vari livelli ed in contesti diversi. Segnalare gli importi reali o approssimativi, se noti, aumenta la trasparenza. Potrebbero essere utilizzati registri ad hoc per le disclosure⁶.

Principio 5. Tutti i membri del GDG dovrebbero dichiarare e aggiornare i propri COI, in caso di variazioni, ad ogni riunione e ad intervalli regolari (es. ogni anno per i GDG permanenti).

Principio 6. I coordinatori dei GDG non dovrebbero avere COI economici diretti o indiretti rilevanti. Nel caso in cui l'uno o l'altro siano inevitabili, occorre nominare un co-coordinatore senza COI con il compito di guidare il GDG. Un COI rilevante esiste se influenza la direzione o la forza di una raccomandazione. Un esempio di un co-coordinatore senza conflitti è un metodologo senza interessi riferibili alla direzione o alla forza della raccomandazione.

Principio 7. Esperti con conoscenze o esperienze specifiche con COI rilevanti possono partecipare alla discussione su singoli argomenti, ma occorre garantire un adeguato equilibrio delle opinioni. In alcuni contesti, possono essere considerati per questo ruolo consulenti esperti che non partecipano al GDG, né come votanti, né come membri esterni.

Principio 8. Nessun membro del GDG con potere decisionale sulla direzione o sulla forza delle raccomandazioni cliniche dovrebbe avere COI finanziari diretti. I membri con COI finanziari diretti non dovrebbero essere fisicamente presenti alla discussione sulla direzione e sulla forza delle raccomandazioni cliniche.

Principio 9. Un comitato di sorveglianza dovrebbe essere responsabile dello sviluppo e implementazione delle policy sui COI. Il comitato di sorveglianza dovrebbe dirimere le controversie e consigliare il coordinatore del GDG sulla selezione dei membri con e senza diritto di voto e di eventuali soggetti da nominare come consulenti esperti.

CON QUALI MODALITA' LE ORGANIZZAZIONI CHE PRODUCONO LINEE GUIDA POSSONO IMPLEMENTARE I PRINCIPI G-I-N?

I criteri per guidare la definizione, la divulgazione e la gestione dei COI dovrebbero essere simili tra giurisdizioni, regioni e paesi diversi, anche se possono variare le modalità d'implementazione. Di conseguenza, il G-I-N ha proposto principi piuttosto che standard. L'uso di moduli standardizzati per la disclosure dei COI (come quello per gli esperti dell'OMS) e le regole alla base di questi principi permette un processo di produzione della linee guida più equo e trasparente, che aiuta a prevenire dubbi e criticità sull'imparzialità della linee guida dopo la sua pubblicazione (Principio 3). Questi moduli dovrebbero specificare il range temporale pregresso a cui si riferisce la disclosure e i partecipanti dovrebbero dichiarare di evitare COI futuri. La trasparenza comporta non solo la completa disclosure dei COI, ma anche una chiara descrizione del processo utilizzato per identificare e gestire i COI per ciascuna raccomandazione, in quanto i COI possono variare tra le diverse raccomandazioni.

Riconoscendo l'esistenza di COI diretti ed indiretti di professionisti sanitari e pazienti, ci si potrebbe chiedere perché questi dovrebbero essere inclusi nei GDG. Profes-

sioni e pazienti esperti sono indispensabili per definire i quesiti rilevanti per la loro visione unica e approfondita dei problemi clinici, di sanità pubblica o di politica sanitaria. Possono spiegare che cosa è rilevante per la pratica clinica e per i pazienti affetti dalla condizione; interpretare come le evidenze si applichino direttamente al quesito descrivendo le preferenze di professionisti e pazienti, la sicurezza, l'equità e l'efficacia; considerare se le risorse sono utilizzate in modo appropriato; bilanciare adeguatamente le diverse opzioni. Si possono evitare bias attraverso una leadership attenta ed oculata del GDG che rafforza la gestione dei COI, idealmente da un metodologo con profonda conoscenza dei quesiti formulati nella linea guida, di sintesi delle evidenze, del processo per tradurre le evidenze in raccomandazioni cliniche e la leadership del panel della linea guida. Inoltre, i comitati di sorveglianza che dovrebbero anche essere incaricati di esaminare le controversie sui COI, possono classificare i membri del panel come "votanti" e "senza diritto di voto". Questa classificazione identificherà i soggetti che possono partecipare attivamente alla definizione di una raccomandazione e coloro che possono partecipare alla discussione, ma non alla decisione sulle raccomandazioni; peraltro, se si utilizzano adeguati approcci di consenso e se il GDG è ben coordinato il voto formale solo raramente è necessario. Le organizzazioni potrebbero anche prendere in considerazione il coinvolgere soggetti con rilevanti COI dichiarati solo in qualità di consulenti esperti, ma non come membri ufficiali del GDG (Principio 7). Una chiara definizione dei COI da parte di componenti e di consulenti esperti e il loro grado di coinvolgimento (es. con o senza diritto di voto) per ogni raccomandazione dovrebbe essere inclusa nel documento finale della linea guida. Inoltre, il processo per lo sviluppo di raccomandazioni e gestione dei COI, dovrebbe essere chiaramente definito prima dell'istituzione del GDG⁶. Regole chiare sono particolarmente rilevanti per i produttori di linee guida che non fanno parte di un programma nazionale che sovrintende la produzione, diffusione e implementazione delle linee guida.

Il grado con cui i COI influenzano il rischio di bias sarà determinato da come vengono gestite le altre fasi di sviluppo delle linee guida. Ad esempio, l'uso di metodi sistematici per sintetizzare e valutare le evidenze, di processi formali per raggiungere il consenso o il coinvolgimento di metodologi senza COI potrebbero verosimilmente ridurre l'influenza dei COI. Oltre agli standard G-I-N per lo sviluppo delle linee guida, una partnership tra G-I-N e McMaster University ha prodotto una checklist per valutare l'intero processo di sviluppo delle linee guida^{16,26}. Pertanto, la gestione dei COI sarà ancora più rilevante quando la qualità del processo di sviluppo delle linee guida non è seguita o sorvegliata da programmi nazionali (Principio 9).

CONCLUSIONI

Il CdA G-I-N fornisce una guida per i suoi membri e le altre organizzazioni sulla disclosure e gestione dei COI. Il CdA G-I-N sottolinea che, nell'impossibilità di eliminare completamente i COI, la vera sfida consiste in una loro gestione coscienziosa. Il CdA G-I-N auspica che siano condotte ulteriori ricerche per valutare i principi proposti.

DISCLAIMER

Il CdA G-I-N dal 2012 al 2014 è responsabile del contenuto intellettuale di questo articolo, che non riflette necessariamente le opinioni o le policy di tutti i membri del G-I-N.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano i membri del CdA G-I-N dal 2012 al 2014 che hanno commentato il manoscritto.

CONTRIBUTO DEGLI AUTORI

Ideazione e disegno dello studio: Holger J Schünemann, Philip van der Wees, Frode Forland, Fergus Macbeth, Amir Qaseem.

Analisi e interpretazione dei dati: Holger J Schünemann, Fergus Macbeth, Amir Qaseem.

Stesura del manoscritto: Holger J Schünemann, Fergus Macbeth.

Revisione critica di importanti contributi intellettuali: Holger J Schünemann, Lubna A Al-Ansary, Frode Forland, Sonja Kersten, Jorma Komulainen, Ina B Kopp, Fergus Macbeth, Susan M Phillips, Piliph van der Wees, Craig Robbins.

Approvazione finale del manoscritto: Holger J Schünemann, Lubna Aa Al-Ansary, Frode Forland, Jorma Komulainen, Ina B Kopp, Fergus Macbeth, Susan M Phillips, Philip van der Wees, Craig Robbins, Amir Qaseem.

Fornitura di materiali di studio: Holger J Schünemann, Ina B Kopp, Fergus Macbeth, Susan M Phillips.

Supporto amministrativo, tecnico e logistico: Holger J Schünemann.

Raccolta e assemblamento dei dati: Holger J Schünemann.

ULTERIORI INFORMAZIONI

Tutte le persone menzionate nel colophon sono stati autori e membri del CdA G-I-N in un determinato arco temporale durante la stesura del manoscritto. La composizione del CdA è cambiata nell'agosto 2013 e nell'agosto 2014 e le seguenti persone sono membri aggiuntivi del CdA che hanno approvato questo manoscritto come contributori senza autorship: Richard Rosenfeld, MD (USA); Susan Huckson, PhD (Australia); Duncan Service, PhD (Scozia); and Joan Vlayen, PhD (Belgio).

Il dott. Schünemann e il dott. Qaseem (past president del

CdA G-I-N) hanno ideato il manoscritto. Il dott. Schünemann ha redatto la bozza iniziale del manoscritto ed è stato responsabile della stesura di tutte le altre versioni. I dott. Komulainen, Macbeth, Phillips, van der Wees e Qaseem e le signore Al-Ansary e Kersten hanno fornito un feedback dettagliato sulle prime bozze del manoscritto, hanno fornito esempi ed effettuato una revisione critica del manoscritto. I dott. Forland, Kopp e Robbins hanno effettuato una revisione critica delle bozze e fornito feedback, e tutti gli altri membri del CdA G-I-N hanno commentato o approvato una delle precedenti versioni del manoscritto e la versione finale.

NOTE ALLA VERSIONE ITALIANA

La Fondazione GIMBE ha realizzato la traduzione italiana dell'articolo senza alcun finanziamento istituzionale o commerciale.

TEAM CHE HA REALIZZATO LA VERSIONE ITALIANA

Responsabile scientifico

Antonino Cartabellotta, Fondazione GIMBE

Coordinamento editoriale

Marco Mosti, Fondazione GIMBE

Traduzione

Federica Riccio, Dirigente Medico in Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica, ASL Novara

Revisione editoriale

Elena Cottafava, Fondazione GIMBE

Roberto Luceri, Fondazione GIMBE

BIBLIOGRAFIA

1. Schünemann HJ, Osborne M, Moss J, Manthous C, Wagner G, Sicilian L, 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.
2. Davidoff F. Where's the bias?. *Ann Intern Med* 1997; 126:986-8.
3. Guyatt G, Akl EA, Hirsh J, Kearon C, Crowther M, Gutterman D, et al. The vexing problem of guidelines and conflict of interest: a potential solution. *Ann Intern Med* 2010;152:738-41.
4. Norris SL, Burda BU, Holmer HK, Ogden LA, Fu R, Bero L, et al. Author's specialty and conflicts of interest contribute to conflicting guidelines for screening mammography. *J Clin Epidemiol* 2012;65: 725-33.
5. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med* 1993;329:573-6.
6. Schünemann HJ, Woodhead M, Anzueto A, Buist S, Macnee W, Rabe KF, et al. A vision statement on guideline development for respiratory disease: the example of COPD. *Lancet* 2009;373:774-9.
7. Abramson J, Starfield B. The effect of conflict of interest on biomedical research and clinical practice guidelines: can we trust the evidence in evidence-based medicine? *J Am Board Fam Pract* 2005;18:414-8.
8. 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.
9. Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Board on Health Care Services, Institute of Medicine of the National Academies. *Clinical practice guidelines we can trust*. Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E, eds. Washington, DC: National Academies Pr; 2011. Disponibile a: www.nap.edu/openbook.php?record_id=13058. Ultimo accesso 21 marzo 2016.
10. Papanikolaou GN, Baltogianni MS, Contopoulos-Ioannidis DG, Haidich AB, Giannakakis IA, Ioannidis JP. Reporting of conflicts of interest in guidelines of preventive and therapeutic interventions. *BMC Med Res Methodol* 2001;1:3.
11. Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, Selph SS, Fu R. Conflict of interest disclosures for clinical practice guidelines in the national guideline clearinghouse. *PLoS One* 2012;7:e47343.
12. Norris SL, Holmer HK, Burda BU, Ogden LA, Fu R. Conflict of interest policies for organizations producing a large number of clinical practice guidelines. *PLoS One* 2012;7:e37413.
13. Boyd EA, Akl EA, Baumann M, Curtis JR, Field MJ, Jaeschke R, et al; ATS/ERS Ad Hoc Committee on Integrating and Coordinating Efforts in COPD Guideline Development. Guideline funding and conflicts of interest: article 4 in Integrating and coordinating efforts in COPD guideline development. An official ATS/ERS workshop report. *Proc Am Thorac Soc* 2012;9:234-42.
14. Akl EA, El-Hachem P, Abou-Haidar H, Neumann I, Schünemann HJ, Guyatt GH. Considering intellectual, in addition to financial, conflicts of interest proved important in a clinical practice guideline: a descriptive study. *J Clin Epidemiol* 2014;67:1222-8.
15. Neumann I, Akl EA, Valdes M, Bravo S, Araos S, Kairouz V, et al. Low anonymous voting compliance with the novel policy for managing conflicts of interest implemented in the 9th version of the American College of Chest Physicians antithrombotic guidelines. *Chest* 2013;144:1111-6.
16. Schünemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, Falavigna M, Santesso N, Mustafa R, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ* 2014;186:E123-42.
17. World Health Organization. Declaration of interests for WHO experts— forms for submission. Disponibile a: www.who.int/about/declaration-of-interests/en. Ultimo accesso 21 marzo 2016.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Policy on conflicts of interest. Version 2.5. September 2014. Disponibile a: www.nice.org.uk/Media/Default/About/Who-we-are/Policies-and-procedures/code-of-practice-for-declaring-and-managing-conflicts-of-interest.pdf. Ultimo accesso 21 marzo 2016.
19. Stokes T, Graham T, Alderson P. Managing conflicts of interest in the UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Clinical Guidelines programme: qualitative study. Disponibile a: www.gin2014.com.au/program/Presentations/2_Friday/Friday%20Rm%20103%201630%20Tim%20Stokes.pdf. Ultimo accesso 21 marzo 2016.
20. U.S. Preventive Services Task Force. Procedure Manual: Section 1. December 2015. Disponibile a: www.uspreventiveservicestaskforce.org/Home/GetFile/6/301/procedure-ma

nual_2015/pdf.Ultimo accesso 21 marzo 2016.

21. Qaseem A, Snow V, Owens DK, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods. *Ann Intern Med* 2010;153:194-9.

22. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002;287:612-7.

23. Dana J, Loewenstein G. A social science perspective on gifts to physicians from industry. *JAMA*.2003;290:252-5.

24. Jones DJ, Barkun AN, Lu Y, Enns R, Sinclair P, Martel M, et al; International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. Conflicts of interest ethics: silencing expertise in the development of international clinical practice guidelines. *Ann Intern Med* 2012;156:809-16, W-283.

25. Sniderman AD, Furberg CD. Pluralism of viewpoints as the antidote to intellectual conflict of interest in guidelines. *J Clin Epidemiol* 2012;65:705-7.

26. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschlaeger 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.