

Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica



[/snlg.iss.it](http://snlg.iss.it)



Questo manuale è stato prodotto da **Daniela Coclite, Antonello Napoletano, Alice J. Fauci, Giuseppe Graziano e Primiano Iannone** del *Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure* dell'Istituto Superiore di Sanità.

Si ringraziano **Holger J. Schünemann e Gian Paolo Morgano**, *Department of Health Research Methods, Evidence & Impact and of Medicine and Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada*, per la revisione dei contenuti e i contributi forniti (Figura 2-Ruolo dei gruppi coinvolti nel processo di produzione di una LG ISS; Figura 3-Il metodo GRADE-ADOLOPMENT; Appendici 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 11).

Presentazione

After over 18 years of development and continuous refinement, the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach has become a critical resource for developing health guidelines. Over 100 organizations worldwide, including the World Health Organization, use the GRADE approach (www.gradeworkinggroup.org; www.gradeapro.org). It is applied by systematic review authors, health technology assessors and managers, and developers of guidelines. To optimize its application and further development, the GRADE working group with its over 600 international, multidisciplinary members has established close connections with leading organizations in these fields. It is with great pleasure that we link our work even closer with guideline development in Italy by establishment of GRADE as the development approach for Italian guidelines.

The thoroughly developed guideline development manual by the Istituto Superiore di Sanità together with GRADE's app GRADEpro will facilitate the use and understanding of GRADE by the many stakeholders in Italy. GRADE's biggest achievement is its transparency while recognizing the interplay and value of research evidence and different types of expertise required to make the best judgement for a given health care question in the relevant context. I am honored to offer the GRADE's working group support to the Italian guideline enterprise in achieving its goals.

Holger J. Schünemann, MD, MSc, PhD, FRCP(C)

Chair, GRADE Working Group

Chair and Professor, Department of Health Research Methods, Evidence & Impact and of Medicine (until 2017 "Clinical Epidemiology and Biostatistics" considered the birthplace of Evidence-Based Medicine) and Department of Medicine
Director, Cochrane Canada and McMaster GRADE Centre
McMaster University

Sommario

Lista degli Acronimi.....	1
1. Introduzione.....	2
1.1 Le linee guida: cosa sono e a cosa servono	2
1.2 Informazioni su questo manuale.....	2
1.3 Finalità e destinatari del manuale	3
1.4 Criteri di prioritizzazione delle tematiche oggetto di LG	3
1.5 Principi chiave per la produzione di una LG ISS	4
2. Gruppi coinvolti nella produzione di una LG e conflitto di interessi.....	8
2.1 Comitato tecnico-scientifico	8
2.2 Quality Assurance team	9
2.3 Panel di esperti.....	9
2.3.1 Modalità di costituzione del Panel.....	11
2.3.2 Formazione dei panellisti.....	12
2.3.3 Organizzazione e svolgimento dei meeting.....	12
2.3.4 Processo decisionale e raggiungimento del consenso tra i panellisti.....	15
2.4 Gruppo di lavoro per la linea guida.....	16
2.4.1 Developer.....	16
2.4.2 Evidence Review Team.....	16
2.4.3 Team per l'analisi economica.....	17
2.4.4 Documentalisti	17
2.4.5 Esperti di bioetica	18
2.4.6 Segreteria scientifica	18
2.4.7 Segreteria tecnico-organizzativa	18
2.5 Referee esterni indipendenti.....	18
2.6 Stakeholder.....	18
2.7 Conflitto di interesse.....	19
2.7.1 Riconoscere il conflitto d'interesse.....	21
2.7.2 Tipologie di interesse.....	21
2.7.3 Disclosure degli interessi.....	22
2.7.4 Valutazione e gestione degli interessi concorrenti.....	23
2.7.5 Trasparenza	24
2.8 Codice di riservatezza.....	24
3. Sviluppo dello scope	25
4. Dal quesito clinico alle raccomandazioni: il metodo GRADE-ADOLOPMENT. 31	31
4.1 Definizione dei quesiti clinici	33
4.2 Individuazione e classificazione degli outcome	35

4.3 Ricerca e valutazione delle evidenze.....	35
4.4 Sintesi delle evidenze	37
4.5 Valutazione della qualità delle prove per singolo outcome	38
4.6 Valutazione economica.....	41
4.7 Applicazione del GRADE EtD Framework: dalle evidenze alle raccomandazioni	41
5. Schemi di PDTA e indicatori di audit.....	48
6. Validazione della bozza della LG e risposta ai commenti degli stakeholder..	51
6.1 La consultazione con gli stakeholder	51
6.2 Risposta ai commenti degli stakeholder	53
6.3 Quando può essere necessaria un'altra consultazione	54
7. Revisione della LG da parte di referee esterni indipendenti.....	55
8. Finalizzazione, pubblicazione e disseminazione della LG	56
8.1 Finalizzazione della LG	56
8.2 Firma della versione finale della LG	56
8.3 Rilascio agli stakeholder di una copia non ufficiale della LG	56
8.4 Pubblicazione	57
8.5 Disseminazione della LG	57
8.6 Comunicazione: versione per i pazienti.....	58
9. Aggiornamento della LG.....	59
10. Lista delle appendici.....	62
Bibliografia	63

Lista degli Acronimi

- CNEC Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure
- CdI Conflitto di interessi
- COI Conflict of Interests
- CTS Comitato tecnico-scientifico
- DECIDE Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence
- EBM Evidence-Based Medicine
- ERT Evidence Review Team
- EtD Evidence To Decision
- GdL Gruppo di lavoro linea guida
- GIN Guideline International Network
- GRADE Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
- GRADEpro GDT GRADE profiler software Guideline Development Tool
- HTA Health Technology Assessment
- IOM Institute Of Medicine
- LG Linea/e Guida
- NRS Non-randomised controlled study
- PDTA Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale
- PICO Patient Intervention Comparison Outcome
- QA Quality Assurance
- RS Revisioni Sistematiche
- SNLG Sistema Nazionale Linee Guida
- SSN Servizio Sanitario Nazionale

1. Introduzione

1.1 Le linee guida: cosa sono e a cosa servono

Le Linee Guida (LG) di pratica clinica, intese come “raccomandazioni di comportamento clinico che, attraverso una valutazione critica e sistematica delle evidenze, offrono un bilancio di benefici ed effetti sfavorevoli fra opzioni alternative” (Institute of Medicine-IOM)¹, rappresentano il punto di riferimento più importante per molti medici e pazienti, uno standard di qualità dell’assistenza e uno strumento essenziale per prendere molte decisioni di politica sanitaria. Essendo il frutto di una revisione sistematica della letteratura con una valutazione esplicita della qualità delle prove e la formulazione di raccomandazioni la cui forza e direzione è basata su giudizi trasparenti, le LG si differenziano dalle conferenze di consenso, dai *position papers*, dai percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali, dai protocolli tecnico-operativi, dai pareri di esperti come pure dai criteri di appropriatezza d’uso di tecnologie e dispositivi sanitari.

1.2 Informazioni su questo manuale

I processi e i metodi descritti in questo manuale sono basati principalmente su metodologie di produzione delle LG riconosciute in ambito internazionale, tra cui il manuale metodologico NICE (Developing NICE guidelines: the manual, NICE 2014; <https://www.nice.org.uk/process/pmg20>, ultimo accesso: 30/1/2019), la metodologia GRADE e il GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework, e sue estensioni, come il GRADE-ADOLPMENT (<http://www.gradeworkinggroup.org>, ultimo accesso: 30/1/2019), e la checklist sviluppata da GIN-McMaster (<https://cebgrade.mcmaster.ca/GDCtranslations/guidelinechecklistitalian.html>, ultimo accesso: 30/1/2019).

Il metodo GRADE propone una valutazione della qualità delle prove più ampia e articolata di quella proposta da tutti gli altri sistemi di grading e rappresenta *lo standard metodologico di riferimento per la produzione di linee guida adottato sempre più diffusamente a livello internazionale*. Le principali caratteristiche del metodo consistono nel passaggio da una valutazione “studio specifica” a una valutazione “outcome specifica” per giudicare la qualità delle prove, cui concorre non solo la tipologia dello studio ma numerose altre variabili che nei metodi precedenti erano

¹ Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: National Academies Press, 2011.

considerate in modo implicito e/o incompleto. La forza delle raccomandazioni fornite dal metodo GRADE è tenuta distinta dalla qualità delle prove e tiene conto del bilancio complessivo dei benefici e degli effetti indesiderati dei trattamenti, dei valori e preferenze dei pazienti, e dell'impiego di risorse necessarie all'implementazione delle raccomandazioni. Il manuale include una descrizione del GRADE EtD framework, che facilita il passaggio dalle evidenze alle raccomandazioni, e di una estensione del metodo GRADE utilizzata per l'adattamento di LG e raccomandazioni esistenti (Ad-O-Lopment).

1.3 Finalità e destinatari del manuale

Questo manuale descrive il processo e i metodi utilizzati per produrre e aggiornare le LG dell'Istituto Superiore di Sanità che saranno pubblicate nell'SNLG ed è rivolto principalmente a:

- centri e dipartimenti dell'ISS coinvolti nello sviluppo di LG;
- membri dei comitati di sviluppo delle LG (Comitato tecnico-scientifico, Panel di esperti, Developer);
- collaboratori esterni all'ISS (metodologi incaricati della revisione e sintesi delle evidenze e dell'analisi economica);
- società scientifiche e associazioni tecnico-professionali;
- istituzioni pubbliche e private;
- decisori e manager in ambito sanitario;
- pazienti, familiari, caregiver e cittadini;
- professionisti sanitari.

1.4 Criteri di prioritizzazione delle tematiche oggetto di LG

La produzione ex novo, l'adozione o adattamento di LG internazionali e l'aggiornamento di LG comportano un notevole impegno di tempo e risorse; è opportuno pertanto adottare adeguati *criteri di prioritizzazione* nella scelta degli argomenti oggetto delle LG. Sulla base di una rassegna della letteratura, uno o più dei criteri sotto riportati dovrebbero essere presi in considerazione nella stesura di una linea guida:

- entità dell'impatto globale delle patologie (*disease burden*) sulla popolazione italiana e sul Servizio Sanitario Nazionale misurato attraverso criteri oggettivi (prevalenza, mortalità, DALY e costi);

- variabilità delle pratiche professionali in Italia non giustificate dalle evidenze disponibili;
- diseguaglianze di processi ed esiti assistenziali;
- tipo e qualità delle evidenze disponibili;
- costi elevati per il SSN di pratiche sanitarie ad alto impatto organizzativo o tecnologico;
- rischio clinico elevato;
- istanze sociali e bisogni percepiti dalla popolazione;
- mancanza di LG attuali, di elevata qualità metodologica, direttamente adattabili al contesto italiano su argomento rispondente ad uno o più dei punti precedenti.

1.5 Principi chiave per la produzione di una LG ISS

La produzione di una LG ISS si basa sui seguenti *principi chiave*:

- utilizzo delle migliori evidenze scientifiche disponibili in letteratura sugli argomenti pertinenti;
- coinvolgimento di esperti indipendenti e senza conflitti di interesse;
- partecipazione nel Panel di almeno due membri rappresentanti i pazienti o caregiver;
- consultazioni regolari che consentono agli stakeholder di commentare lo *scope* e le raccomandazioni prodotte;
- monitoraggio costante delle LG pubblicate e, se necessario, loro aggiornamento alla luce di nuove evidenze;
- garanzia di pari opportunità e rispetto dei valori etici della società;
- impiego di metodologie coerenti con i migliori standard di qualità;
- *disclosure* dei finanziamenti ricevuti per la stesura della LG.

Il processo di produzione di una LG, dallo *scoping* alla pubblicazione, ha una durata variabile tra i 18 e i 24 mesi, a seconda dell'ampiezza e della portata dell'argomento. La duplicazione di LG sugli stessi argomenti è motivo di spreco di risorse e di potenziale divergenza di raccomandazioni sulla base delle stesse evidenze, che ingenerano confusione fra gli utilizzatori. È preferibile pertanto, laddove possibile, l'adattamento di LG esistenti, se aggiornate e di buona qualità, rispetto allo sviluppo *ex novo*. Ciò consente un minor impiego di tempo e risorse e una maggiore tempestività e allineamento delle raccomandazioni con le più recenti evidenze

disponibili.

Le fasi principali di tale processo sono illustrate nella Figura 1.

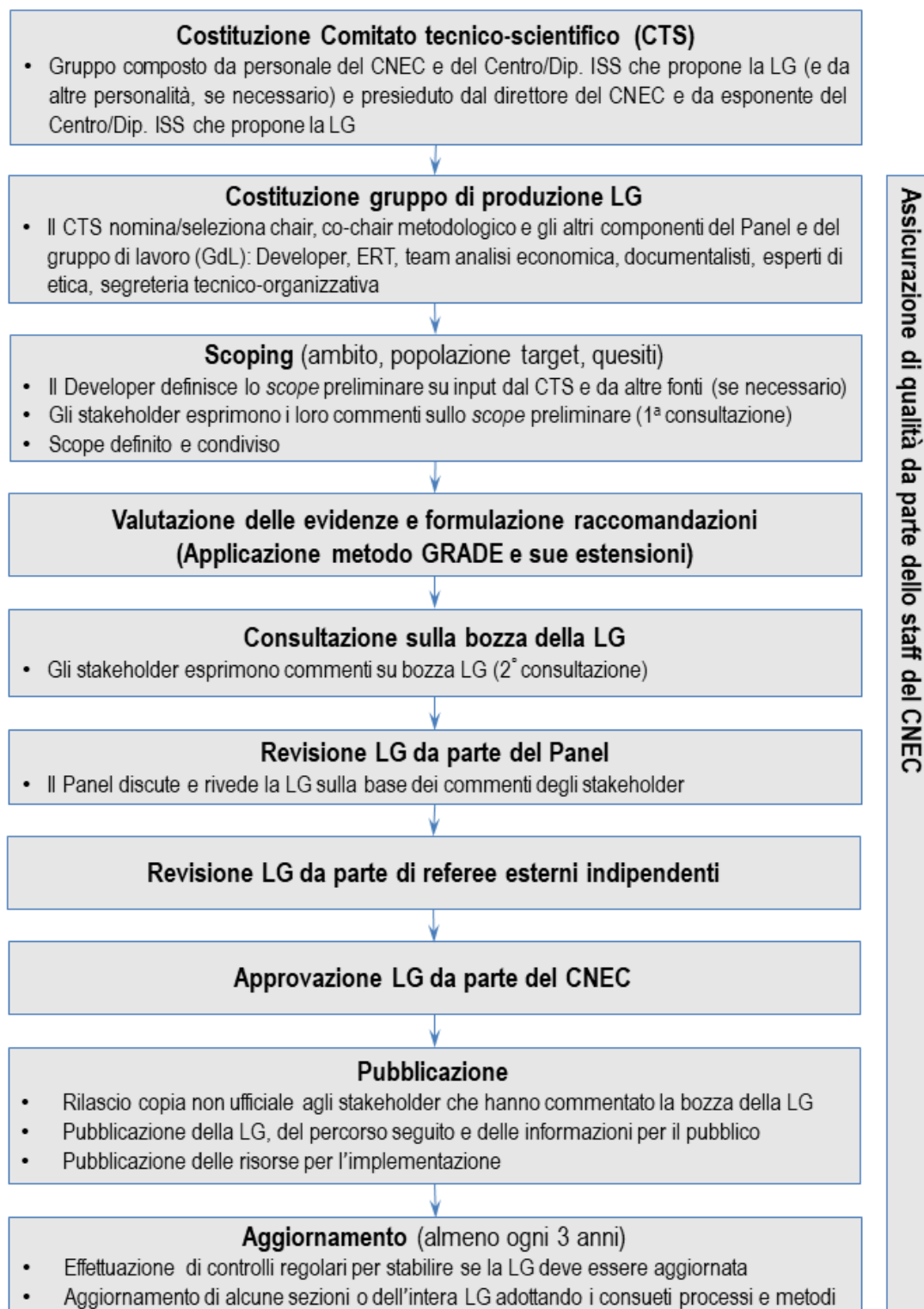


Figura 1-Fasi del processo di produzione di una LG ISS

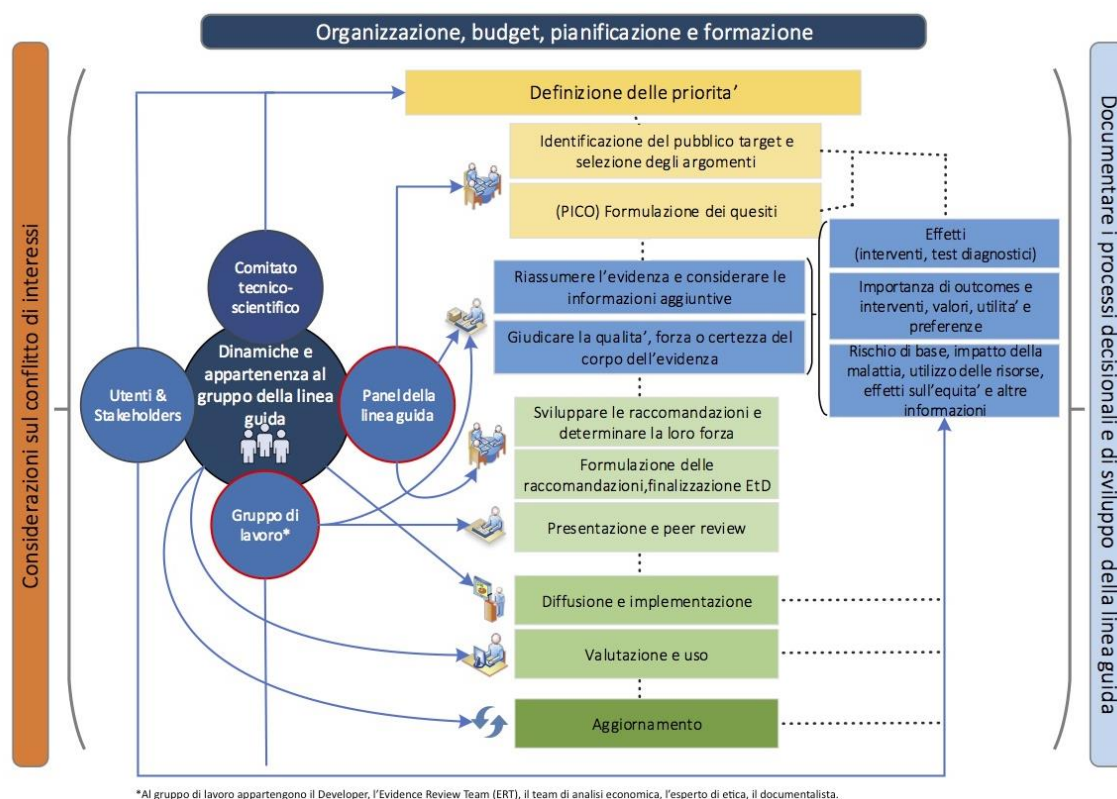


Figura 2-Ruolo dei gruppi coinvolti nel processo di produzione di una LG ISS
(modificata da Morgano *et al*, 2015)

Come illustrato nella Figura 2, il Panel di esperti e il Gruppo di lavoro-GdL (Developer, ERT, team di analisi economica, documentalisti, esperti di bioetica) operano in maniera collaborativa, supportati dalla segreteria scientifica e tecnico-organizzativa, dagli utenti e dagli stakeholder coinvolti nel processo e sotto la supervisione di un comitato di controllo (CTS e QA team). La consultazione di utenti e stakeholder nella fase di *scoping* e di revisione della bozza di LG ne faciliterà la diffusione e l'implementazione. Gli aspetti organizzativi, la pianificazione, la formazione, la documentazione dei metodi utilizzati e dei processi decisionali, così come le considerazioni sul conflitto di interessi (CdI) riguardano l'intero processo di produzione della LG.

Nell'**Appendice 1** è riportato uno schema di sintesi delle attività e dei soggetti coinvolti nella produzione e/o aggiornamento di una LG.

Nell'**Appendice 2** è riportata la Checklist del GIN per la realizzazione di LG affidabili tradotta in italiano (Morgano et al, 2015).

All'indirizzo: <https://cebgrade.mcmaster.ca/GDCtranslations/guidelinechecklistitalian.html> è disponibile la versione online della suddetta checklist (ultimo accesso: 30/1/2019).

2. Gruppi coinvolti nella produzione di una LG e conflitto di interessi

Questo capitolo descrive la composizione e i compiti dei diversi gruppi coinvolti nella produzione di LG ISS, la modalità di costituzione e la formazione dei membri del Panel, l'organizzazione e la gestione dei meeting del Panel, la politica di identificazione e gestione del conflitto di interessi (CdI) e il codice di riservatezza.

Nell'**Appendice 3** è riportata una guida per l'orientamento dei partecipanti al gruppo di produzione di una LG (T Piggott & H Schünemann, 2017; traduzione italiana a cura di GP Morgano).

2.1 Comitato tecnico-scientifico

Il Comitato tecnico-scientifico (CTS) è un gruppo costituito da personale del CNEC e del Centro/Dipartimento dell'ISS che propone la LG (e da altre personalità, se necessario). È presieduto dal direttore del CNEC e da un esponente del Centro/Dipartimento dell'ISS che propone la LG.

Il Comitato:

- definisce la struttura del gruppo di produzione della LG e determina i ruoli, i compiti e le relazioni tra i vari gruppi coinvolti in conformità alla metodologia adottata dal CNEC;
- definisce un budget per lo sviluppo della LG, delineando i costi previsti per ogni fase;
- contribuisce alla definizione dello *scope*;
- seleziona e recluta, sulla base di criteri espliciti, i componenti del Panel di esperti, del GdL (Developer, ERT, Team per l'analisi economica, esperto/i di etica e documentalista/i) e i Referee esterni indipendenti;
- provvede a formare, se necessario, tutti i componenti del Panel sui principi chiave, il processo, i metodi adottati e il ruolo dei soggetti coinvolti nella produzione di LG ISS;
- definisce la politica di identificazione e gestione del CdI specifica per la LG;
- definisce le modalità di coinvolgimento degli stakeholder, dei pazienti e caregiver specifica per la LG;
- sviluppa un formato standard per la presentazione della LG, con una specifica struttura, titoli e contenuti;
- assicura l'archiviazione e la tracciabilità di tutti i documenti prodotti nel corso

dello sviluppo della LG, inclusi quelli disponibili al pubblico.

Di solito, il CTS è unico e supervisiona lo svolgimento dell'intera LG.

2.2 Quality Assurance team

Il *Quality Assurance* (QA) team è composto dal **Direttore** e dallo **staff di ricercatori del CNEC** e ha il compito di **assicurare che il processo di produzione delle LG sia conforme agli standard metodologici adottati dal CNEC**. Nello specifico, il team partecipa alla definizione dello *scope*, assicura che la revisione delle evidenze e le analisi economiche siano aggiornate, credibili, robuste e rilevanti e verifica che ci sia un valido legame tra evidenze e raccomandazioni.

Il Direttore del CNEC firma le versioni preliminari e finali dello *scope* e della LG.

2.3 Panel di esperti

È un gruppo consultivo indipendente, multidisciplinare e multiprofessionale, composto da esperti di contenuto, quali medici specialisti e generalisti, altri professionisti sanitari, esperti di bioetica. In ogni Panel devono essere presenti uno o due membri laici, cioè pazienti, familiari o caregiver, cittadini o membri del settore del volontariato con esperienza nella materia oggetto della LG. Laddove i pazienti siano soggetti minori o affetti da condizioni che ostacolano la loro diretta partecipazione al Panel, saranno coinvolti i loro familiari o caregiver.

I membri del Panel (o panellisti) sono selezionati in virtù della loro competenza professionale nel settore oggetto della LG e partecipano ai lavori non come rappresentanti di una particolare organizzazione di stakeholder (società scientifica, associazione di pazienti, ecc.), ma come singoli professionisti, portando la loro personale esperienza e capacità di giudizio.

Il Panel:

- contribuisce alla definizione dello *scope* in collaborazione con il CTS e il QA team;
- contribuisce alla formulazione dei quesiti PICO in collaborazione con il Developer;
- valuta criticamente e interpreta le evidenze per rispondere ai quesiti PICO;
- tiene conto delle opinioni e dei commenti degli stakeholder;
- sviluppa le raccomandazioni e ne determina la forza con la guida del co-chair metodologico e del Developer;

- formula le raccomandazioni con la guida del co-chair metodologico e del Developer;
- **vota le raccomandazioni;**
- sottoscrive il documento finale della LG per l'approvazione da parte del QA team.

Chair

È il leader del Panel di esperti, una figura “neutrale”, qualificata, autorevole e con esperienza nel coordinamento e nelle strategie che ottimizzano i processi di gruppo e nelle tecniche di raggiungimento del consenso. Il Chair deve conoscere approfonditamente il processo di sviluppo delle LG così come delineato nel manuale metodologico.

In particolare, il Chair:

- condivide con il CTS e con il Developer lo *scoping* della LG e la definizione dei quesiti PICO;
- garantisce che il Panel operi entro gli ambiti di interesse della LG;
- presiede agli incontri del Panel e assicura che tutti i membri abbiano pari opportunità nel contribuire alla discussione;
- opera in stretta sintonia con il Developer e il responsabile dell'ERT e riferisce al CTS sull'andamento dei lavori;
- approva il documento preliminare della LG;
- fornisce parere consultivo al CTS sulle risposte ai commenti degli stakeholder.

Non deve essere necessariamente esperto di un argomento clinico specifico.

Co-chair metodologico

Ha forte competenza nelle metodologie di ricerca utilizzate in ambito di sviluppo di LG. Guida il Panel nell'applicazione del GRADE EtD framework, dalla valutazione critica delle evidenze sintetizzate dall'ERT alle conclusioni sulla forza e sulla direzione delle raccomandazioni. Lavora a stretto contatto con l'ERT e con il Developer per preparare i meeting, fornire eventuali chiarimenti circa i quesiti di ricerca, decidere come fronteggiare l'eventuale mancanza di evidenze su determinati quesiti; non risponde personalmente dello stato di avanzamento dei lavori e della qualità del lavoro prodotto dall'ERT.

Potrebbe verificarsi l'eventualità che nel Panel di esperti siano nominati altri metodologi oltre al co-chair.

Nell'**Appendice 4** è riportata una checklist per i chair del Panel di una LG (E Akl & H Schünemann, 2013; traduzione italiana a cura di GP Morgano).

All'interno della stessa LG potrebbero essere trattati più argomenti distinti (ad esempio diagnosi, prevenzione e trattamento) e ciò potrebbe comportare la costituzione di tanti Panel (con relativi chair e co-chair) quanti sono gli argomenti trattati nella LG.

2.3.1 Modalità di costituzione del Panel

Tutti i membri del Panel sono selezionati e reclutati dal CTS in base allo loro specifica esperienza sulla tematica oggetto della LG. I principali criteri di selezione sono la multidisciplinarietà e la multiprofessionalità.

I membri del Panel possono essere reclutati attraverso:

- selezione pubblica: il CTS indice un bando e valuta i vari profili delle candidature ricevute.
- nomina: le associazioni/organizzazioni ricercano e designano degli individui (pazienti, familiari o caregiver, cittadini o membri del settore del volontariato) con l'esperienza, conoscenza e competenza richiesta per la partecipazione al Panel;

La scelta della modalità da adottare spetta al CTS della specifica LG. È anche possibile combinare le due modalità di selezione.

I potenziali membri del Panel devono trasmettere per e-mail all'indirizzo cnec-snlg@iss.it:

- una dichiarazione di non essere destinatari di provvedimenti iscrivibili – secondo la normativa vigente – nel casellario giudiziale ovvero nel casellario dei carichi pendenti.
- una *cover letter* in cui presentano sinteticamente il profilo professionale, l'esperienza maturata nel settore d'interesse della LG (max 500 parole);
- un CV in formato Europeo; nel caso dei membri non laici è necessario includere l'elenco delle eventuali pubblicazioni scientifiche evidenziando quelle relative alla tematica oggetto della LG;
- la dichiarazione sui conflitti di interesse, utilizzando il modulo contenuto nell'**Appendice 5**.

I dati personali forniti dai candidati saranno raccolti dal CNEC per le finalità di gestione della selezione, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la

tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati, che abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

L'incarico di panellista non è remunerato, salvo i rimborsi per spese di viaggio e di vitto e alloggio in caso di riunioni a Roma che si dovessero protrarre oltre le possibilità di rientro dei partecipanti nelle sedi di residenza.

In generale, non dovrebbero essere aggiunti dei nuovi membri dopo la prima riunione del Panel poiché ciò potrebbe disturbare la dinamica del gruppo. Tuttavia, l'opportunità di reclutare nuovi panellisti può essere presa in considerazione nel caso in cui un membro si dimetta creando un gap di esperienza e competenza in un dato settore.

2.3.2 Formazione dei panellisti

Tutti i panellisti, compresi i membri laici, ricevono una formazione iniziale da parte del CNEC sui seguenti argomenti:

- principi chiave della produzione di LG ISS;
- processo di produzione di una LG ISS;
- ruolo del Panel e del gruppo di lavoro (GdL);
- ruolo del CNEC QA team;
- formulazione dei quesiti secondo il modello PICO;
- revisione sistematica della letteratura;
- applicazione del metodo GRADE EtD e sue estensioni per la valutazione e sintesi delle evidenze e la formulazione delle raccomandazioni;
- utilizzo del software GRADEpro (www.grade.pro);
- conflitto di interessi.

Tutti i panellisti sono incoraggiati a esprimere altre esigenze formative al fine di rendere più efficace la loro partecipazione ai lavori.

2.3.3 Organizzazione e svolgimento dei meeting

Il numero di meeting (sia in presenza sia a distanza) dipende dall'ampiezza e dalle caratteristiche dell'oggetto della LG; ciascun meeting può avere una durata di 1 o 2 giorni. I meeting sono calendarizzati dal CTS e dai Chair del Panel di esperti e le convocazioni sono inviate tramite e-mail dalla segreteria tecnico-organizzativa almeno 2 settimane prima dell'evento.

La documentazione da discutere durante i meeting è generalmente inviata ai membri

5 giorni prima dello svolgimento dello stesso.

I verbali dei meeting sono redatti dal Developer, approvati nel corso del meeting successivo e pubblicati sulla piattaforma web dell'SNLG (<https://piattaformasnlg.iss.it>) dopo il completamento della LG. L'informazione riportata nei verbali include:

- sede del meeting;
- elenco dei partecipanti;
- giustificazioni per le eventuali assenze;
- *disclosure* di CdI dei partecipanti e azioni/decisioni intraprese per gestire i conflitti di interesse;
- l'elenco degli argomenti discussi;
- i contenuti sintetici delle discussioni;
- orario di inizio e fine meeting.

Programma dei meeting

Meeting iniziale/i

Nel primo meeting sono resi pubblici e discussi gli eventuali interessi rilevanti o potenzialmente rilevanti di tutti i membri del Panel, sulla base della valutazione degli interessi effettuata dal CTS. Le dichiarazioni e le azioni associate sono registrate, includendo le motivazioni dell'eventuale inclusione di membri con CdI rilevanti o potenzialmente rilevanti e le azioni intraprese per loro gestione.

Inoltre, si presentano ai partecipanti gli obiettivi del lavoro del Panel, i compiti che dovranno svolgere e la tempistica. Inoltre, si fornisce una bozza dello *scope* e dei quesiti PICO preliminari, invitando i panellisti a esprimere dei commenti.

Per alcune tematiche, potrebbe essere richiesto ai panellisti di valutare opzioni e strategie per il coinvolgimento di gruppi che non possono prendere parte ai processi decisionali (ad esempio, bambini e giovani o persone con difficoltà di apprendimento e disabilità cognitiva).

Meeting durante lo sviluppo della LG

Il Panel lavora alla definizione e prioritizzazione dei PICO, classificandoli in ordine di importanza relativa (sezioni 4.1 e 4.2).

I risultati delle attività di revisione e sintesi delle evidenze e dell'analisi economica condotte dal GdL sono presentati al Panel nel corso di una serie di meeting.

Il Panel valuta criticamente la revisione delle evidenze per ciascun quesito, i risultati

dell'analisi economica e ogni altra evidenza aggiuntiva prodotta (ad es. il punto di vista degli utenti raccolto attraverso focus group o altre attività di consultazione), e applica il GRADE EtD per formulare giudizi sulla direzione e la forza delle raccomandazioni per rispondere ai quesiti. Per facilitare lo sviluppo di una LG, i panellisti possono lavorare in sottogruppi, le cui proposte sono poi condivise dall'intero Panel.

Il Panel, inoltre, discute e cerca il consenso o vota la formulazione di ogni bozza di raccomandazione. I risultati della discussione e le motivazioni per le raccomandazioni sono registrate.

Le dichiarazioni sul CdI dei membri del Panel sono ribadite pubblicamente ad ogni meeting, e aggiornate in caso di variazioni. Le dichiarazioni e le azioni associate sono registrate.

Meeting finali

Nella fase finale del processo, il Panel discute e concorda/vota la formulazione definitiva della bozza della LG da sottoporre alla consultazione degli stakeholder. Dopo la consultazione, il Panel discute i commenti ricevuti, effettua eventuali modifiche e concorda la versione definitiva delle raccomandazioni.

Archiviazione dei documenti

Il Developer deve conservare tutta la documentazione prodotta nel corso della produzione della LG per eventuali audit e renderla prontamente disponibile su richiesta del CNEC QA team. Tale documentazione riguarda:

- informazioni sui panellisti, inclusa la dichiarazione sui CdI e le azioni associate;
- dettagli sulle strategie di ricerca;
- dettagli sugli studi inclusi ed esclusi e relative checklist;
- tabelle delle evidenze;
- dettagli sull'analisi economica, inclusi i modelli utilizzati;
- verbali dei meeting.

2.3.4 Processo decisionale e raggiungimento del consenso tra i panellisti

Raggiungimento del consenso

I membri del Panel sono chiamati a prendere decisioni di gruppo nel corso dello sviluppo delle LG, dalla identificazione dei quesiti e delle strategie di ricerca, alla valutazione critica e interpretazione delle evidenze fino alla formulazione delle raccomandazioni (Capitolo 4).

Esistono diversi approcci per giungere a decisioni condivise e non ci sono regole che stabiliscano quale sia l'approccio più appropriato nelle diverse circostanze. Nella maggior parte dei casi, il consenso all'interno del Panel è raggiunto attraverso un processo informale e in tutti i casi, l'approccio utilizzato deve essere documentato.

Il ruolo del Chair nel raggiungimento del consenso è assicurare che ciascun membro del Panel, inclusi gli individui con disabilità, possa esprimere il proprio punto di vista, che ci sia un ampio dibattito in un clima aperto e costruttivo, senza pregiudizi e intimidazioni e verificare che tutti concordino sulle raccomandazioni prodotte.

Se il Panel non raggiunge il consenso in una data area, le motivazioni devono essere documentate e la formulazione delle raccomandazioni deve riflettere le perplessità manifestate.

Consenso formale all'interno del Panel

In casi eccezionali, ad esempio, quando c'è disaccordo o non ci sono evidenze sufficienti, possono essere utilizzate delle procedure di voto o metodi di consenso formali, come la tecnica Delphi o il gruppo nominale o il “*voting function*” di GRADEpro (www.grade.pro.org). Per garantire la trasparenza, i metodi per raggiungere il consenso devono essere riportati nei verbali e l'intero processo descritto nel documento finale della LG.

Nell'**Appendice 6** è riportata una guida sulle modalità per raggiungere il consenso nel contesto delle LG sviluppate con il metodo GRADE.

Consenso formale al di fuori del Panel

Eccezionalmente, il Panel può scegliere di esplorare punti di vista più ampi sulle *best practice* (ad esempio, se dalla revisione della letteratura non sono emerse evidenze sufficienti per rispondere ai quesiti), utilizzando i suddetti metodi di consenso formale. L'utilizzo di questi metodi e la costituzione di un gruppo più ampio rispetto al Panel dovrebbero essere valutati caso per caso con i membri del CNEC QA team che sono responsabili della decisione finale. Anche in questo caso, il processo e i metodi

utilizzati devono essere documentati e riportati del documento della LG.

2.4 Gruppo di lavoro per la linea guida

Il gruppo di lavoro per la linea guida (GdL) è composto da Developer, ERT, team per l'analisi economica, documentalisti, esperti di bioetica. Il GdL è supportato da una segreteria scientifica e una segreteria tecnico-organizzativa.

I membri del GdL possono anche provenire dai soggetti collaboratori selezionati dalla Direzione Generale dell'ISS.

La composizione e i compiti dei diversi membri del GdL sono descritti di seguito.

2.4.1 Developer

È composto da uno o più esperti con il compito di:

- scrivere la versione preliminare dello *scope* della LG;
- organizzare e gestire le consultazioni con gli stakeholder in conformità al framework metodologico adottato;
- formulare i quesiti PICO in accordo con il CTS, il Panel di esperti, l'ERT, i documentalisti e il team per l'analisi economica;
- partecipare ai meeting del Panel, **senza diritto di voto**;
- redigere i verbali dei meeting e archiviare i documenti prodotti;
- scrivere le raccomandazioni preliminari e finali sulla base dei risultati delle discussioni e delle decisioni raggiunte dal Panel di esperti;
- riferire al CTS sull'andamento dei lavori.

Potrebbe verificarsi l'eventualità che il Developer e il responsabile dell'ERT siano la stessa persona. Questo accade spesso quando lo sviluppo della LG viene affidato a gruppi di ricerca terzi che forniscono la competenza sia nella ricerca e sintesi delle evidenze sia nello sviluppo di LG.

2.4.2 Evidence Review Team

È costituito da esperti in revisione sistematica della letteratura e valutazione della qualità delle prove.

L'ERT:

- collabora con il documentalista alla definizione del protocollo per la revisione sistematica delle evidenze;
- valuta la qualità delle prove reperite in letteratura;
- produce le tabelle delle evidenze;

- interagisce con il Panel di esperti per l'interpretazione delle prove;
- **non ha diritto di voto.**

Alcuni membri dell'ERT possono partecipare alla definizione dello *scope* su input del Developer.

Potrebbe verificarsi l'eventualità che:

- il responsabile dell'ERT e il Developer siano la stessa persona;
- il responsabile dell'ERT sia membro del Panel di esperti e che abbia diritto di voto. Evento raro ma possibile.

2.4.3 Team per l'analisi economica

È costituito da esperti di economia sanitaria e conduce analisi economiche di costo efficacia, di sensibilità, modeling ecc., su input e per quesiti clinici definiti dal Panel di esperti. **Non ha diritto di voto.**

Alcuni membri possono partecipare alla definizione dello *scope* su input del Developer.

Potrebbe verificarsi l'eventualità che il team per l'analisi economica coincida con l'ERT. Nel caso in cui non siano necessarie attività di modelling, il lavoro di sintesi delle evidenze economiche potrebbe essere svolto anche dall'ERT. Nel caso in cui i due gruppi siano distinti, operano comunque a stretto contatto.

2.4.4 Documentalisti

È costituito dallo staff del Servizio conoscenza e comunicazione scientifica dell'ISS con competenze in formulazione di strategie di ricerca e interrogazione di banche dati. I documentalisti:

- collaborano con l'ERT alla definizione del protocollo per la revisione sistematica delle evidenze;
- interrogano le banche dati ed estraggono i documenti da sottoporre all'ERT;
- partecipano dalla formulazione dei quesiti PICO;
- **non hanno diritto di voto.**

E' possibile di avvalersi di gruppi metodologici esterni provenienti dai soggetti collaboratori selezionati dalla Direzione Generale dell'ISS tramite procedure di evidenza pubblica.

2.4.5 Esperti di bioetica

Lo staff dell'Unità di Bioetica dell'ISS partecipa alla produzione di LG valutando le implicazioni etiche derivanti dall'adozione degli interventi raccomandati. **Non hanno diritto di voto.**

2.4.6 Segreteria scientifica

È composta da uno o più ricercatori dell'ISS che svolgono prevalentemente funzioni di coordinamento e di supporto tecnico-scientifico alle attività del Panel e dei GdL, in tutte le fasi del processo di sviluppo della LG.

2.4.7 Segreteria tecnico-organizzativa

Un gruppo di persone che fornisce un supporto logistico e amministrativo in tutte le fasi del processo di sviluppo della LG. I membri della segreteria:

- gestiscono la fase amministrativa relativa a contratti e convenzioni;
- supportano il CTS nella fase di reclutamento dei membri del Panel, in accordo con le procedure;
- organizzano gli incontri del Panel in presenza e le teleconferenze;
- supportano il CTS e il Developer nell'organizzazione delle consultazioni pubbliche;
- predispongono la documentazione da distribuire alle riunioni del Panel (moduli Cdi, codice di riservatezza, altro);

2.5 Referee esterni indipendenti

Metodologi e/o esperti dell'argomento, designati dal CTS con il compito di:

- revisionare il draft delle raccomandazioni e restituire le osservazioni al Panel per integrazioni (*content assessment*);
- valutare la qualità del reporting (AGREE reporting checklist) e la correttezza della metodologia seguita (AGREE II).

2.6 Stakeholder

Appartengono a questa categoria:

- società scientifiche;
- associazioni e rappresentanti di cittadini, pazienti e familiari/caregiver;
- industria (farmaceutica, ecc);
- istituzioni pubbliche nazionali e regionali;

- università;
- istituti di ricerca pubblici e privati.

Gli stakeholder vengono consultati per esprimere i loro commenti sullo *scope* preliminare e sulla bozza della LG.

La consultazione degli stakeholder va a integrare il contributo dei membri laici che partecipano al Panel di esperti. A differenza di questi ultimi, che non sono rappresentativi di una categoria, ma portano la loro esperienza diretta della condizione oggetto della LG, come pazienti, caregiver o persone a contatto con la patologia, gli stakeholder rappresentano gli interessi e i punti di vista specifici e comuni alla propria categoria/gruppo di appartenenza.

Per partecipare alle consultazioni, gli stakeholder si devono registrare sulla piattaforma web dell'SNLG (<https://piattaformasnlg.iss.it>).

La partecipazione dei cittadini e dei destinatari finali della LG è importante anche per il destino delle raccomandazioni, poiché una partecipazione attiva alla loro elaborazione e una conoscenza dettagliata del loro contenuto può essere importante nella fase di implementazione.

2.7 Conflitto di interesse

Nello sviluppo di LG per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate a esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa *expertise*. Per assicurare il raggiungimento di un equilibrio virtuoso tra l'esigenza di impiegare le migliori competenze scientifiche e specialistiche disponibili e quella di garantire l'assoluta imparzialità di tutti quelli che lavorano o collaborano alla produzione delle LG dell'ISS, assicurando che interessi privati e/o personali, economici o di altra natura non interferiscano nello svolgimento di tutto il processo, il CNEC richiede a tutti i soggetti coinvolti di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, funzioni e compiti assegnatigli dal CNEC.

Per preservare la fiducia dei cittadini sull'integrità e l'imparzialità dell'ISS, il processo di identificazione, disclosure e gestione del CdI trova applicazione nei confronti di tutti i soggetti coinvolti a qualunque titolo nella produzione della LG dell'ISS, dai membri del CTS, del Panel di esperti, dell'ERT e del team per l'analisi economica, al Developer, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori ISS.

La politica dell'ISS per la disclosure e gestione dei CdI nello sviluppo di linee guida, qui descritta, si basa sui seguenti principi enunciati dal Guidelines International Network (G-I-N), che rispecchiano gli approcci condivisi dalla comunità scientifica impegnata nello sviluppo di LG (Schünemann *et al.* 2016b):

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

Di seguito si forniscono le indicazioni sull'identificazione e la disclosure degli interessi da parte di tutti i soggetti interessati, il processo attraverso cui si determina la configurazione di un conflitto di interessi e le misure da mettere in atto per controllare e gestire i CdI per i diversi soggetti.

2.7.1 Riconoscere il conflitto d'interesse

Sorge un CdI in “ogni circostanza in cui un interesse secondario influenza o potrebbe influenzare indebitamente l'imparzialità del giudizio professionale” (IOM, 2009).

Il CdI è una condizione soggettiva e non necessariamente un comportamento che può compromettere l'indipendenza del soggetto e l'imparzialità dei suoi atti professionali. Perché si verifichi una condizione di conflitto di interessi è, quindi, sufficiente che esista un legame in grado di compromettere l'indipendenza del soggetto tenuto al rispetto del regolamento.

La determinazione dell'eventualità che si configuri una situazione di conflitto e di doverlo dichiarare richiede un giudizio attento basato sulle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, tipologia, rilevanza, periodo e durata).

2.7.2 Tipologie di interesse

In linea con le politiche delle principali organizzazioni che producono LG e con gli standard internazionali, si richiede di dichiarare:

- a. gli **interessi economici diretti** - ovvero le relazioni finanziarie con organizzazioni che investono direttamente in prodotti o servizi rilevanti per l'argomento trattato, sia
- b. gli **interessi economici indiretti**, detti anche interessi intellettuali – che si riferiscono ad avanzamenti di carriera, prestigio sociale e convinzioni personali.

Rappresenta un **interesse economico diretto** qualunque valore monetario riferito al pagamento diretto per servizi, partecipazioni azionarie, *stock options* o altre quote di partecipazione, proprietà sui diritti intellettuali (patenti, *copyright royalties*).

L'interesse economico diretto può riferirsi a opportunità di guadagno economico per sé o per i propri familiari oppure un pagamento o altro beneficio ricevuto non personalmente dal soggetto ma dal dipartimento o struttura in cui esso opera e/o ha responsabilità gestionali. Per “familiari” si intende il coniuge o convivente, minori e adulti (conviventi e non) per i quali il soggetto è responsabile legale.

Infine, tutte le tipologie di interesse, *economico diretto o indiretto*, possono essere direttamente associati all'argomento oggetto della LG (vale a dire relativi al produttore o proprietario del bene o servizio valutato dalla LG) o non direttamente associati all'argomento oggetto della LG (cioè relativi al settore del bene o servizio ma estranei all'argomento in esame).

Nella Tabella 1 è riportata la classificazione dei CdI nel processo di produzione di LG

con alcuni esempi per tipologia.

Tabella 1 – Classificazione dei Cdl nel processo di produzione di LG (Schünemann *et al.* 2016b)

Tipologia	Dominio ^a	Esempi
Economico diretto	Pagamento diretto per un servizio Stock option	• 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 professionale Prestigio sociale Interesse scientifico	• 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 o 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

^a Non esclusivo

^b Da qualsiasi fonte condizionata o incondizionata

^c Possibile fonte di guadagno economico indiretto

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

^e Politiche, religiose, ideologiche, ecc.

2.7.3 Disclosure degli interessi

È importante che tutti i soggetti coinvolti nella produzione delle LG dell'ISS siano consapevoli dell'obbligo di dichiarare tutti gli interessi, finanziari e non finanziari, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio. Il conferimento di un incarico e l'adesione al Panel o a uno dei GdL è subordinato alla compilazione del modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse (**Appendice 5**). La mancata dichiarazione di un interesse può portare alla cessazione di un incarico o della partecipazione al Panel o a un GdL.

La dichiarazione di un interesse non rappresenta necessariamente un Cdl e non determina automaticamente l'esclusione o limitazione alla partecipazione ai lavori del Panel, dei GdL o alla collaborazione con il CNEC.

È necessaria una valutazione caso per caso che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (natura, rilevanza, periodo e durata) determini la sussistenza di un reale o potenziale Cdl o, al contrario, concluda che non esiste alcun

conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Lo scopo di questa politica di disclosure è duplice: da un lato di permettere una valutazione e gestione degli interessi dichiarati che permetta di servirsi delle le migliori competenze specialistiche e scientifiche disponibili, dall'altro di consentire a tutti i membri del Panel e dei GdL di tenere in considerazione gli interessi dichiarati da tutti i soggetti che con loro partecipano al processo.

La divulgazione pubblica dell'interesse di un esperto non elimina il conflitto di interessi, ma piuttosto lo mitiga rendendo gli altri consapevoli dell'interesse e consentendo loro di esercitare il giusto grado di valutazione critica sulle opinioni o raccomandazioni formulate da quell'esperto.

Il periodo di riferimento per tutte le dichiarazioni di CdI è di 12 mesi precedenti l'adesione al Panel o al GdL, la partecipazione ai lavori o ad altro incarico.

La *disclosure* degli interessi avviene prima dell'adesione formale al Panel o GdL, e comunque prima dell'inizio dei lavori. Ad ogni meeting, la *disclosure* deve essere ribadita pubblicamente, discussa da tutti i membri e aggiornata in caso di variazioni.

2.7.4 Valutazione e gestione degli interessi concorrenti

Le dichiarazioni dei potenziali membri del Panel o GdL o di altri soggetti coinvolti nel processo a qualunque titolo sono esaminate dal CTS, che valuterà ogni singolo interesse in base alla sua natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG e di valore finanziario, periodo e durata.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del CdI:

- a. piena partecipazione ai lavori, con *disclosure* pubblica dell'interesse;
- b. esclusione parziale dai lavori (per esempio esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente l'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale);
- c. esclusione totale (limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo).

In ottemperanza ai sopracitati principi enunciati dal G-I-N (Schünemann et al. 2016b), la gestione degli interessi concorrenti avviene attraverso l'applicazione di provvedimenti e strategie che riguardano sia la composizione del Panel sia la gestione della modalità di partecipazione dei membri con CdI rilevanti in alcune fasi del processo, come ad esempio la formazione di giudizi sui criteri del GRADE EtD o la

votazione sulle raccomandazioni.

Anche l'uso di metodi sistematici per sintetizzare e valutare le evidenze, il coinvolgimento di metodologi senza CdI, l'adozione di processi formali per il raggiungimento del consenso riducono l'influenza dei CdI. La gestione imparziale e trasparente dei CdI è, quindi, rafforzata non solo da una leadership attenta e oculata del Panel di esperti e dei GdL ma anche dalla qualità metodologica del processo di sviluppo delle LG.

2.7.5 Trasparenza

Tutte le dichiarazioni sul CdI sono soggette a divulgazione ai sensi del decreto legislativo 14 marzo 2013, n. 33 recante "Riordino della disciplina riguardante il diritto di accesso civico e gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni".

Al fine di garantire la trasparenza, durante i meeting del Panel una sintesi delle dichiarazioni di CdI di tutti i soggetti coinvolti e delle misure messe in atto per la loro gestione sono registrate, comprese le motivazioni dell'eventuale inclusione di membri con CdI.

Infine, nel documento finale della LG, pubblicato sul sito web dell'SNLG (<https://snlg.iss.it>), è inclusa una chiara descrizione del processo utilizzato per identificare e gestire i CdI per ciascuna raccomandazione, con la disclosure dei CdI di tutti i membri del Panel e delle altre figure coinvolte, di consulenti esperti e il loro grado e modalità di coinvolgimento.

2.8 Codice di riservatezza

Chiunque abbia accesso a informazioni confidenziali sulla LG o abbia partecipato alle discussioni del Panel prima della consultazione pubblica deve firmare un accordo di riservatezza al momento del conferimento dell'incarico. Se ai membri del Panel viene richiesto da parte di terzi, tra cui stakeholder, associazioni professionali o media, di fornire informazioni inerenti il lavoro del Panel, questi devono consultarsi con il Developer.

3. Sviluppo dello *scope*

Responsabilità: CTS, Developer, QA team

Lo *scope* definisce esattamente quello di cui si occuperà la LG. Nello specifico:

- definisce la popolazione target e il contesto/i di applicazione;
- descrive l'oggetto delle LG;
- identifica gli argomenti chiave ed elenca i quesiti chiave che saranno presi in considerazione;
- descrive le prospettive economiche da adottare.

La versione preliminare dello *scope*, o *draft scope*, è preparato dal Developer, con input da altri soggetti a seconda dell'argomento trattato.

Il *draft scope* è firmato dal Direttore del CNEC e deve contenere:

- una breve descrizione dell'argomento della LG (storia naturale e quadro epidemiologico della condizione/malattia, offerta dei servizi socio-sanitari, ecc.);
- una breve panoramica del contesto (politiche sanitarie e pratica clinica) in cui la LG sarà sviluppata;
- una sintesi delle ragioni che rendono necessario lo sviluppo della LG e il valore aggiunto atteso con la sua applicazione, in termini di risultati e costi;
- eventuali collegamenti con altre raccomandazioni di LG disponibili e standard di qualità (pubblicati o in fase di sviluppo);
- una descrizione delle disuguaglianze di salute associate a fattori socio-economici, delle disuguaglianze nell'accesso all'assistenza socio-sanitaria e delle opportunità per migliorare le condizioni di salute in determinati gruppi di popolazione.

Allo sviluppo dello *scope* partecipano anche il CNEC QA team e membri del CTS, del Panel di esperti, dell'ERT e del team per la valutazione economica, oltre che gli stakeholder che vengono consultati sul *draft scope*.

Quando le raccomandazioni di una LG esistente sono in fase di aggiornamento può essere utilizzato lo *scope* delle LG esistenti.

Per lo sviluppo dello *scope* sono previsti i seguenti stadi:

- stadio 1: ricerca di informazioni per definire lo *scope* (tra LG e RS già pubblicate);
- stadio 2: analisi del contesto;
- stadio 3: identificazione della popolazione target e degli elementi chiave;

stadio 4: verifica con gli stakeholder della scelta della popolazione target e degli elementi chiave;

stadio 5: consultazione pubblica sul *draft scope*;

stadio 6: finalizzazione dello *scope*.

Nel caso in cui lo *scope* di una LG è definito a priori da una legge o disposizione del Ministero della Salute alcuni degli stadi sopramenzionati possono essere bypassati.

Stadio 1: ricerca di informazioni per definire lo *scope*

La ricerca delle informazioni per definire lo *scope* è condotta dal Developer ed è finalizzata a identificare:

- dati epidemiologici e sulla storia naturale della malattia/condizione;
- LG e revisioni sistematiche rilevanti e, in assenza di queste, studi primari;
- informazioni sulla pratica clinica corrente (efficacia, efficienza, appropriatezza e sicurezza);
- valutazioni economiche;
- normativa e politiche di riferimento;
- informazioni sulle opinioni ed esperienze dei pazienti, dei loro familiari/caregiver e dei cittadini.

Per l'aggiornamento di LG già presenti nell'SNLG per le quali lo *scope* è stato modificato si possono utilizzare tutti i documenti di background disponibili.

Stadio 2: analisi del contesto

L'analisi del contesto è essenziale per sviluppare raccomandazioni efficaci per la pratica clinica. Le informazioni di contesto includono le ragioni della scelta dell'argomento, il *burden of disease*, gli esiti clinico-assistenziali, organizzativi ed economici attesi dall'applicazione delle raccomandazioni, la tipologia di interventi erogati, la variabilità nei modelli organizzativo-gestionali, i costi dell'assistenza, le risorse umane impiegate, il quadro normativo e regolatorio, le esperienze degli utenti. Un'adequata comprensione del contesto in cui le LG saranno applicate potrà garantire:

- lo sviluppo di LG centrate su aspetti della pratica clinica che devono essere migliorati;
- la tempestiva identificazione degli aspetti e delle risorse da considerare nello sviluppo e nell'applicazione delle LG.

Stadio 3: identificazione della popolazione e degli elementi chiave

La definizione della popolazione target e l'individuazione degli aspetti più importanti dell'argomento oggetto della LG è una fase cruciale dello sviluppo poiché determina l'ampiezza e il livello di approfondimento del lavoro da svolgere, e garantisce che la LG sia centrata sul miglioramento di quelle aree in cui decisori ed erogatori di servizi sanitari necessitano di un maggior supporto (ad esempio, aree in cui esiste una ingiustificata variabilità nella pratica clinica o incertezza sulle *best practice*, aree in cui si adottano pratiche non sicure, incertezza sulla configurazione ottimale dei modelli organizzativi o quando nuove evidenze suggeriscono che la pratica corrente non è ottimale).

Nel Box 1 sono elencati i criteri che il Developer, con il contributo degli altri gruppi, dovrebbe considerare nella scelta degli elementi chiave prioritari da includere nel *draft scope*.

Box 1. Fattori da considerare nell'identificazione e prioritizzazione degli elementi chiave

Incertezza o disaccordo sulle best practice

- C'è variabilità nell'erogazione dei servizi e nella pratica clinico-assistenziale?
- C'è variabilità nei livelli di integrazione dell'assistenza e nell'accessibilità ai servizi?
- Ci sono evidenze che la pratica clinico-assistenziale corrente non sia la best practice?
- Ci sono evidenze contraddittorie?

Possibilità di migliorare gli outcome di salute e ottimizzare l'uso delle risorse disponibili

- Quante persone sono affette dalla malattia, in quali fasce di età o gruppi di popolazione?
- È possibile migliorare gli outcome a costi accettabili?
- È possibile ridurre l'assistenza inefficace?
- È possibile migliorare l'efficienza dell'assistenza erogata (ad esempio, attraverso l'organizzazione di cure integrate o la teleassistenza)?
- Ci sono problematiche relative alla sicurezza delle cure?
- È possibile ottenere un risparmio economico mantenendo degli outcome accettabili?

Possibilità di evitare discriminazioni e promuovere le pari opportunità nell'accesso alle cure?

- Ci sono disuguaglianze di salute?
- Ci sono problemi specifici di accessibilità ai servizi (ad esempio per gruppi di popolazione, collocazione geografiche)?
- Il mancato accesso alle cure è giustificato?
- Sono state prese in considerazione tutte le patologie mentali rilevanti anche quando il focus della LG riguarda problemi fisici?
- Ci sono problematiche specifiche riguardanti individui con disabilità cognitiva?
- Le disuguaglianze nella prevalenza, nell'accessibilità e negli outcome o nella qualità dell'assistenza per tutti gruppi, in particolare quelli vulnerabili, devono essere considerate nello scoping e nella formulazione delle raccomandazioni?

Probabilità che la LG possa contribuire al cambiamento?

- È possibile che una nuova revisione delle evidenze o una valutazione economica possa ridurre le attuali incertezze?
- Le LG sono coerenti rispetto al contesto normativo, al codice professionale o alle politiche di governo e qual è l'impatto stimato?
- È possibile raggiungere il consenso all'interno del Panel e tra gli stakeholder?

Altri importanti fattori

- La LG aggiornerà e incorporerà tutte le raccomandazioni incluse in altre LG?

Stadio 4: verifica con gli stakeholder della scelta della popolazione target e degli elementi chiave

Per le LG che riguardano aspetti nuovi e complessi della pratica clinica, sarebbe preferibile raccogliere il punto di vista degli stakeholder, siano essi società scientifiche, associazioni di pazienti e/o familiari o caregiver, ovvero singoli cittadini, sulla scelta della popolazione target e sui punti chiave identificati dal Developer. Questi possono essere consultati prima della stesura del *draft scope*. Tale consultazione può avvenire attraverso uno *scoping workshop* organizzato dal Developer e dal CNEC QA team e presieduto dal Direttore del CNEC, o inviando un modulo strutturato a tutti gli stakeholder che si sono registrati sulla piattaforma web dell'SNLG (<https://piattaformasnlg.iss.it>).

Tale consultazione non si sostituisce alla consultazione sul *draft scope*, ma di solito la precede; talvolta può essere organizzata durante la consultazione sul *draft scope*.

Gli obiettivi di questa consultazione sono:

- ottenere un feedback sulla popolazione target, il setting assistenziale e la tipologia di interventi considerati;
- identificare degli elementi di contesto, come politica sanitaria nazionale o aree di assistenza in cui è evidente la variabilità nell'erogazione dei servizi;
- valutare le altre raccomandazioni disponibili sull'argomento oggetto della LG;

Nel caso del workshop, i partecipanti ricevono copia della versione iniziale dello *scope*, quale punto di partenza per la discussione che avrà come esito la finalizzazione del *draft scope*. Nel corso del workshop, il Developer e il CNEC QA Team, e i membri di altri gruppi presentano:

- lo *scope*;
- il processo di sviluppo della LG e il cronoprogramma;
- il processo di reclutamento dei membri del Panel.

Segue una discussione strutturata dei punti chiave, i cui risultati sono riassunti nel report del workshop redatto dal Developer.

Quando lo *scoping workshop* precede la consultazione, il report viene postato sulla piattaforma web dell'SNLG assieme alla versione iniziale dello *scope* discussa nel corso del workshop. Quando, invece, lo *scoping workshop* avviene nel corso della consultazione, il report viene postato assieme al *draft scope*. Eccezionalmente, solo per alcuni argomenti, possono essere necessari altri meeting con gli stakeholder.

Nel caso in cui venga, invece, inviato un modulo strutturato agli stakeholder per raccogliere commenti sulla scelta della popolazione target e sugli argomenti principali della LG, si richiede di indicare le fonti a supporto delle proprie argomentazioni. Le informazioni sono poi riassunte e presentate al gruppo di produzione delle LG.

Stadio 5: consultazione sul *draft scope*

Il *draft scope*, formulato tenendo conto degli input ricevuti, è firmato dal Direttore del CNEC ed è postato sulla piattaforma web dell'SNLG (<https://piattaformasnlg.iss.it>) per un periodo che va da 2 a 4 settimane per consentire la consultazione da parte degli stakeholder registrati in piattaforma. Durante questo periodo di consultazione, gli stakeholder possono commentare il *draft scope* per iscritto, utilizzando un modulo standardizzato disponibile sulla piattaforma.

Nel Box 2 sono elencati i fattori da considerare per formulare dei commenti sul *draft scope*.

Box 2. Fattori da considerare nel commentare il *draft scope*

Lo *scope*:

- considera degli aspetti che sono rilevanti per la popolazione target della linea guida?
- considera eventuali problemi di equità nell'accesso ai servizi sanitari o aspetti dell'assistenza che la linea guida dovrebbe affrontare (ad esempio, differenze culturali che possono influire sull'utilizzo di un intervento o sull'approccio all'assistenza sanitaria)?
- promuove pari opportunità di accesso ai servizi sanitari indipendentemente da età, disabilità, sesso, genere, identità di genere, etnia, religione e convinzioni personali, orientamento sessuale e status socioeconomico?
- esclude dei gruppi senza una motivazione adeguata (ad esempio, per età o stato di salute generale)?
- utilizza una terminologia appropriata e rispettosa nei confronti di assistiti, caregiver e operatori socio-sanitari?
- spiega come la linea guida sia in linea con le politiche del Governo italiano?

Rispetto ai quesiti PICO proposti:

- **P:** la popolazione target è descritta chiaramente? Ci sono ulteriori sottogruppi che non sono stati considerati?
- **I:** la tipologia di intervento diagnostico/terapeutico/riabilitativo è descritta in modo chiaro e completo? Ci sono altri interventi che non sono stati presi in considerazione? Ci sono interventi che potrebbero non essere efficaci, accettabili o tollerabili per i pazienti?
- **C:** l'intervento proposto come confronto (nessun intervento, placebo, test/terapia standard) o alternativo all'intervento considerato è appropriato? È descritto in modo chiaro e completo? Ci sono altri interventi standard che non sono stati presi in considerazione? Ci sono interventi che potrebbero non essere efficaci, accettabili o tollerabili per i pazienti?
- **O:** le misure di esito proposte sono descritte chiaramente? Vi sono delle misure di esito che non sono state considerate?

Si raccomanda di esprimere dei commenti chiari e concisi spiegando i motivi alla base dei cambiamenti proposti.

Oltre al *draft scope*, sul sito sono postati anche dei solleciti per incoraggiare l'espressione dei punti di vista degli stakeholder sugli aspetti chiave già considerati nello *scope*, chiedendo eventuali integrazioni, ad esempio l'indicazione di aree di

intervento dove è possibile ottenere un risparmio economico.

Al momento della registrazione e nel corso della consultazione sullo *scope*, gli stakeholder devono dichiarare qualsiasi tipo di legame, diretto o indiretto, della loro società scientifica o associazione con l'industria (tabacco, farmaceutica, ecc). Le dichiarazioni fornite saranno allegate alle risposte pubblicate durante la consultazione.

Il CNEC QA Team verifica sistematicamente l'elenco degli stakeholder registrati per controllare l'eventuale assenza di società scientifiche e associazioni importanti.

Stadio 6: finalizzazione dello *scope*.

Dopo la consultazione, il chair e il panel analizzano e discutono i commenti ricevuti dagli stakeholder e propongono eventuali modifiche. Talvolta, infatti, i commenti degli stakeholder richiedono un ampliamento dello *scope*, considerando, ad esempio, altri aspetti dell'assistenza, altri gruppi di popolazione o altri setting assistenziali. Sebbene tale richiesta possa comportare un aumento dei costi e dei tempi di produzione della LG, essa non va ignorata e necessita di un'attenta valutazione da parte del CTS e del Developer, che dovranno rivalutare le priorità già identificate. Il Developer finalizza lo *scope* della LG alla luce dei commenti, che viene poi reso pubblico sul sito dell'SNLG-ISS.

Tutti i commenti degli stakeholder registrati e le azioni adottate devono essere documentate in una tabella chiamata "**tavola di consultazione dello *scope***", pubblicata poi sulla piattaforma web dell'SNLG insieme alla versione finale dello *scope*.

La versione finale dello *scope* è firmata dal Direttore del CNEC e, una volta pubblicata sul sito, non può più essere modificata se non in circostanze eccezionali.

Nell'**Appendice 7** sono riportati degli schemi per la proposta dell'argomento e dello *scope* di una LG.

4. Dal quesito clinico alle raccomandazioni: il metodo GRADE-ADOLOPMENT

Il metodo **GRADE-ADOLOPMENT** (Figura 3) è un'evoluzione del metodo GRADE che consente di valutare se è opportuno produrre una LG ex novo ovvero è sufficiente un adattamento al contesto o l'adozione di raccomandazioni esistenti per rispondere a determinati quesiti PICO (Schünemann *et al*, 2017).

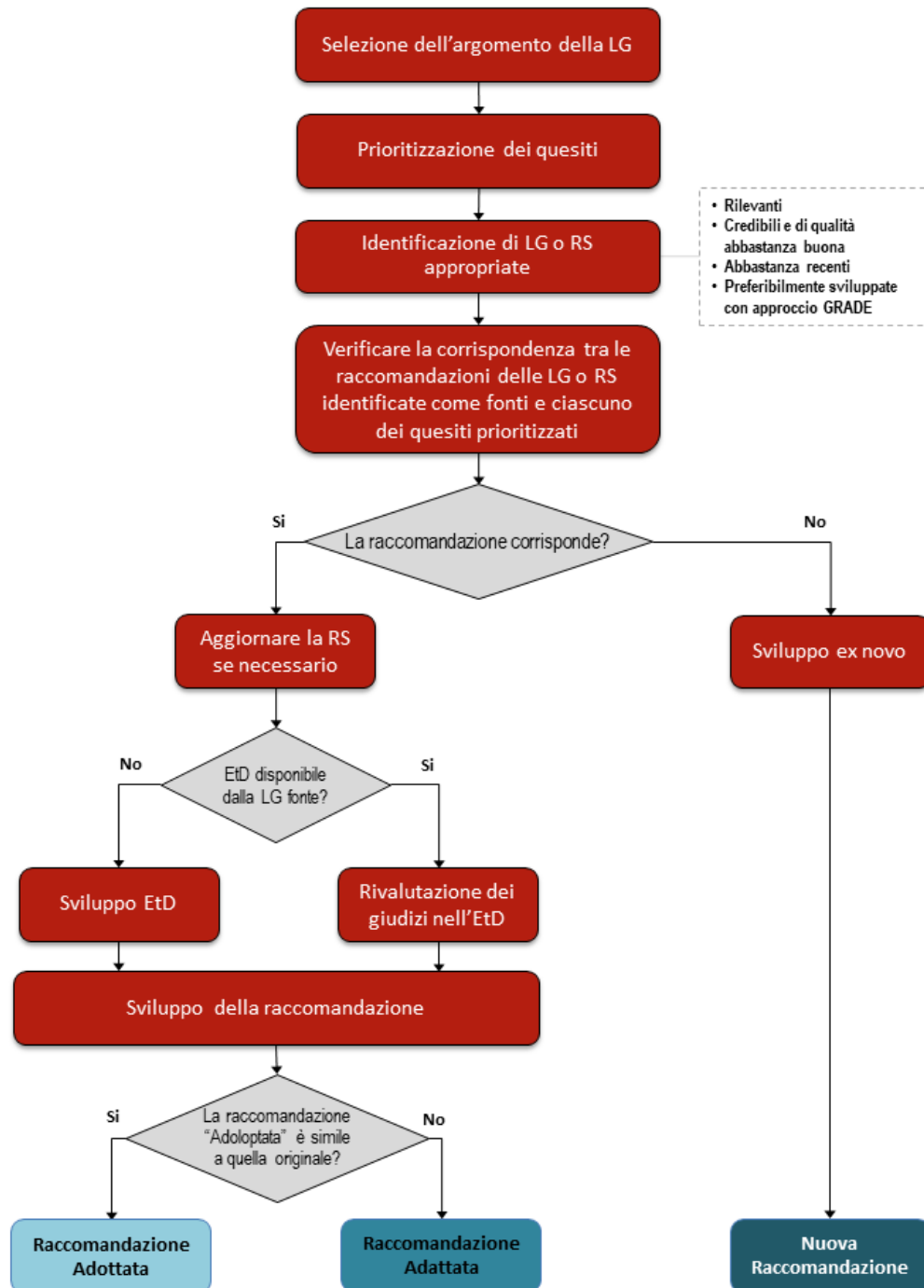


Figura 3 – Tradotta da: *Journal of Clinical Epidemiology* 2017 81, 101-110DOI: (10.1016/j.jclinepi.2016.09.009)

Copyright © 2016 The Author(s) [Terms and Conditions](#)

Tale metodo si integra con il **GRADE Evidence-to-Decision (EtD) Framework**, un modello concettuale sviluppato e testato dal GRADE Working Group nell'ambito del progetto DECIDE (Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence) del GRADE Working Group per supportare il processo che porta dalle evidenze alle decisioni e rende espliciti i passaggi e i fattori presi in considerazione nella formulazione delle raccomandazioni a partire dalla qualità delle prove, seguendo strade in parte diverse per raccomandazioni cliniche *patient oriented* rispetto a quelle con un'ottica di popolazione, decisioni di coverage o di salute pubblica, o sull'organizzazione e il funzionamento del sistema sanitario (Alonso-Coello *et al.*, 2016a, 2016b, Schünemann *et al.* 2016a; Parmelli *et al.* 2017).

Come illustrato nella Figura 3, dopo la fase di *scoping* e la formulazione dei quesiti (che avviene consultando gli stakeholder) si verifica se esistono già in letteratura LG o RS di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO per decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni, sulla base di requisiti di **credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità** al contesto culturale e organizzativo.

Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del *GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework*.

Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di RS esistenti.

Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il *GRADE EtD framework*.

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

1. definizione del **quesito clinico** sul quale deve essere formulata la raccomandazione;
2. individuazione di **tutti gli outcome relativi al quesito clinico** e valutazione della loro **importanza relativa** per un'adeguata valutazione dell'intervento specifico;
3. ricerca delle **prove di efficacia** per singolo outcome oggetto di valutazione;

4. costruzione degli **evidence profile per singolo outcome ritenuto “critico” o “importante”**;
5. valutazione della **qualità delle prove per ciascun outcome**;
6. **valutazione economica**;
7. applicazione del **GRADE EtD framework**:
 - valutazione critica delle evidenze sintetizzate dall’ERT:
 - qualità globale delle prove;
 - valori e preferenze dei pazienti;
 - bilancio tra benefici e danni;
 - costi, costo-efficacia;
 - considerazioni aggiuntive su accettabilità, equità e fattibilità;
 - conclusioni sulla forza e sulla direzione delle raccomandazioni.

I meeting potrebbero svolgersi anche **on line** mediante la funzionalità **"Panel Voice"** di GRADEpro o con altro sistema di videoconferenza (ad es. StarLeaf).

4.1 Definizione dei quesiti clinici

Responsabilità: Panel, GdL (ERT, Team valutazione economica, Developer)

I quesiti clinici, scaturiti dalla fase di *scoping*, devono includere tutte le dimensioni rappresentate dall’acronimo **PICO**, che indica la necessità di definire:

- **Popolazione target** della raccomandazione: gruppo di individui con caratteristiche comuni (per es. stessa condizione clinica o area geografica di residenza). La popolazione identificata nella linea guida è l’insieme di tutte quelle persone cui sono destinate le raccomandazioni.
- **Intervento oggetto** della raccomandazione: test/procedura diagnostica, terapie (mediche, chirurgiche, psicoterapie) altre opzioni terapeutiche, scelte di politica sanitaria, ecc.;
- **Confronto** che si vuole considerare nella raccomandazione: intervento diagnostico/terapeutico/riabilitativo utilizzato come standard/nessun trattamento o comunque considerato in alternativa allo specifico intervento;
- **Outcome (esiti)** di interesse per la formulazione della raccomandazione: l’impatto che i test, i trattamenti, le politiche sanitarie, i programmi o gli altri interventi hanno su persone, gruppi o popolazioni. Nella pratica clinica, gli outcome potrebbero essere rappresentati da: n. di pazienti che sono guariti da una malattia, n. di ricoveri ospedalieri, miglioramento o peggioramento delle

condizioni del paziente (per es., abilità funzionali, sintomatologia o prognosi della malattia).

Per ogni quesito clinico, e relativa raccomandazione, possono essere individuati più outcome di interesse; nella valutazione critica dei dati si devono considerare tutti gli outcome ritenuti critici, preferibilmente in numero non maggiore di 7.

Quindi, il quesito viene formulato nel seguente modo:

*“Nei **pazienti** con (menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, ecc.)*

*il **trattamento** con (descrivere l'intervento oggetto del quesito)*

può essere utilizzato in alternativa a (descrivere le opzioni alternative all'intervento considerato)?

con riferimento agli outcome di beneficio e di danno (elencare gli outcome ritenuti essenziali per la decisione)”

Nel Box 3 è riportato un esempio di quesito formulato secondo il modello PICO.

Box 3. Framework EtD, sezione relativa al quesito* (Morgano *et al*, 2017)

*In pazienti con tubercolosi multifarmaco-resistente, basandosi sulle raccomandazioni dell'OMS, la bedaquilina dovrebbe essere aggiunta a un regime farmacologico di base?**

Popolazione: pazienti con tubercolosi multifarmaco-resistente (MDR-TB).

Intervento: bedaquilina associata a un regime farmacologico per MDR-TB di routine.

Confronto: solo regime farmacologico per MDR-TB di routine.

Esiti principali: pazienti con remissione dei sintomi dopo 120 settimane, reazioni avverse al farmaco (eventi avversi gravi clinici e biologici), mortalità, tempo di conversione delle colture cellulari, conversione delle colture a 24 settimane, resistenza acquisita al fluoroquinolone e ai farmaci iniettabili.

Setting: globale, cliniche per il trattamento della MDR-TB.

Prospettiva: prospettiva di popolazione (sistema sanitario).

Sottogruppi: pazienti con estesa resistenza al farmaco (XDR) o tubercolosi pre-XDR o pazienti con resistenza o controindicazioni ai fluoroquinoloni o a farmaci iniettabili.

Background: l'emergere della resistenza ai farmaci è una minaccia globale per la cura e il controllo della tubercolosi. L'OMS stima che circa 310.000 casi di MDR-TB (resistenti almeno alla rifampicina e all'isoniazide) siano avvenuti tra i pazienti diagnosticati con tubercolosi nel 2011.

I protocolli terapeutici oggi in uso per la MDR-TB presentano delle criticità: complessivamente la durata del trattamento è maggiore o uguale a 20 mesi e richiede la somministrazione giornaliera di farmaci che sono più tossici e meno efficaci di quelli utilizzati per il trattamento della tubercolosi che risponde ai trattamenti farmacologici in uso. Oggi è disponibile la bedaquilina, un nuovo farmaco con un meccanismo di azione inedito, che l'FDA degli Stati Uniti ha approvato nel dicembre 2012. Ciononostante, le informazioni disponibili su questo farmaco sono limitate.

*I template dei framework EtD possono essere adattati e utilizzati per diversi tipi di decisioni. Quello qui riportato è utilizzato per raccomandazioni cliniche con una prospettiva di popolazione.

**Adattata da una linea-guida OMS. Questa non dovrebbe essere considerata una raccomandazione OMS. Una versione interattiva di questo framework che include anche informazioni sui sottogruppi è disponibile su: <https://goo.gl/cvRGH8> e su <https://goo.gl/Sn46Zv>.

4.2 Individuazione e classificazione degli outcome

Responsabilità: Panel

Una volta definiti i PICO è necessario identificare gli outcome, cioè gli esiti, per ogni quesito cui si intende rispondere (di efficacia, efficienza, appropriatezza, sicurezza e soddisfazione del paziente); questi dovrebbero essere importanti per i pazienti e rilevanti per la pratica clinica.

Il primo step di questo processo, che coinvolge tutti i panellisti, consiste nello stilare una lista di tutti gli outcome considerati rilevanti per ciascun quesito. Il panel stabilisce poi l'importanza relativa di ciascun esito incluso nella lista, classificandoli in termini di importanza:

- outcome importanti ed essenziali (anche indicati come “critici”);
- outcome importanti ma non essenziali;
- outcome non importanti.

Il metodo GRADE suggerisce di effettuare la valutazione dell'importanza relativa di ciascun outcome nel contesto di ciascun quesito mediante una votazione individuale da parte dei membri del Panel, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano o medio ottenuto. Saranno considerati nella revisione della letteratura e successivamente nella formulazione delle raccomandazioni, solo gli outcome classificati come “critici” e/o importanti, secondo i criteri riportati in Tabella 2.

In questa fase devono essere individuati sia gli outcome positivi (“benefici”) sia quelli negativi (“danni”).

Tabella 2 – Classificazione degli outcome proposta dal metodo GRADE

Rating (mediana o media del voto)	Importanza	Incluso in
7 8 9	outcome critici	tabelle sulla qualità delle prove: Sì raccomandazione: Sì
4 5 6	outcome importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: Sì raccomandazione: NO
1 2 3	outcome non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

4.3 Ricerca e valutazione delle evidenze

Responsabilità: GdL

La ricerca delle evidenze è un processo esplicito, sistematico e trasparente che può essere applicato sia agli studi quantitativi sia a quelli qualitativi. L'obiettivo principale

della ricerca è fornire al Panel una sintesi delle migliori evidenze disponibili su cui basare la produzione di raccomandazioni.

La ricerca delle evidenze si articola nelle seguenti fasi:

- definizione della strategia di ricerca per gli outcome importanti e critici (parole chiave, criteri di inclusione e di esclusione, limiti e filtri della ricerca, banche dati da consultare);
- interrogazione delle principali banche dati ed estrazione di titoli e abstract degli studi;
- selezione degli studi in base alla pertinenza di titoli e abstract e recupero dei full text;
- valutazione con strumenti standardizzati della qualità (*reporting e conduct*) e del rischio di bias degli studi selezionati (Tabella 3).

Tabella 3 – Strumenti di riferimento per la valutazione degli studi selezionati

Disegno dello studio	Strumento	Sito web da cui è possibile scaricare lo strumento (ultimo accesso: 25/1/2019)
Linee guida	AGREE reporting AGREE II	http://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146_AGREE_reporting_checklist.doc http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf
RS con e senza metanalisi	PRISMA	http://www.evidence.it/articolodettaglio/209/it/465/linee-guida-per-il-reporting-di-revisioni-sistematiche-e-metaan/articolo
	AMSTAR-2	https://amstar.ca/docs/AMSTAR-2.pdf
	ROBIS	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687950/
RCT	CONSORT	http://www.gimbe.org/pagine/574/it/consort
	JADAD	http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470988343.app1/pdf
	Cochrane ROB	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115843/bin/appe-fm2.pdf
NRS		
Non RCT	TREND	http://www.cdc.gov/trendstatement/
Osservazionali	STROBE	https://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/translations/STROBE_italian_TherEvidenceBased_2008.pdf
Osservazionali	NEWCASTLE-OTTAWA SCALE	http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf
Non RCT e coorte	ROBINS-I	http://www.bmj.com/content/bmj/355/bmj.i4919.full.pdf
Diagnostici	STARD 2015	http://www.evidence.it/articolodettaglio/209/it/480/stard-2015-checklist-aggiornata-per-il-reporting-degli-studi-di/articolo
	QUADS -2	http://www.evidence.it/articolodettaglio/209/it/481/quadas2-strumento-per-valutare-la-qualita-degli-studi-di-accu/articolo
Prognostici	QUIPS	https://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.prognosis/files/public/uploads/QUIPS%20tool.pdf
Casi clinici	CARE	http://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000147.pdf
Studi qualitativi	NICE	https://www.nice.org.uk/process/pmg10/chapter/appendix-g-methodology-checklist-qualitative-studies
	COREQ	https://academic.oup.com/intqhc/article/19/6/349/1791966

I membri del Panel dovrebbero avere a disposizione le migliori evidenze pubblicate nella letteratura scientifica, tra cui una o più revisioni sistematiche (RS) e LG aggiornate e di buona qualità metodologica. Qualora non fossero disponibili RS e LG adeguate, è necessario effettuare una ricerca sistematica e una valutazione critica di tutti gli studi primari che hanno affrontato il quesito. Tale ricerca è relativamente più semplice per quanto riguarda gli outcome di efficacia (stima dei benefici) mentre è più complessa per quanto riguarda la valutazione dei danni a causa del *publication bias*. I danni, infatti, sono spesso da ricercare in studi osservazionali o *case report* e possono essere disponibili per condizioni diverse da quella considerata. Tale aspetto deve essere tenuto presente nella costruzione delle strategie di ricerca bibliografica. Oltre alle evidenze di efficacia, sicurezza e appropriatezza, dovrebbero essere messi a disposizione del Panel anche studi di valutazione economica e di HTA e, infine, studi che abbiano esplorato le preferenze e i valori che i pazienti attribuiscono ai vari outcome.

4.4 Sintesi delle evidenze

Responsabilità: ERT

Le evidenze di efficacia, efficienza, appropriatezza e sicurezza degli interventi devono essere riassunte in tabelle sinottiche o “*evidence profile*” che riportano la qualità delle prove e la sintesi degli effetti con l’indicazione della loro entità. Le misure di effetto comunemente utilizzate a questo scopo sono la differenza tra medie per gli outcome continui, il rischio relativo, l’*odds ratio* e l’*hazard ratio* per gli outcome binari. La tabella include gli outcome valutati come “critici” o importanti. In Tabella 4 viene riportato un esempio di tabella delle evidenze.

Tabella 4 – Esempio di tabella delle evidenze, tratto da GRADEpro (www.gradeepro.org)

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

4.5 Valutazione della qualità delle prove per singolo outcome

Responsabilità: ERT

Per il metodo GRADE la qualità delle prove è espressa come grado di fiducia nella stima dell'effetto, vale a dire *fino a che punto si può confidare nel fatto che la stima di beneficio/danno possa essere usata a favore/contro il raccomandare l'uso di un intervento*.

Da tale grado di fiducia nelle prove deriva la conseguente fiducia che l'applicazione della raccomandazione possa produrre gli effetti attesi sul paziente (Tabella 5).

Tabella 5 – Graduazione della qualità delle prove

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

La qualità delle prove è considerata separatamente costruendo tabelle per ciascun outcome classificato almeno come “critico” o “importante”.

Poiché la filosofia del metodo GRADE è basata su un atteggiamento “conservativo” per quanto riguarda la valutazione critica delle prove, la qualità complessiva deve essere definita sulla base dell'outcome “critico” di peggiore qualità, quello cioè che ha avuto la valutazione più bassa nel percorso valutativo.

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

- limiti nella qualità di conduzione dei singoli studi;
- coerenza dei risultati tra studi differenti;
- diretta applicabilità/rilevanza dei risultati rispetto ai soggetti/pazienti per i quali deve essere formulata la raccomandazione;
- precisione dei risultati;
- pubblicazione selettiva dei dati;

- f. forza dell'associazione tra intervento e outcome;
- g. presenza di un gradiente dose-risposta;
- h. "direzione" degli effetti dei confondenti plausibili.

Un approfondimento dei suddetti criteri che contribuiscono al giudizio sulla qualità delle prove è riportato nell'**Appendice 8**.

La Tabella 6 chiarisce come l'interazione tra questi criteri può influire sul giudizio finale. Partendo quindi dalla valutazione di qualità iniziale, e dal disegno dello studio, è possibile aumentarne (*upgrading*) o diminuirne (*downgrading*) il livello in funzione di diversi fattori di correzione.

Tabella 6– Criteri* per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove

Tipo di prove	Studio controllato e randomizzato = alta Studio osservazionale = bassa Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso
A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (directness) 4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	1. Associazione intervento-outcome forte, ovvero con rischio relativo >2 ($<0,5$), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento-outcome molto forte, ovvero con rischio relativo >5 ($<0,2$) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Aver considerato tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto (+1 livello)

* non sono da considerarsi un algoritmo

Nell'**Appendice 9** è riportato un esempio di tabella delle evidenze compilata per tutti gli outcome.

La Figura 4 mostra il processo logico per l'attribuzione del livello di qualità delle prove: i fattori indicati nei rombi del diagramma e dettagliati nella Tabella 6 sono componenti essenziali e innovative del metodo GRADE nel processo di attribuzione del livello di qualità delle prove. Per prove che si basano solo su osservazioni non sistematiche (serie di casi), la qualità resta comunque molto bassa e non sono applicabili fattori di miglioramento (*upgrading*) della categoria di classificazione. Tali criteri vanno interpretati come una guida generale all'identificazione degli elementi da considerare più che come un rigido schema applicativo. È evidente, infatti, che i criteri sopra riportati possono avere un peso ben diverso nel determinare errori

sistematici nelle stime di efficacia o di danno. L'uso del software GRADEpro riduce la probabilità di errori. Nella specifica situazione che ci si trova ad affrontare quindi, questi fattori andranno evidenziati, discussi e valutati all'interno dell'ERT che lavora a supporto del Panel e, successivamente, condivisi e discussi con il Panel stesso.

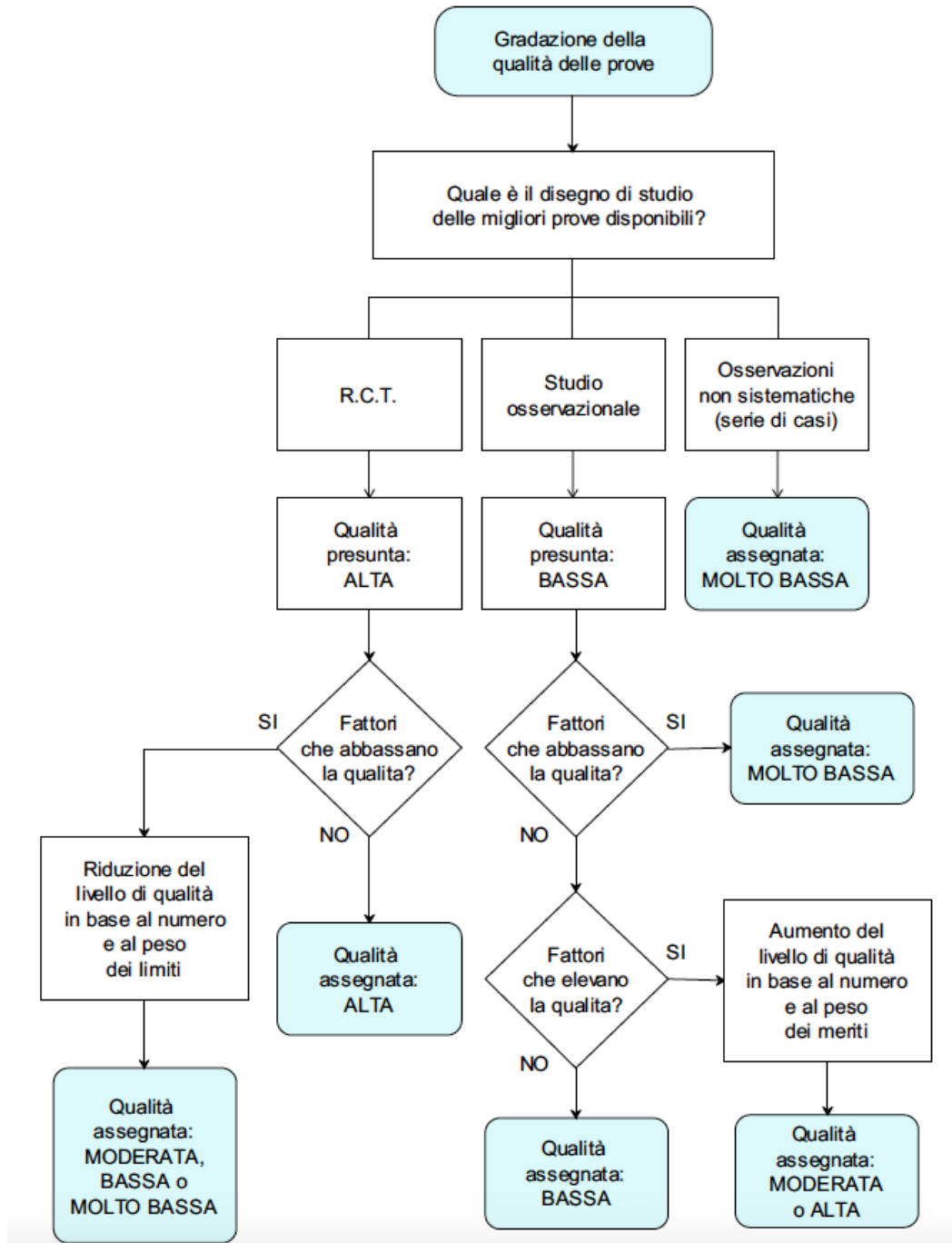


Figura 4- Processo logico per l'attribuzione del livello di qualità delle prove

Fonte: Manuale software GRADEpro, adattato

4.6 Valutazione economica

Responsabilità: Team per la valutazione economica/ERT

La valutazione economica confronta i costi e le conseguenze delle possibili azioni alternative. La valutazione formale della costo-efficacia di un intervento, di un servizio o di un programma può aiutare i decisori a garantire il raggiungimento dei massimi risultati a fronte dell'impiego di risorse limitate.

La definizione delle priorità in base a criteri di valutazione economica dovrebbe iniziare già nella fase di *scoping* e continuare fino allo sviluppo dei quesiti.

Se dalla revisione della letteratura non emergono sufficienti evidenze sugli aspetti economici occorre procedere con l'impiego di tecniche di modellazione economica, quali l'adattamento di modelli economici esistenti o lo sviluppo *ad hoc* di nuovi modelli partendo dai dati esistenti.

Il controllo di qualità delle valutazioni delle evidenze economiche e di qualsiasi modellazione economica è garantito dal Developer e dal QA team. Il controllo di qualità si baserà sull'utilizzo di checklist validate come quella del NICE tradotta in italiano e fornita nell'**Appendice 10** o la CHEERS, disponibile al sito web:

<http://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2013/04/Revised-CHEERS-Checklist-Oct13.pdf> (ultimo accesso: 25/1/2019).

4.7 Applicazione del GRADE EtD Framework: dalle evidenze alle raccomandazioni

Responsabilità: Panel, Developer

L'adozione del framework GRADE EtD garantisce che siano considerati tutti i fattori importanti (criteri) per una raccomandazione, che i giudizi su ciascun fattore si basino sulle migliori evidenze disponibili, che la discussione sia strutturata, le ragioni del mancato accordo documentate e che il processo decisionale sia presentato in modo trasparente ai destinatari della raccomandazione.

Il framework EtD, disponibile in GRADEpro, rende espliciti i criteri adottati per valutare diverse opzioni diagnostiche o terapeutiche, i giudizi espressi dal Panel per ciascun criterio e le evidenze emerse dalla revisione sistematica condotta dal gruppo dei metodologi (ERT) integrate con informazioni aggiuntive, quali dati routinari, ipotesi e considerazioni espresse dal Panel.

Il framework EtD viene elaborato dall'ERT a partire dagli *evidence profile*, o tabella delle evidenze (Tabella 4, sezione 4.4) e dai risultati della valutazione economica.

Le versioni preliminari dei framework EtD prodotte dall'ERT devono essere condivise con tutti i membri del Panel (inclusi quelli con conflitto di interesse) per ricevere input o commenti e raggiungere un accordo sulle prove incluse, su specifici criteri decisionali e sulle considerazioni aggiuntive.

Il framework EtD va integrato con i giudizi espressi dal Panel considerando i criteri riportati nel Box 4.

Box 4. Criteri considerati nel GRADE EtD framework

Problema: Il problema è una priorità? (già valutato nella fase iniziale di sviluppo della LG, quindi si può omettere dalla descrizione del framework EtD)

Benefici attesi: Quanto sono importanti i benefici attesi?

Effetti indesiderati: Quanto sono importanti gli effetti indesiderati?

Qualità globale delle prove: Fino a che punto si può confidare nel fatto che la stima di beneficio/danno possa essere usata a favore/contro il raccomandare l'uso dell'intervento proposto?

Valori: Vi è incertezza o variabilità rispetto al valore che le persone attribuiscono agli outcome principali?

Bilancio tra benefici e danni attribuibili all'intervento: Il bilancio tra benefici ed effetti indesiderati favorisce l'intervento proposto o il confronto?

Risorse richieste:

- Quali sono i costi richiesti?
- Qual è il livello di evidenza relativo ai costi richiesti?
- L'analisi di costo-efficacia o di costo-utilità favorisce l'intervento proposto o il confronto?

Equità: Quale potrebbe essere l'impatto sull'equità?

Accettabilità: L'intervento proposto è accettabile da parte degli stakeholder?

Fattibilità: L'intervento proposto può essere implementato?

L'assenza di prove su un dato criterio sarà messa in evidenza dal Panel che riporterà nella sezione "Considerazioni aggiuntive" tutte le informazioni rilevanti sugli altri fattori che hanno influenzato le decisioni, tra cui stime derivanti da dati routinari, ipotesi e ragionamenti alla base dei giudizi che non derivano direttamente dalle evidenze ma dalle esperienze, documentazione sull'esito del voto o sintesi dei principali elementi emersi dalla discussione.

La Tabella 7 riporta un esempio di EtD framework che illustra i giudizi, le evidenze e le considerazioni aggiuntive riferite al criterio della "qualità globale delle prove".

Tabella 7 – Esempio di GRADE *EtD framework*. (Fonte: GRADE Center McMaster University)

	Criteria	Judgement	Research evidence					Additional considerations	
Certainty of evidence	What is the overall certainty of the evidence of effects?	○ Very low ○ Low ○ Moderate ● High ○ No included studies	Pulmonary rehabilitation compared to usual community care for COPD with recent exacerbation					There is moderate- (mortality, function, and quality-of-life outcomes) to high- (hospitalizations) quality evidence. QoE for benefits: Moderate to high QoE for harms: Harms not explicitly evaluated, but mortality included QoE for resource use: Resource use not explicitly evaluated Key reasons for down or upgrading? Imprecision was a reason for downgrading for most critical outcomes All critical outcomes measured? Harms and resources not explicitly evaluated	
			Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)		Quality of the evidence (GRADE)
				Risk with usual community care	Risk with pulmonary rehabilitation				
			Hospital admission	Study population 405 per 1000		OR 0.22 (0.08 to 0.58)	250 (6 RCTs)		⊕⊕⊕⊕ HIGH
			Mortality	Study population		OR 0.28 (0.10 to 0.84)	118 (3 RCTs)		⊕⊕⊕○ MODERATE ¹
				100 per 1000 ²	30 per 1000 (11 to 85)				
				High					
	500 per 1000	219 per 1000 (91 to 457)							
Quality of life (CRQ) dyspnea assessed with: CRQ; range of scores: 1–7; better indicated by higher values ³	The mean quality of life (CRQ) dyspnea was 0	The mean quality of life (CRQ) dyspnea in the intervention group was 0.97 higher (0.35 higher to 1.58 higher)	-	258 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁴				
Quality of life (SGRQ) total assessed with:	The mean quality of	The mean quality of life (SGRQ) total in the intervention		127	⊕⊕⊕○				
Should pulmonary rehabilitation vs. usual community care be used for COPD with recent exacerbation?									
Conclusions		Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●			
Type of recommendation									
Recommendation		The guideline panel recommends that patients with recent exacerbations of their COPD undergo pulmonary rehabilitation. (Strong recommendation/high certainty of evidence: GRADE1A) (NOTE: this is a hypothetical recommendation)							
Justification		This recommendation places a high value on the benefits that can be expected (mortality reduction, reduction in hospitalizations, and improvement in quality of life) and a relatively low value on the required resources. All patients should receive recommended usual care in addition to rehabilitation. (NOTE: this is a hypothetical recommendation)							

Nell'**Appendice 11** è riportato un esempio di applicazione del GRADE *EtD framework* che include tutti i criteri con relativi giudizi, evidenze e considerazioni aggiuntive.

Valutazione della qualità globale delle prove

Dopo la valutazione della qualità per i singoli outcome importanti effettuata dall'ERT (Sezione 4.5) si deve formulare il giudizio complessivo di qualità. Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome critici per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico. Se la qualità è diversa fra i singoli outcome critici, il metodo indica la seguente linea di comportamento:

- se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;

- se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità di un singolo outcome critico che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione;

Bilancio tra benefici e danni attribuibili all'intervento

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

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

Il bilancio tra effetti positivi ed effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti fattori:

- **importanza degli outcome:** sebbene solo gli outcome critici siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome critici, è possibile definire una gerarchia che deve tenere conto dell'importanza che il paziente gli attribuirà in base alle proprie preferenze e ai propri valori di riferimento.

Prima di formulare una raccomandazione, i panellisti dovrebbero quindi indagare a fondo l'importanza che i pazienti attribuiscono ai singoli outcome, sia positivi che negativi;

- **rischio di base degli eventi** che l'intervento raccomandato dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante. È quindi più facile che si decida per una raccomandazione forte perché il rischio di base influenza in modo significativo l'entità dell'effetto. *Laddove è possibile differenziare due o più sotto-popolazioni a diverso livello di rischio (alto e basso), sarebbe comunque opportuno formulare raccomandazioni distinte;*

- **entità dell'effetto relativa e assoluta** (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà alla formulazione di raccomandazioni “forti” (a favore o contro l’uso dell’intervento, rispettivamente). Un’eccezione a questa regola si manifesta quando a effetti di grandi proporzioni in una direzione (esempio: effetto benefico) si accompagnano effetti importanti nella direzione opposta (esempio: rischio elevato di effetti avversi); in tal caso è probabile che si arrivi a formulare raccomandazioni “deboli” (a favore o contro, a seconda dei casi);
- **precisione della stima dell'effetto**: maggiore è la precisione nella stima dell'effetto, maggiore è la possibilità di formulare una raccomandazione “forte”, sia a favore sia contro l’uso dello specifico intervento valutato.

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

Risorse richieste

I panellisti dovrebbero comprendere che l'analisi economica non riguarda solo la stima dei costi o il risparmio atteso degli interventi o dei servizi raccomandati, ma anche la valutazione di tali costi in relazione ai benefici (inclusa la qualità della vita) e ai danni derivanti dall'adozione di interventi/servizi alternativi (costo-efficacia).

In generale, la valutazione costo-efficacia di una raccomandazione è ancora più importante per quegli interventi che hanno un elevato costo di implementazione. Pertanto, in questi casi, il Panel può richiedere prove più robuste sull'efficacia e la costo-efficacia delle raccomandazioni che hanno un impatto sostanziale sulle risorse. Le incertezze devono essere compensate da argomenti convincenti a favore della raccomandazione.

Conclusioni sulla forza e sulla direzione delle raccomandazioni

Sulla base dei giudizi espressi sui suddetti criteri, il Panel trae delle conclusioni sulla forza e sulla direzione delle raccomandazioni.

Il metodo GRADE prevede di esprimere la **forza delle raccomandazioni** individuando 4 categorie mutuamente esclusive: “**forte**” e “**debole**” o “**condizionata**”

a favore (positiva) o contro (negativa) l'uso di uno specifico intervento. La forza della raccomandazione riflette

la misura in cui si ritiene che, nella popolazione target del quesito clinico, i benefici derivanti dall'adozione della raccomandazione superino gli effetti indesiderabili (o viceversa per raccomandazioni negative).

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

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

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

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

Al termine del processo descritto, si arriva alla **formulazione di raccomandazioni “forti” e “condizionate”** (a **favore** o **contro**), per le quali si è concordato di usare espressioni standard quali:

- **Si raccomanda di utilizzare (raccomandazione “a favore forte”)**
- **Si suggerisce di utilizzare (raccomandazione “a favore condizionata”)**
- **Si suggerisce di non utilizzare (raccomandazione “contro condizionata”)**
- **Si raccomanda di non utilizzare (raccomandazione “contro forte”).**

Infine, **il Panel formula le raccomandazioni in modo conciso, chiaro e operativo e fornisce la giustificazione per ogni raccomandazione.** Le raccomandazioni includono anche rilevanti considerazioni sui sottogruppi di popolazione, sull'implementazione, sugli indicatori di monitoraggio e valutazione e sulle priorità per la ricerca.

Situazioni paradigmatiche in cui è possibile formulare raccomandazioni forti in presenza di prove di qualità bassa o molto bassa

Generalmente, i Panel di esperti vanno scoraggiati dal formulare raccomandazioni forti per un outcome critico in presenza di prove di qualità bassa o molto bassa. Alcuni autori (Andrews JC *et al*, 2013) hanno identificato 5 situazioni paradigmatiche nelle quali è possibile formulare raccomandazioni forti nonostante vi sia un grado di fiducia nelle stime degli effetti basso o molto basso (Tabella 8).

Tabella 8 – Situazioni paradigmatiche in cui è possibile formulare raccomandazioni forti in presenza di prove di qualità bassa o molto bassa (Tradotta da: Andrews JC *et al*, 2013)

Situazioni	Esempio
1 Evidenze di bassa qualità suggeriscono dei benefici in situazioni a rischio per la vita (le evidenze che riguardano i danni possono essere di qualità bassa o alta).	Plasma fresco congelato o vitamina K in un paziente in terapia con warfarin con INR alto e sanguinamento intracranico. Solo evidenze di bassa qualità mostrano dei benefici nel limitare la portata del sanguinamento.
2 Evidenze di bassa qualità suggeriscono dei benefici mentre evidenze di alta qualità suggeriscono danni o costi molto alti.	TC/RMN testa-piedi per lo screening del cancro. Evidenze di bassa qualità di beneficio della diagnosi precoce ed evidenze di alta qualità di possibili danni e/o alti costi (raccomandazione forte contro questa strategia).
3 Evidenze di bassa qualità suggeriscono la sovrapponibilità tra due strategie alternative, mentre evidenze di alta qualità mostrano minori danni se si utilizza una delle due.	Eradicazione dell' <i>Helicobacter pylori</i> in pazienti con stadio precoce di linfoma gastrico MALT positivo all' <i>H. pylori</i> . Evidenze di bassa qualità suggeriscono che all'inizio l'eradicazione dell' <i>H. pylori</i> determini tassi di risposta completa sovrapponibili alle opzioni alternative della radioterapia o della gastrectomia; evidenze di alta qualità suggeriscono minori danni/morbosità.
4 Evidenze di alta qualità suggeriscono la sovrapponibilità tra due opzioni alternative, mentre evidenze di bassa qualità suggeriscono dei danni per una delle alternative.	Ipertensione nelle donne in gravidanza/che pianificano una gravidanza. Raccomandazioni forti a favore dell'uso del labetalolo e della nifedipina e raccomandazioni forti contro l'uso degli ACE inibitori e dei bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) – per tutti gli agenti ci sono evidenze di alta qualità per gli esiti desiderabili, mentre vi sono evidenze di bassa qualità di effetti avversi importanti con gli ACE inibitori e ARB.
5 Evidenze di alta qualità suggeriscono dei benefici modesti mentre evidenze di qualità bassa/molto bassa suggeriscono la possibilità di danni catastrofici.	Testosterone nei maschi con cancro della prostata o a rischio di svilupparlo. Vi sono evidenze di alta qualità che il trattamento con testosterone in maschi con deficienza ormonale sintomatica produca modesti benefici nel migliorare la densità ossea e la forza muscolare. Evidenze di bassa qualità suggeriscono danni nei pazienti con cancro della prostata o a rischio di svilupparlo.

Abbreviazioni: INR, international normalized ratio; TC, computed tomography; RMN, risonanza magnetica nucleare; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue.

5. Schemi di PDTA e indicatori di audit

Responsabilità: Developer, Panel

Le LG ISS devono essere comprensive di schemi di PDTA e di indicatori di audit.

Il **percorso diagnostico-terapeutico assistenziale** (PDTA), è una sequenza predefinita, articolata e coordinata di prestazioni erogate a livello ambulatoriale e/o di ricovero e/o territoriale, che prevede la partecipazione integrata di diversi specialisti e professionisti (oltre al paziente stesso), a livello ospedaliero e/o territoriale, al fine di realizzare la diagnosi e la terapia più adeguate per una specifica situazione patologica. (Ministero della salute - Piano Nazionale per il Governo delle Liste d'Attesa 2012-2014).

Conosciuto anche come percorso assistenziale, percorso (o profilo) di cura, percorso diagnostico-terapeutico, il PDTA costituisce lo strumento finalizzato all'implementazione delle LG e risulta dall'integrazione di due componenti: le raccomandazioni cliniche della LG di riferimento e gli elementi di contesto locale in grado di condizionarne l'applicazione. (Cartabellotta, 2008). *Per queste ragioni gli schemi di PDTA allegati alla LG non possono avere elementi dettagliati inerenti le singole realtà ma contenere, se possibile, elementi di indirizzo generali.*

Lo schema di PDTA da allegare alla LG deve indicare:

- i processi assistenziali e le relative procedure
- le risorse strutturali, tecnologiche, organizzative e professionali.

Il **processo assistenziale** rappresenta l'unità elementare del PDTA, costituito da diversi processi assistenziali che, in relazione al numero di strutture e professionisti coinvolti, possono essere molto semplici o estremamente complessi.

Una **procedura** definisce la sequenza di azioni tecnico-operative eseguite dal professionista e rappresenta l'unità elementare del processo assistenziale, nel quale vengono erogate un numero variabile di procedure. In un PDTA le procedure possono essere molto semplici (es. radiografia del torace) o particolarmente complesse (es. biopsia chirurgica).

Per ciascuna fase del processo assistenziale, un PDTA deve definire:

- i professionisti responsabili;
- i diversi setting in cui viene erogato;

- le tempistiche cliniche e organizzative;
- la descrizione delle procedure operative.

Nel Box 5 è riportato un esempio di PDTA.

Box 5. Esempio di PDTA

IN: sospetto radiologico di neoplasia polmonare

OUT: definizione del piano terapeutico

Fasi del processo e relative procedure

1. Identificazione paziente

- 1.1. Rx torace
- 1.2. Invio del paziente per la presa in carico

2. Valutazione iniziale

- 2.1. Presa in carico
- 2.2. Valutazione clinica
- 2.3. Piano diagnostico iniziale
- 2.4. Informazioni ai pazienti

3. Diagnosi

- 3.1. Esami bioumorali
- 3.2. TC torace, addome superiore, cerebrale
- 3.3. Broncoscopia diagnostica con prelievi
- 3.4. Citologia escreato
- 3.5. Agoaspirazione con ago sottile (FNAB)
- 3.6. Esame istologico
- 3.7. Biopsia chirurgica

4. Stadiazione Non-Small Cell Lung Cancer

- 4.1. TC Torace
- 4.2. RMN
- 4.3. Scintigrafia ossea
- 4.4. TC cerebrale
- 4.5. Prove di funzionalità respiratoria
- 4.6. PET o TC-PET
- 4.7. Biopsia linfonodi

5. Stadiazione Small Cell Lung Cancer

- 5.1. TC total body
- 5.2. Scintigrafia ossea

6. Piano terapeutico provvisorio

- 6.1. Discussione collegiale

7. Piano terapeutico definitivo

- 7.1. Invio del paziente alla UO di riferimento

(Fonte: Cartabellotta, 2008)

Nell'ambito della progettazione e analisi dei PDTA, gli **indicatori di audit** rappresentano uno degli strumenti per verificare in modo sintetico la specifica applicazione del percorso e gli scostamenti tra il percorso di riferimento e quello effettivamente attuato nell'organizzazione. In tal senso la definizione e applicazione degli indicatori nei percorsi rappresenta senza dubbio uno degli elementi maggiormente qualificanti, ma anche più critici. (Aress - Piemonte, 2007).

Un modello concettuale cui fare riferimento per la costruzione di un sistema di valutazione dei PDTA può essere quello dell'approccio struttura/processo/esito e costi sostenuti per l'applicazione del percorso. Nello specifico occorre definire:

- **Indicatori di struttura:**

- requisiti *strutturali* (n. locali adeguati), *tecnologici* (attrezzature, materiali, presidi), *organizzativi* (standard di personale, turni, orari di disponibilità, professionalità) e *professionali* (livelli di formazione e competenze) delle strutture sanitarie.

- **Indicatori di processo:**

- misurano l'appropriatezza del processo assistenziale in relazione alla best practice (ad esempio, indicatore = percentuale di pazienti con infarto acuto del miocardio che hanno ricevuto la somministrazione precoce dell'aspirina – target accettabile = 90%);
- non fornendo informazioni sui risultati dell'assistenza (esiti), gli indicatori di processo vengono definiti sostitutivi, perché solo potenzialmente in grado di prevedere un miglioramento degli esiti assistenziali. Tale predittività – definita robustezza – è strettamente correlata alla forza della raccomandazione clinica su cui viene costruito l'indicatore. Le raccomandazioni forti generano indicatori molto robusti; quelle deboli indicatori poco robusti che, in genere, non è opportuno monitorare, tranne se strettamente correlati a ottimizzazione delle risorse e/o ad aspetti organizzativi.

- **Indicatori di esito:**

- documentano una modifica di esiti assistenziali: *clinici* (mortalità, morbilità), *economici* (costi diretti e indiretti) e *umanistici* (qualità di vita, soddisfazione dell'utente).

Tralasciando gli indicatori di struttura, normalmente riferiti ai programmi di accreditamento più che alla verifica dell'implementazione delle LG, un set opportuno di indicatori va scelto tra gli indicatori di processo e di esito.

6. Validazione della bozza della LG e risposta ai commenti degli stakeholder

Responsabilità: Developer, Panel e QA team

La consultazione con gli stakeholder registrati è parte integrante del processo di sviluppo di una LG e i loro commenti sono fondamentali per i processi di *quality-assurance* e di *peer-review*. Le date e gli orari delle consultazioni con gli stakeholder sono comunicati attraverso la pagina della piattaforma web dell'SNLG (<https://piattaformasnlg.iss.it>) dedicata alla LG.

6.1 La consultazione con gli stakeholder

Commenti alla bozza della LG

La bozza della LG è caricata sulla piattaforma web dell'SNLG per la consultazione con gli stakeholder che si sono registrati e che vengono invitati a esprimere dei commenti entro i tempi stabiliti.

In questa fase, le raccomandazioni sono rese pubbliche insieme alle evidenze scientifiche valutate dall'ERT e ai giudizi sui criteri dell'EtD, incluse informazioni che nell'EtD potrebbero non essere presenti (e.g. Forest Plots, Evidence Profiles, lista completa delle referenze).

Rispondendo a un questionario sulla piattaforma dell'SNLG, per ciascuna raccomandazione, gli stakeholder potranno esprimere la loro opinione su diversi fattori, tra cui:

- la chiarezza della raccomandazione rispetto a ciascun elemento del PIC;
- la possibilità di documentare e misurare l'adesione alla raccomandazione;
- la concordanza rispetto al grading della forza della raccomandazione;
- la concordanza rispetto al rating della qualità delle prove;
- il valore informativo delle osservazioni aggiuntive rispetto all'implementazione della raccomandazione.

Il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possono aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

Nel Box 6 è riportato un esempio di questionario per sollecitare le opinioni degli stakeholder sulle raccomandazioni, strutturato in affermazioni verso cui indicare il proprio grado di accordo/disaccordo utilizzando una scala Libertà da 1 a 5.

Box 6. Esempio di questionario per sollecitare le opinioni degli stakeholder sulle raccomandazioni.

Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 o 5 affermazioni.

Ogni stakeholder è chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 5 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in completo disaccordo", (2) "in disaccordo", (3) "incerto", (4) "d'accordo", (5) "completamente d'accordo".

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.
4. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.
5. Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).

La fase di consultazione dura in media 4 settimane, 2 se si tratta di aggiornamenti parziali o di LG riferite ad ambiti molto circoscritti (ad esempio, LG su sistemi e processi correlati all'utilizzo dei farmaci in diversi contesti assistenziali).

Il CNEC non può accettare:

- più di un set di commenti per ciascuna organizzazione di stakeholder registrato;
- commenti non presentati correttamente nel formato richiesto;
- commenti che contengono allegati come articoli di ricerca, lettere o opuscoli.

In questi casi, il CNEC inviterà lo stakeholder a sottoporre nuovamente un singolo set di commenti entro la deadline definita. Il CNEC non accetta alcun commento pervenuto dopo la deadline stabilita per la fine della consultazione.

Al momento della registrazione e nella fase di consultazione del draft scope e della bozza di LG, gli stakeholder sono invitati a dichiarare ogni eventuale legame, diretto o indiretto (compreso eventuali finanziamenti recenti o pregressi) della loro organizzazione con il settore commerciale relativo a prodotti o servizi rilevanti per l'argomento della LG e con l'industria (industria del tabacco, industrie farmaceutiche, ecc.). Le dichiarazioni saranno incluse nella pubblicazione delle risposte alla consultazione.

Fieldwork con i professionisti sanitari e consultazione mirata con gli utenti dei servizi

Quando la bozza di LG sottoposta alla consultazione degli stakeholder riguarda un'area nuova, complessa e sensibile, il Developer può proporre al CTS di testarne anche la fattibilità sul campo con gli operatori sanitari e con gli utenti e, quando appropriato su familiari e caregiver. Questo può avvenire nelle seguenti situazioni:

- l'oggetto della LG riguarda aree nuove e sensibili

- le evidenze sul punto di vista degli utenti sono scarse o del tutto assenti
- i destinatari a cui è indirizzata la LG non partecipano ai processi decisionali e alle consultazioni sulla LG (per esempio, i bambini).

Il Developer dovrebbe elaborare una proposta in cui illustra le ragioni per cui ha scelto di condurre il fieldwork o la consultazione mirata, descrive i metodi e i costi previsti. La proposta viene discussa e deliberata dal CTS.

Il Fieldwork e la consultazione mirata in genere si svolgono contemporaneamente alla consultazione sulla bozza della LG, ma talvolta si può scegliere di validare con gli utenti solo la bozza di alcune raccomandazioni selezionate.

Il Panel valuta i risultati di ogni fieldwork o consultazione mirata per finalizzare e prioritizzare le raccomandazioni dopo la consultazione, rendendole anche più specifiche rispetto al target di operatori a cui sono destinate.

6.2 Risposta ai commenti degli stakeholder

Dopo la consultazione, il Panel confronta, analizza e discute i commenti ricevuti dagli stakeholder, propone eventuali modifiche e concorda la formulazione finale delle raccomandazioni.

Il Panel valuterà tutti i contributi ricevuti dagli stakeholder. Generalmente, non sono fornite risposte ai singoli contributi; sul sito dell'SNLG-ISS sarà pubblicato un documento che riporterà le eventuali modifiche alle raccomandazioni apportate dal panel come esito della consultazione.

Questa sezione descrive le modalità adottate dal Developer in risposta ai commenti ricevuti durante la consultazione.

Nel rispondere ai commenti degli stakeholder il Developer deve prendere in considerazione i seguenti punti:

- il Panel deve valutare se, a seguito della consultazione, si renda necessario apportare delle modifiche alla bozza della LG; ogni eventuale modifica deve essere condivisa da tutti i membri del Panel prima della pubblicazione;
- nella risposta ai commenti occorre riportare in modo chiaro le modifiche che sono state apportate come esito della consultazione;
- il Developer dovrebbe tracciare il percorso di verifica di ogni modifica apportata alla LG.

Due settimane prima della pubblicazione la LG viene inviata agli stakeholder registrati

che hanno partecipato alla consultazione.

I commenti ricevuti dopo la deadline stabilita non vengono presi in considerazione e non ricevono alcun riscontro.

6.3 Quando può essere necessaria un'altra consultazione

Il CNEC può valutare la possibilità di un'altra consultazione se:

- i dati o le informazioni che potrebbero modificare significativamente la LG sono stati omessi nella prima bozza, o
- l'evidenza non è stata correttamente interpretata nella prima bozza con importanti ripercussioni sul significato delle raccomandazioni.

La decisione di effettuare la consultazione spetta al QA team.

7. Revisione della LG da parte di referee esterni indipendenti

Responsabilità: Referee esterni, CTS, QA team

Prima della firma del Direttore del CNEC e della pubblicazione, la LG viene sottoposta alla valutazione di tre referee esterni indipendenti. Questi ultimi sono professionisti sanitari, accademici o persone scelte in base alla loro esperienza specifica sul tema oggetto della LG o come metodologi.

I referee esterni devono compilare e firmare il modulo sulla dichiarazione dei conflitti di interesse (**Appendice 5**).

La revisione riguarderà sia i contenuti della LG sia il percorso metodologico seguito, dallo scoping alla formulazione delle raccomandazioni. In particolare, i referee hanno il compito di:

- revisionare il draft delle raccomandazioni e restituire le osservazioni al Panel per integrazioni (*content assessment*);
- valutare la qualità del reporting (con AGREE reporting checklist) e la correttezza della metodologia seguita (con AGREE II).

Il documento finale della LG deve riportare i nominativi e le affiliazioni dei referee e una sintesi del processo di revisione.

8. Finalizzazione, pubblicazione e disseminazione della LG

Responsabilità: Developer, Direttore CNEC, QA team e Ufficio stampa ISS

Questo capitolo descrive i processi di quality assurance e rilascio della versione finale della LG dopo la consultazione con gli stakeholder, la pubblicazione, il lancio e la pubblicizzazione della LG.

8.1 Finalizzazione della LG

La versione della LG modificata dal Developer alla luce delle osservazioni/commenti degli stakeholder viene riesaminata dal QA team del CNEC, che ha il compito di verificare se le modifiche apportate sono appropriate. Possono essere necessarie altre modifiche alla LG e spetta al Developer mantenere un percorso di verifica di tutte le modifiche.

8.2 Firma della versione finale della LG

Il Direttore del CNEC, sentiti il QA team e il CTS, valuta e firma per approvazione la versione finale della LG.

Per la valutazione della LG ai fini della pubblicazione, il Direttore del CNEC rivede un report preparato dal QA team, che fornisce dettagli sui vari aspetti della LG, in particolare se la stessa:

- affronta tutti i problemi identificati nello *scope*;
- è coerente con le evidenze riportate;
- è stata sviluppata seguendo i processi e i metodi stabiliti;
- è stata sviluppata tenendo in debito conto la necessità di eliminare la discriminazione e di promuovere la pari opportunità;
- è chiara e coerente;
- segue il template concordato.

Se il Direttore del CNEC dovesse identificare dei problemi rilevanti nella LG potrebbe rendersi necessaria una nuova riunione del Panel per affrontarli e proporre delle soluzioni.

8.3 Rilascio agli stakeholder di una copia non ufficiale della LG

Due settimane prima della pubblicazione della LG, agli stakeholder registrati che hanno commentato la bozza e accettato le condizioni di riservatezza viene inviata copia della versione finale della LG, insieme alle risposte ai commenti della fase di

consultazione. Queste informazioni sono riservate fino alla pubblicazione della LG e ciò consente agli stakeholder di evidenziare, e al CNEC di correggere, qualsiasi errore sostanziale prima della pubblicazione. Il CNEC deve essere informato di eventuali errori sostanziali almeno una settimana prima della pubblicazione della LG.

8.4 Pubblicazione

Sul sito web dell'SNLG (<https://snlg.iss.it>) sono pubblicati: la LG, il percorso che è stato seguito, i messaggi chiave per gli utenti (pubblico) e altri strumenti di supporto (versione pocket per gli utenti e versione per i cittadini).

8.5 Disseminazione della LG

Il Developer e il Panel di esperti collaborano con l'Ufficio Stampa dell'ISS per diffondere e promuovere la LG al momento della pubblicazione e anche in seguito. È utile discutere dei vari aspetti che riguardano la pubblicizzazione della LG già in una fase iniziale dello sviluppo della stessa. Con il supporto del Developer e del Panel, l'Ufficio Stampa dell'ISS individua le modalità più appropriate per raggiungere i destinatari della LG, che includono gli utilizzatori dei servizi/caregiver, il pubblico, i professionisti sanitari e i provider.

Il CNEC può utilizzare diversi metodi per sensibilizzare i destinatari sull'importanza della LG, come ad esempio:

- informare gli stakeholder registrati dell'avvenuta pubblicazione;
- pubblicizzare la LG attraverso newsletter e avvisi;
- rilasciare un comunicato stampa, organizzare una conferenza stampa, pubblicare articoli sul sito web dell'SNLG, utilizzare i social media;
- usare le app di GRADEpro (*Interactive Decision Aids, iDeAs, Database of evidence profiles*, dbep.gradeapro.org).

I membri del Panel, in particolare i membri laici, possono essere d'aiuto in questa fase suggerendo dei metodi alternativi. Ogni LG ha le sue peculiarità e le attività di sensibilizzazione variano a seconda del tipo e del contenuto della LG.

Lancio della LG

Se si prevede un forte interesse da parte dei media, prima della pubblicazione della LG, il CNEC, attraverso l'Ufficio Stampa dell'Istituto, può organizzare una conferenza stampa finalizzata a uno scambio di informazioni strutturato, durante il quale tutti gli aspetti potenzialmente controversi possono essere spiegati e contestualizzati. Può,

inoltre, fornire ai giornalisti l'opportunità di intervistare le persone coinvolte nello sviluppo della LG e altri interlocutori, ivi comprese le persone con esperienze dirette legate alla LG, rappresentanti di enti di beneficenza e stakeholder.

Oltre alla conferenza stampa, l'Ufficio Stampa dell'ISS può intervistare i panellisti prima del lancio della LG. Per illustrare e spiegare le raccomandazioni della LG il CNEC può utilizzare casi di studio o esperti, che possono contribuire a contestualizzare la LG, spiegando il razionale alla base dello sviluppo della LG e se e dove raccomandazioni simili sono già state implementate e con quali risultati.

Le informazioni sono fornite ai media in via confidenziale con il divieto di divulgazione fino alla data di lancio della LG.

I membri del Panel devono informare il CNEC di eventuali richieste da parte della stampa ricevute prima del lancio della LG.

I panellisti, dopo averlo comunicato al CNEC e averne ottenuto l'autorizzazione, possono anche organizzare eventi informativi distinti destinati a operatori sanitari, provider, pazienti e cittadini.

8.6 Comunicazione: versione per i pazienti

Poiché molte delle raccomandazioni contenute nelle LG influiranno direttamente sui trattamenti e sulle cure che i pazienti riceveranno, è molto importante produrre dei materiali sulle LG destinati ad essere usati dai pazienti e dai cittadini per fare delle scelte informate.

I materiali per i pazienti e i cittadini derivanti dalle LG, le cosiddette "versioni per i pazienti", sono documenti che "traducono" le raccomandazioni delle LG e le loro motivazioni, originalmente prodotte per i professionisti sanitari, in una forma più facilmente comprensibile e utilizzabile dai pazienti e dai cittadini. Non si tratta, tuttavia, solo di un problema di "linguaggio" poiché implica anche una selezione delle raccomandazioni da presentare, la scelta delle modalità di presentazione della forza delle raccomandazioni e del livello di incertezza delle evidenze, così come una selezione delle modalità di presentazione delle opzioni varie di cura.

La "versione per i pazienti" dovrebbe essere sviluppata alla fine del processo di sviluppo della LG una volta che le raccomandazioni e le loro motivazioni sono confermate, e preferibilmente dovrebbe essere redatta da un sottogruppo del gruppo di produzione delle LG e con la partecipazione degli stessi pazienti e destinatari della LG per garantire la rilevanza delle informazioni contenute rispetto ai loro bisogni informativi e per promuoverne la leggibilità.

9. Aggiornamento della LG

Responsabilità: CTS, Panel e GdL

Una LG ha una validità di 3 anni dalla data di pubblicazione, al termine dei quali, il gruppo di produzione dovrebbe effettuare una revisione sistematica della letteratura per verificare la disponibilità di nuove evidenze che possano influenzare la forza e la direzione delle raccomandazioni.

In assenza di tale verifica, la LG non sarà più considerata valida.

Se nell'arco dei 3 anni dovessero rendersi disponibili nuove evidenze che modificano la forza e/o la direzione anche di una sola raccomandazione, è necessario procedere con un aggiornamento della stessa.

Ogni LG deve prevedere una descrizione della strategia da utilizzare per aggiornare le raccomandazioni.

Se si rende necessario un **aggiornamento completo** della LG:

- si definisce un nuovo *scope*, seguendo il processo descritto nel Capitolo 3, o
- si utilizza lo *scope* già pubblicato e si informano gli stakeholder registrati.

Il reclutamento dei membri del Panel segue il processo usuale già descritto nella sezione 2.3.1.

Il Developer informa i panellisti che hanno partecipato alla produzione della LG pubblicata che si sta per costituire un nuovo Panel per l'aggiornamento della stessa.

Se si rende necessario un **aggiornamento parziale** della LG:

- si definisce un nuovo *scope*, seguendo il processo descritto nel Capitolo 3, o
- si utilizza parte dello *scope* già pubblicato e si informano gli stakeholder registrati.

In entrambi i casi, lo *scope* deve indicare chiaramente quali sezioni della LG devono essere aggiornate e quali no, incluse quelle che devono essere eliminate (ad esempio, perché già trattate in altre LG).

L'aggiornamento parziale di una LG mantenendo lo *scope* di una LG già pubblicata, utilizza anche i quesiti e i protocolli di revisione della stessa. Tuttavia, se questi ultimi non sono disponibili, necessitano di essere perfezionati o i contenuti della LG sono ambigui, il Developer può richiedere consiglio ai panellisti esperti dell'argomento prima di iniziare la revisione delle evidenze.

Anche per le revisioni parziali delle LG valgono gli stessi principi di trasparenza del

processo e rigore metodologico adottati per le nuove LG.

Nell'aggiornamento delle LG, sia completo sia parziale, si utilizzano gli stessi processi e metodi adottati per la produzione di una nuova LG. Il Developer deve mantenere traccia della documentazione prodotta per attività di audit.

Se non si rende necessario **nessun aggiornamento**, nella LG si specifica che la revisione della letteratura non ha evidenziato modifiche da apportare alle raccomandazioni.

Come presentare le LG aggiornate

Una LG totalmente aggiornata sostituisce una linea guida esistente e presenta un nuovo set di raccomandazioni, una nuova sintesi delle evidenze e nuove sezioni riguardanti il processo di discussione delle evidenze all'interno del Panel. Con la pubblicazione della LG aggiornata, la vecchia LG viene rimossa dal sito web dell'SNLG (<https://snlg.iss.it>). Nel presentare una LG parzialmente aggiornata, occorre assicurare che vi sia un'unica pubblicazione che include l'informazione aggiornata e le parti rilevanti della versione precedente in modo da consentire al lettore di riconoscere facilmente gli aggiornamenti.

La restante parte di questa sezione tratta i principi generali che devono essere seguiti nell'aggiornamento parziale di una LG.

Preparare un aggiornamento parziale da sottoporre a consultazione con gli stakeholder

Prima della consultazione, il Developer dovrebbe verificare che:

- tutte le sezioni della LG siano state aggiornate come concordato;
- le parti aggiornate siano facilmente riconoscibili (quale testo è stato sostituito e quali sezioni sono aperte per i commenti durante la consultazione);
- le raccomandazioni derivate da sezioni in cui le evidenze non sono state riconsiderate siano state controllate per determinare la necessità di eventuali modifiche (ad esempio, se il farmaco non è più disponibile);
- sia presente un elenco delle modifiche apportate alle raccomandazioni;
- tutte le raccomandazioni (nuove, aggiornate e immutate) siano state valutate in relazione al principio delle pari opportunità di tutti gli individui nell'accessibilità agli interventi raccomandati.

Preparare una versione finale di una LG parzialmente aggiornata

Il Developer dovrebbe verificare quanto segue:

- nella LG siano chiaramente riconoscibili le sezioni aggiornate e se le raccomandazioni;
- il riassunto delle modifiche apportate alle raccomandazioni sia in linea con le raccomandazioni finali.

Modifiche successive alla pubblicazione

Nel corso dello sviluppo di una LG si adottano tutte misure possibili per garantire che gli errori nella raccolta, nella sintesi, nell'interpretazione o nella presentazione delle evidenze siano evitati per quanto possibile. Tuttavia, in rare occasioni si possono riscontrare errori dopo la pubblicazione della LG. Vi possono anche essere occasioni in cui si chiedono dei chiarimenti e, se sono giustificati, possono essere apportate modifiche in risposta alle richieste. Gli errori non sempre garantiscono modifiche alla LG, nel qual caso saranno presi in considerazione quando la LG sarà aggiornata. Se si riscontra un errore, vengono utilizzati i criteri e il processo seguenti per decidere se le modifiche sono necessarie.

Criteri e processi per effettuare delle modifiche alla LG dopo la pubblicazione

Correzioni e modifiche a una LG già pubblicata sono effettuate se un errore:

- mette a rischio la salute dei pazienti, o condiziona negativamente l'erogazione dei servizi sanitari, o
- danneggia la reputazione dell'Istituto Superiore di Sanità
- influenza in modo significativo il significato di una raccomandazione.

Nel caso in cui un individuo o un'organizzazione faccia richiesta di chiarimenti o segnali un errore in una LG già pubblicata, il CNEC risponde per iscritto spiegando le decisioni e le azioni intraprese.

Alcune volte è necessario eliminare le raccomandazioni perché un farmaco è stato rimosso dal mercato o alcune raccomandazioni sono state aggiornate o sostituite da raccomandazioni in altre LG.

In base alla natura e al significato delle modifiche effettuate e al tempo intercorso dalla pubblicazione della LG, può essere data notifica agli stakeholder.

Manutenzione ordinaria

Le modifiche di manutenzione ordinaria possono essere effettuate anche dopo la pubblicazione di una LG. Queste includono modifiche minori, come l'aggiornamento o la correzione di link obsoleti o l'aggiornamento della formattazione del testo in linea con le modifiche apportate al template.

10. Lista delle appendici

Appendice 1 – Attività e soggetti coinvolti nella produzione di una LG.....	pag. 65
Appendice 2 – Checklist del GIN per la realizzazione di LG affidabili.....	pag. 66
Appendice 3 – Guida per l'orientamento dei partecipanti al gruppo di produzione di una LG.....	pag. 78
Appendice 4 – Checklist per i chair del Panel di una LG.....	pag. 80
Appendice 5 – Modulo per la dichiarazione dei conflitti d'interesse.....	pag. 84
Appendice 6 – Guida per il raggiungimento del consenso nel contesto delle LG sviluppate con metodologia GRADE	pag. 88
Appendice 7 – Schemi per la proposta dell'oggetto di una LG e dello <i>scope</i>	pag. 90
Appendice 8 – Fattori che influenzano il livello di qualità delle prove.....	pag. 92
Appendice 9 – Esempio di tabella delle evidenze compilata per tutti gli outcome prodotta con GRADEpro.....	pag. 96
Appendice 10 – Checklist metodologica per il controllo di qualità delle valutazioni delle evidenze economiche.....	pag. 98
Appendice 11 – Esempio di applicazione del GRADE <i>EtD framework</i>	pag. 101

Bibliografia

Alonso-Coello P *et al.* GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* 2016 a;353:i2016; doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i2016a> (Published 28 June 2016).

Alonso-Coello P *et al.* GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016b; 353 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i2089> (Published 30 June 2016).

Andrews JC *et al.* GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation - determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of Clinical Epidemiology* 66 (2013) 726e735.

Aress - Piemonte 15 Raccomandazioni per la costruzione di PDTA e PIC nelle Aziende Sanitarie della Regione Piemonte, 2007.

Balshema H *et al.* GRADE-guidelines-3-Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology* 64 (2011) 401e406

Cartabellotta A. Linee guida, percorsi, processi, procedure, protocolli. Il caos regna sovrano: è tempo di mettere ordine! *GIMBEnews* 2008;1:4-5.

Copas JB & Shi JQ. A sensitivity analysis for publication bias in systematic reviews *Stat Methods Med Res.* 2001 Aug;10(4):251-65.

Developing NICE guidelines: the manual, NICE 2014; <https://www.nice.org.uk/process/pmg20>. (ultimo accesso: 30/1/2019)

Dear KBG & Begg CB. An Approach for Assessing Publication Bias Prior to Performing a Meta-Analysis. *Statist. Sci.* Volume 7, Number 2 (1992), 237-245.

DOSSIER. 172-2009. La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. Disponibile all'indirizzo: <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss172>; ultimo accesso: 30/1/2019.

Gordon HG *et al.* GRADE-guidelines-5-Rating the quality of evidencedpublication bias. *Journal of Clinical Epidemiology* 64 (2011a) 1277e1282

Gordon HG *et al.* GRADE-guidelines-6-Rating the quality of evidence imprecision (random error). *Journal of Clinical Epidemiology* 64 (2011b) 1283e1293

Gordon HG *et al.* GRADE-guidelines-7-Rating the quality of evidence inconsistency. *Journal of Clinical Epidemiology* 64 (2011c) 1294e1302

Gordon HG *et al.* GRADE-guidelines-8-Rating the quality of evidence indirectness. *Journal of Clinical Epidemiology* 64 (2011d) 1303e1310

Gordon HG *et al.* GRADE-guidelines-9-Rating up the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology* 64 (2011e) 1311e1316

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) <http://www.gradeworkinggroup.org>. (ultimo accesso: 30/1/2019)

GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations *BMJ* 2004; 328: 1490-4.

Guyatt GH *et al.* GRADE-guidelines-4-Rating-the-quality-of-evidence-study-limitations-risk-of-bias_2011_Journal-of-Clinical-Epidemiology. *Journal of Clinical Epidemiology* 64 (2011) 407e415

- Iannone P *et al.* Wrong guidelines: why and how often they occur *Evid Based Med.* 2017 Mar;22(1):1-3
- Institute of Medicine. Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice. Washington, DC: National Academies Press; 2009.
- Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: National Academies Press, 2011.
- Ministero della salute - Piano Nazionale per il Governo delle Liste d'Attesa 2012-2014.
- Morgano GP *et al.* GRADE Evidence to Decision (EtD) framework: un approccio sistematico e trasparente per prendere decisioni informate in ambito sanitario. 1: Introduzione. *Recenti Prog Med* 2017; 108: 402-424.
- Morgano GP *et al.* [Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise]. *Recenti Prog Med.* 2015 Jun;106(6):249-79. doi: 10.1701/1884.20552. Italian. PubMed PMID: 26076414.
- Parmelli E *et al.* GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for coverage decisions. *Int J Technol Assess Health Care.* 2017 Jan;33(2):176-182. doi: 10.1017/S0266462317000447. Epub 2017 Jun 28.
- Schünemann HJ *et al.* GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol.* 2017 Jan;81:101-110. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.09.009. Epub 2016 Oct.
- Schünemann HJ *et al.* GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol.* 2016a Aug;76:89-98. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.01.032. Epub 2016 Feb 27.
- Schünemann HJ *et al.* Disclosure e gestione dei conflitti di interesse nelle linee guida: i principi del Guidelines International Network. *Evidence* 2016b;8(3): e1000136 doi: 10.4470/E1000136

APPENDICE 1 – Attività, soggetti coinvolti e tempi richiesti per la produzione o aggiornamento di una LG ISS

Fasi e tempi	Attività	Responsabile
Fase preparatoria (4 mesi)	Proposta del progetto di sviluppo/aggiornamento della LG comprensivo di budget	Centro-Dip. ISS
	Formazione del CTS (direttore CNEC e rappresentante del Centro/Dip. proponente) e identificazione della segreteria tecnico-organizzativa	CNEC/Centro-Dip. ISS
	Designazione Chair e Co-chair metodologico e selezione e reclutamento degli altri membri del Panel di esperti	CTS e QA team
	Designazione del Developer, selezione e reclutamento dei membri dell'ERT (con identificazione di un responsabile), del team per la valutazione economica, dell'eticista e del documentalista	CTS e QA team
	Formazione dei membri del Panel	CTS e QA team
Scoping (3 mesi)	Preparazione dello scope preliminare, inclusi i quesiti PICO	Developer, CTS e QA team
	Consultazione degli stakeholder sul draft scope	Developer, CTS e QA team
	Finalizzazione dello scope alla luce dei commenti degli stakeholder	Developer e QA team
Revisione sistematica e sintesi delle evidenze (8 mesi)	Finalizzazione dei quesiti PICO, individuazione di tutti gli outcome e valutazione della loro importanza rispetto all'intervento proposto	Panel e GdL
	Definizione della strategia di ricerca, interrogazione delle banche dati ed estrazione degli studi	GdL
	Selezione degli studi in base alla pertinenza di titoli e abstract; valutazione qualità metodologica e del rischio di bias degli studi selezionati	GdL
	Sintesi delle evidenze (costruzione degli evidence profile) secondo metodo GRADE	GdL
	Valutazione economica	GdL
Dalle evidenze alla produzione di raccomandazioni (6 mesi)	Applicazione del GRADE EtD framework	Panel, Developer
	Stesura bozza della LG, inclusi schemi PDTA e indicatori	Developer, Panel
	Consultazione degli stakeholder sulla bozza della LG	Developer, CTS e QA team
	Validazione della bozza della LG alla luce dei commenti degli stakeholder	Developer, Panel e QA team
Fase finale (3 mesi)	Revisione della bozza di LG validata	Referee esterni, CTS e QA team
	Finalizzazione e firma della LG per approvazione	Developer e Direttore CNEC
	Pubblicazione e disseminazione della LG	QA team e Ufficio stampa ISS

NB: I tempi previsti per le diverse fasi sono da considerarsi **indicativi** e dipendono dalla dimensione della LG e dalle risorse disponibili. In caso di aggiornamento o adattamento di LG esistenti i tempi si dimezzano.

Legenda

CNEC	Centro nazionale per l'eccellenza clinica, la qualità e la sicurezza delle cure	GdL	Gruppo di lavoro linea guida
CTS	Comitato tecnico-scientifico	LG	Linea guida
ERT	Evidence review team	QA	Quality assurance

APPENDICE 2 – Checklist per lo sviluppo di una linea-guida (Morgano *et al*, 2015)

Tabella 3. Checklist per lo sviluppo di una linea-guida.

La checklist è suddivisa in 18 macro-argomenti fondamentali nella stesura di una linea-guida; a ciascun argomento corrispondono le relative voci e i criteri da prendere in considerazione. Dal momento che gli argomenti e le singole voci non sono necessariamente sequenziali e molti sono connessi tra loro, gli utilizzatori della checklist dovrebbero conoscerli prima di applicarli. I brevi esempi inseriti per alcune voci servono esclusivamente per chiarimento e aiuto nella descrizione e non sono pensati come istruzioni esaustive su come realizzare i diversi passaggi. Le istruzioni e i suggerimenti per realizzare i passaggi possono essere trovati nei documenti citati come referenze e nei link che vengono suggeriti sulla versione online della checklist (<http://cebgrade.mcmaster.ca/guidecheck.html>).

Argomenti inerenti lo sviluppo di una linea-guida

1. Organizzazione, budget, pianificazione e formazione	10. Decidere quale evidenza includere e ricerca dell'evidenza
2. Definizione delle priorità	11. Riassumere l'evidenza e considerare le informazioni aggiuntive
3. Appartenenza al gruppo della linea-guida	12. Giudicare qualità, forza o certezza del corpo dell'evidenza
4. Stabilire i processi del gruppo della linea-guida	13. Sviluppare le raccomandazioni e determinare la loro forza
5. Identificare il pubblico target e selezione degli argomenti	14. Formulazione delle raccomandazioni e considerazioni sull'implementazione, sulla fattibilità e sull'equità
6. Partecipazione degli utenti e degli stakeholder	15. Peer review
7. Considerazioni sul conflitto di interessi	16. Diffusione e implementazione
8. Formulazione dei quesiti (PICO)	17. Valutazione e uso
9. Considerazioni circa l'importanza degli outcome e dell'intervento, dei valori, delle preferenze e delle utilità	18. Aggiornamento

Completato	Non applicabile	Passi di sviluppo della linea-guida	Fonte
1. Organizzazione, budget, pianificazione e formazione			
☐	☐	1. Stabilisce la struttura del gruppo di sviluppo della linea-guida e determina i ruoli, i compiti e le relazioni tra i vari gruppi che devono essere coinvolti (per es., il comitato di sorveglianza o i soggetti cui è demandata la scelta dell'argomento da trattare nella linea-guida e dell'appartenenza ai gruppi, gruppi di lavoro composti da esperti e metodologi per la sintesi dell'evidenza, una segreteria per fornire il supporto amministrativo, il panel della linea-guida per sviluppare le raccomandazioni, gli stakeholder e gli utenti per la consultazione). (<i>Vedere argomenti 3, 4 e 6</i>)	20, 32, 33, 37, 38, 41, 42, 45, 48, 52-54, 58, 64, 80
☐	☐	2. Effettuare una valutazione completa del processo di sviluppo della linea-guida proposta nel rispetto dei vincoli economici e di fattibilità riguardanti il gruppo di sviluppo (per es., disponibilità di risorse per completare il progetto, impegni previsti del panel della linea-guida e del personale).	20, 33, 34, 41, 43, 46, 48, 52-55, 57, 58, 63, 80
☐	☐	3. Ottenere l'approvazione organizzativa a procedere con il progetto della linea-guida.	2, 20, 34, 37, 38, 41, 43, 48, 52, 54, 55
☐	☐	4. Definire un budget per lo sviluppo della linea-guida, delineando i costi previsti per ogni fase (per es., remunerazione del gruppo di lavoro e del personale, esternalizzazione di alcune attività a organizzazioni esterne del gruppo di lavoro, spese di viaggio, spese di pubblicazione e di distribuzione).	3, 43, 47, 54, 63
☐	☐	5. Determinare se per i membri del panel della linea-guida sia prevista una forma di pagamento o rimborso o se il loro contributo sarà volontario.	3, 38, 57, 58
☐	☐	6. Ottenere o garantire un finanziamento per lo sviluppo della linea-guida, con particolare attenzione agli aspetti legati al conflitto di interessi. (<i>Vedere argomento 7</i>)	1, 20, 32, 52, 54, 55, 58, 81
☐	☐	7. Delineare e organizzare il supporto amministrativo necessario per facilitare il processo di sviluppo della linea-guida (per es., la segreteria per il gruppo di lavoro per ottenere le dichiarazioni di interessi, organizzare le riunioni del gruppo).	20, 32, 33, 43, 46, 48, 52, 54, 58, 80

segue

segue Tabella 3.

Completato	Non applicabile	Passi di sviluppo della linea-guida	Fonte
☐	☐	8. Pianificare e preparare la formazione e il supporto necessario per coloro che saranno coinvolti nel processo di sviluppo della linea-guida (per es., spiegazioni relative al conflitto di interessi o formazione per i membri del panel della linea-guida, sessioni di insegnamento per i pazienti da coinvolgere nel gruppo della linea-guida). (Vedere argomenti 4 e 6)	2, 3, 36, 45, 48, 50, 52-54, 62, 64, 80
☐	☐	9. Definire una tabella di marcia per il completamento della linea-guida e date di scadenza per il raggiungimento di traguardi nel processo di sviluppo della linea-guida.	20, 32-34, 37, 38, 43, 46, 48, 52, 54, 55, 63, 80
☐	☐	10. Determinare gli eventuali aspetti legali che possono essere rilevanti per la linea-guida (per es., politiche di rimborso dei farmaci orfani).	2, 3, 20, 43, 48, 52, 54, 55, 73, 86
☐	☐	11. Preparare un protocollo della linea-guida da completare prima dell'inizio del progetto con lo scopo di monitorare le fasi di sviluppo della linea-guida. Il protocollo deve contenere una descrizione di tutti gli obiettivi e gli scopi generali della linea-guida, i tempi previsti per il raggiungimento di ogni fase, l'assegnazione dei compiti, le metodologie proposte per tutte le fasi (per es., quelle trattate in questa checklist: il metodo per formare il gruppo della linea-guida, la selezione degli argomenti da trattare, i metodi di consenso, di consultazione, di ricerca e selezione delle prove).	1, 2, 23, 32, 33, 37, 38, 41, 43, 45, 48, 53, 54, 58, 62, 66, 82
2. Definizione delle priorità			
☐	☐	1. Decidere il processo per la definizione delle priorità in merito agli argomenti necessari per la linea-guida e nominare chi sarà responsabile della direzione del processo (per es., priorità stabilite dal comitato di vigilanza dell'organizzazione sponsorizzatrice, priorità indicate da ministeri della salute di governi o da società scientifiche).	7, 20, 32, 33, 37, 38, 41-43, 45, 47, 48, 52, 54, 57, 63, 79
☐	☐	2. Applicare un processo sistematico e trasparente con criteri specifici per proporre l'argomento della linea-guida durante la definizione delle priorità (per es., alta prevalenza e impatto di una malattia, mortalità e morbilità evitabili, costi elevati, patologie emergenti e nuove opzioni terapeutiche, cambiamenti nella pratica clinica, cambiamenti rapidi nell'evidenza scientifica).	7, 20, 32, 33, 37, 38, 41-43, 45, 47, 48, 52, 57, 58, 63, 79
☐	☐	3. Coinvolgere gli stakeholder appropriati nel processo di definizione delle priorità e di selezione dell'argomento della linea-guida (per es., medici, società scientifiche, contribuenti, policy-maker, popolazione). (Vedere argomento 6)	33, 37, 38, 42, 43, 45, 48, 52-54, 63, 64, 79
☐	☐	4. Decidere come includere le differenti prospettive relative all'importanza e alle risorse richieste per l'implementazione delle raccomandazioni della linea-guida (per es., pazienti, contribuenti, medici, programmi per la sanità pubblica). (Vedere argomento 11)	1, 23, 33, 38, 42, 43, 48, 55, 57, 58, 63, 86, 91
☐	☐	5. Cercare eventuali altre linee-guida aggiornate che trattino l'argomento proposto e valutarne la affidabilità (per es., AGREE II). Determinare se le linee-guida esistenti possono essere adattate o se deve essere sviluppata una linea-guida completamente nuova. (Vedere anche argomento 10)	20, 32, 33, 37, 38, 41-45, 48, 52, 54, 57, 58, 63, 91
☐	☐	6. Discutere l'esigenza o opportunità di collaborare con altre organizzazioni che sviluppino linee-guida per determinare se uno sforzo collaborativo possa essere utile nella stesura della linea-guida o di una parte di questa.	3, 11, 33, 37, 43, 47, 54
☐	☐	7. Svolgere un test di fattibilità per l'argomento proposto per la linea-guida con riferimento alle problematiche di sviluppo e agli ostacoli al cambiamento (per valutare, per es., la probabilità che la linea-guida possa migliorare i risultati in termini di salute, se l'implementazione delle raccomandazioni sanitarie è fattibile, se le risorse richieste sono disponibili).	1, 3, 9, 20, 23, 32, 33, 37, 41, 43, 45, 48, 52-55, 57, 58, 63, 86
☐	☐	8. Selezionare o fornire un metodo di consenso da utilizzare per accordarsi sulle priorità e sull'argomento selezionato per la linea-guida (per es., votazioni, metodo di Delphi). (Vedere argomento 4)	20, 37, 43, 48, 52, 63, 79
☐	☐	9. Documentare il processo di definizione delle priorità e selezione dell'argomento della linea-guida per garantire la trasparenza.	20, 37, 41, 43, 48, 52, 63, 79

segue

segue Tabella 3.

Completato	Non applicabile	Passi di sviluppo della linea-guida	Fonte
3. Appartenenza al gruppo della linea-guida			
☐	☐	1. Cercare di formare un gruppo di sviluppo della linea-guida che sia multidisciplinare, includendo persone appartenenti ai gruppi target della linea-guida, pazienti e chi di loro si prende cura, esperti dell'argomento, esperti di metodologie e di economia sanitaria (per es., i gruppo di lavoro, il panel della linea-guida). <i>(Vedere anche argomento 6)</i>	1-3, 5, 7, 20, 32, 37, 38, 41, 43-48, 52-55, 57, 58, 64, 78
☐	☐	2. Decidere i metodi per la selezione e il reclutamento dei membri del gruppo di sviluppo della linea-guida (diffusione dell'annuncio di selezione, selezione mediante colloqui, ecc.)	3, 5, 32, 37, 38, 41, 43, 47, 48, 52, 64, 80
☐	☐	3. Raggiungere un giusto bilanciamento di competenze e di rappresentanti nel panel della linea-guida (per es., esperti e medici di medicina generale nel gruppo target, simile distribuzione per quanto riguarda il genere e l'area geografica di residenza dei membri del panel), processo che potrebbe essere iterativo qualora sia necessario aggiungere altri membri, o nel caso venissero rivisti il gruppo target e gli argomenti trattati dalla linea-guida. <i>(Vedere argomento 5)</i>	1, 3, 5, 7, 20, 33, 37, 38, 43-45, 47, 48, 52-54, 58, 64, 80
☐	☐	4. Considerare la dimensione ottimale per il gruppo di sviluppo della linea-guida e, in particolare del panel della linea-guida (per es., un gruppo troppo piccolo potrebbe essere carente in esperienza, in competenze nei contenuti e larga rappresentatività, mentre un gruppo troppo numeroso potrebbe mancare in coesione ed effettiva interazione al suo interno).	2, 3, 5, 7, 20, 32, 37, 43, 45, 48, 52-54, 64, 80
☐	☐	5. Definire i ruoli dei membri del gruppo della linea-guida e i compiti dei quali ciascuno di loro sarà responsabile (per es., creazione di un gruppo di stesura, di un gruppo che rediga i verbali dei meeting e documenti le decisioni prese, che provveda alla consultazione dei metodi, che conduca la revisione sistematica e si occupi dell'evidenza, che fornisca il punto di vista dei pazienti, che fornisca il punto di vista dei medici specialisti).	3, 5, 7, 20, 32, 33, 37, 38, 43-46, 48, 52-54, 64, 80
☐	☐	6. Selezione del/i leader del gruppo, o presidente/i, esperto/i nella gestione del gruppo, mantenimento di dinamiche costruttive, identificazione e risoluzione di conflitti, che rimanga neutro e oggettivo e che abbia esperienza in metodologia e nei contenuti.	2, 3, 5, 7, 20, 32, 33, 37, 43-45, 47, 48, 52-54, 64, 80
☐	☐	7. Documentare il processo di selezione dei membri del gruppo e l'attribuzione di ruoli per garantire la trasparenza.	1, 2, 5, 33, 37, 43, 48, 52, 54, 55, 64, 80
4. Stabilire i processi del gruppo della linea-guida			
☐	☐	1. Stabilire come e con quale frequenza avranno luogo le comunicazioni tra i membri del panel della linea-guida e gli altri gruppi, chi sarà il responsabile nel prendere accordi tra i diversi membri e quando eventualmente modificare queste decisioni.	3, 5, 20, 32, 33, 37, 43, 48, 52, 53, 64, 80
☐	☐	2. Stabilire le aspettative del gruppo attraverso l'introduzione, la formazione e il supporto ai membri del gruppo di sviluppo della linea-guida (per es., creando condizioni ideali per le discussioni di gruppo e la condivisione delle decisioni).	2, 3, 7, 20, 32, 33, 45, 49, 52, 54, 57, 64, 80
☐	☐	3. Come parte della formazione del gruppo di sviluppo, assicurarsi che ciascun membro comprenda quali saranno i processi e i metodi proposti e ai quali dovranno attenersi (per es., i metodi di consenso che potrebbero essere utilizzati, le votazioni anonime o pubbliche, le metodiche di valutazione delle evidenze, i gruppi di discussione e la metodologia di confronto e lo scambio di idee).	3, 20, 32, 33, 45, 49, 52-54, 57, 64, 66, 80
☐	☐	4. L'obiettivo è di garantire ai membri del gruppo le condizioni ottimali per poter contribuire equamente alla discussione, attraverso la giusta considerazione delle proprie idee e argomentazioni (per es., durante le discussioni di gruppo, i processi decisionali e durante la formulazione delle raccomandazioni).	2, 3, 7, 32, 33, 37, 49, 52, 54, 57, 64, 66, 80

segue

segue Tabella 3.

Completato	Non applicabile	Passi di sviluppo della linea-guida	Fonte
☐	☐	5. Stabilire i metodi per gestire eventuali conflitti o controversie tra i membri del gruppo durante il processo di sviluppo della linea-guida.	32, 33, 37, 49, 53, 54, 57, 66, 80
☐	☐	6. Fornire opportunità per discussioni e feedback sulle dinamiche di gruppo durante tutto il processo di sviluppo della linea-guida.	E*, 52
☐	☐	7. Stabilire un metodo per la stesura, la distribuzione tempestiva e l'archiviazione dei documenti utilizzati e prodotti durante lo sviluppo della linea-guida.	32, 33, 45, 48, 53, 80
☐	☐	8. Stabilire una soglia minima (<i>quorum</i>) di membri presenti agli incontri (per es., il 75% del gruppo deve essere presente per formulare le raccomandazioni), aspettandosi tuttavia che tutti i membri del gruppo partecipino alle riunioni il più possibile.	20, 33, 37, 43, 48
☐	☐	9. Stabilire con anticipo un piano di incontri (virtuali o di persona) e le rispettive sedi, e preparare un obiettivo e uno specifico ordine del giorno per ciascun incontro.	5, 20, 32, 37, 43, 45, 48, 53, 54, 57, 64, 80
☐	☐	10. Tenere traccia di tutti gli incontri redigendo verbali, e decidere se renderli pubblici o disponibili solo per uso interno (informazioni contenute nel verbale possono essere, per es.: chi era presente, qual era l'ordine del giorno, quali decisioni sono state prese, quali saranno le fasi successive).	5, 20, 33, 48, 53, 80
5. Identificazione del pubblico target e selezione degli argomenti			
☐	☐	1. Identificare, definire e/o riconsiderare l'utenza primaria della linea-guida (per es., i medici di medicina generale, i manager di sanità pubblica) e l'utenza/e secondaria/e (per es., la direzione ospedaliera) e determinare a quanti e quali utenti può essere diretta la linea-guida.	1, 2, 7, 20, 23, 33, 41, 43-45, 48, 53, 54, 56, 57, 78
☐	☐	2. Consultare gli stakeholder opportuni a riguardo della popolazione target per assicurarsi che questa rappresenti effettivamente la popolazione destinataria della linea-guida e che nessun altro utente di rilievo sia stato dimenticato. (<i>Vedere argomento 6</i>)	20, 45, 53, 78
☐	☐	3. Stabilire un metodo e un criterio per generare e assegnare una priorità alla lista di argomenti candidati a essere affrontati nella linea-guida (per es., considerare dove l'evidenza è più controversa o confusa, dove attualmente sussiste incertezza o inconsistenza circa la pratica clinica o interrogativi riguardanti lo screening, la diagnosi, il trattamento).	3, 8, 20, 32, 33, 37, 38, 42-45, 48, 52-54, 56-58, 79
☐	☐	4. Consultare gli stakeholder appropriati per assicurarsi che tutti gli argomenti di rilievo siano stati identificati e che questi incontreranno i bisogni della popolazione target (<i>Vedere argomento 6</i>).	3, 20, 37, 42, 43, 45, 48, 52, 53, 79, 85
☐	☐	5. Definire o fornire il metodo di sviluppo di consenso che verrà usato da gruppo per mettersi d'accordo sugli argomenti definitivi che verranno trattati all'interno della linea-guida (per es., metodo di Delphi, tecnica nominale di gruppo).	32, 43, 48, 79
☐	☐	6. Documentare il processo di identificazione del pubblico target e di selezione degli argomenti finali per la linea-guida per garantirne la trasparenza.	1, 23, 37, 43, 45, 53, 56, 78, 79
6. Partecipazione degli stakeholder e degli utenti			
☐	☐	1. Identificare gli stakeholder appropriati per coinvolgerli e consultarli nello sviluppo della linea-guida e per includere le prospettive dei soggetti che potrebbero essere interessati dalla linea-guida (per es., i gruppi professionali, i manager sanitari, i legislatori, i rappresentanti dell'industria).	1-3, 32, 36, 37, 41, 43-45, 50, 52, 53, 55, 57, 58, 64, 86
☐	☐	2. Identificare gli utenti appropriati da coinvolgere e consultare nello sviluppo della linea-guida (per es., pazienti e chi di loro si prende cura, cittadini e potenziali pazienti in quanto contribuenti attraverso le tasse, associazioni di comunità che rappresentano gli interessi dei pazienti, chi fa da portavoce degli interessi dei pazienti e chi di loro si prende cura).	1-3, 7, 32, 36, 41, 44, 45, 50, 52-55, 64, 85

*E: voce derivante dalla consultazione di un esperto.

segue

segue Tabella 3.

Completato	Non applicabile	Passi di sviluppo della linea-guida	Fonte
☐	☐	3. Stabilire un metodo per il coinvolgimento degli stakeholder e degli utenti e mantenere un registro degli stakeholder per la linea-guida (per es., reclutamento di rappresentanti degli stakeholder e degli utenti per la partecipazione diretta al panel della linea-guida, convocare meeting o workshop indirizzati esclusivamente agli utenti e agli stakeholder, distribuire documenti elettronici e feedback, prevedere un periodo da dedicare alla revisione di documenti e feedback).	2, 3, 5, 7, 32, 36, 37, 41, 43-45, 48, 50, 52, 53, 55, 57, 64, 85, 86
☐	☐	4. Fornire informazione (per es., sessioni di formazione e introduzione) per gli utenti e gli stakeholder coinvolti in prima persona nel panel della linea-guida per chiarire i loro ruoli e massimizzare il loro contributo (per es., per una valutazione oggettiva dell'evidenza, per evitare la stesura di raccomandazioni basate su interessi personali).	2, 3, 7, 50, 52, 53, 64, 85, 86
☐	☐	5. Determinare i ruoli, i compiti e il tempo a disposizione per la consultazione con i consumatori e gli stakeholder che non partecipano direttamente al panel della linea-guida (per es., al raggiungimento di particolari traguardi durante il processo di sviluppo della linea-guida consentendo di intervenire durante la definizione delle priorità, l'identificazione del gruppo target, l'identificazione degli esiti importanti per i pazienti, l'identificazione di prove aggiuntive, l'opportunità di indicare conseguenze non tenute in considerazione dal panel, revisione finale della bozza della linea-guida).	3, 7, 41, 44, 45, 50, 52, 53, 55, 57, 64, 71, 86
☐	☐	6. Sviluppare o adottare uno schema standard per inserire i commenti emersi dalla consultazione con i consumatori e gli stakeholder, provvisto di istruzioni chiare o moduli semplici da compilare per assicurarsi che i contributi vengano recepiti.	37, 48, 52, 53, 86
☐	☐	7. Offrire una quantità adeguata di tempo per consultarsi e ricevere opinioni da parte degli utenti e degli stakeholder.	37, 50, 53, 86
☐	☐	8. Definire una politica e un metodo per la gestione dei feedback da parte degli utenti e degli stakeholder e per affrontare eventuali opinioni divergenti (per es., assicurarsi che prospettive e opinioni divergenti siano prese in considerazione durante i processi decisionali, fornire un fondamento logico e razionale per i giudizi fatti, garantire la possibilità di ricorso da parte degli stakeholder, pubblicare i commenti ricevuti durante la consultazione pubblica e le risposte da parte del panel di sviluppo della linea-guida).	37, 48, 50, 52, 54, 71, 86
☐	☐	9. Documentare il processo di reclutamento e di selezione dei consumatori e degli stakeholder per il panel della linea-guida e anche il coinvolgimento e la consultazione con tutti gli altri consumatori e stakeholder per garantire metodi espliciti e trasparenti.	1, 37, 48, 50, 53, 55, 64, 86
7. Considerazioni sul conflitto di interessi (COI)			
☐	☐	1. Regolamentare la dichiarazione di interessi dei singoli partecipanti al momento del reclutamento e prima del loro coinvolgimento nel progetto, inclusi i potenziali membri del panel della linea-guida (per es., quali interessi dovrebbero essere resi noti: finanziari, economici, intellettuali, accademici/clinici, interessi di concorrenza tra società scientifiche).	2, 3, 5, 7, 20, 32, 34, 37, 40, 41, 43-45, 47, 48, 52-56, 65, 81
☐	☐	2. Regolamentare la determinazione del COI e l'approccio per raccogliere e tenere aggiornate le dichiarazioni sul COI (per es., come e a che livello gli interessi finanziari dovrebbero essere resi noti nell'informativa, per quanto tempo questi dovrebbero essere coperti dalla dichiarazione, chi giudicherà cosa costituisce un conflitto di interessi).	2, 3, 5, 7, 20, 32, 34, 37, 40, 41, 43, 45, 47, 48, 52-56, 65, 81
☐	☐	3. Fornire chiare istruzioni e formazione ai potenziali membri del gruppo della linea-guida su come completare la dichiarazione del COI, includendo una lista dei membri che devono dichiarare il COI, i tipi di interessi che devono essere dichiarati e fornendo alcuni esempi.	3, 7, 20, 32, 34, 37, 40, 43, 45, 48, 52-54, 56, 65, 81

segue

segue Tabella 3.

Completato	Non applicabile	Passi di sviluppo della linea-guida	Fonte
☐	☐	4. Regolamentare la gestione dei COI (per es., individui aventi conflitti di interessi non devono essere esclusi categoricamente dallo sviluppo della linea-guida, ma esentati dalle votazioni su specifiche raccomandazioni che sono in relazione con la loro area di conflitto, il presidente non dovrebbe avere COI, i riassunti delle evidenze dovrebbero essere preparati da soggetti privi di conflitti di interesse).	2, 3, 5, 7, 20, 32, 34, 37, 40, 41, 43, 45, 47, 48, 52-56, 65, 81
☐	☐	5. Regolamentare la gestione dei COI in relazione ai finanziamenti delle attività di sviluppo della linea-guida (raccomandare la possibilità di ottenere un finanziamento pubblico, l'assenza di sponsorizzazioni private o sponsorizzazioni da parte di entità che non sono in relazione con l'argomento della linea-guida, supporto commerciale per le attività non dirette come la traduzione, assenza di finanziamenti da un solo sponsor).	1, 36, 54, 55, 65, 81
☐	☐	6. Rendere note e pubblicare le fonti di finanziamento e descrivere il ruolo dei singoli sponsor e il supporto fornito per lo sviluppo della linea-guida.	1-3, 20, 23, 32, 36, 44, 54, 55, 58, 75, 81
☐	☐	7. Rendere esplicitamente noti, pubblicare e descrivere i COI dei membri del gruppo della linea-guida, in particolar modo per quei conflitti legati a specifiche raccomandazioni.	1-3, 5, 7, 20, 23, 32, 40, 41, 43, 45, 48, 52-55, 58, 75, 81
8. Formulazione dei quesiti (PICO)			
☐	☐	1. Definire i metodi da utilizzarsi nel processo di formulazione dei quesiti per la linea-guida, di assegnazione delle priorità alle domande, di selezione e classificazione degli outcome.	2, 3, 5, 8, 20, 32, 36, 37, 41-45, 48, 52-54, 56-58, 67, 82
☐	☐	2. Formulare e documentare i quesiti chiave (per es., clinici, sanitari, normativi, di costo-efficacia) che devono trovare risposta nella linea-guida utilizzando un formato standard (per es., PICO) e determinare i criteri attraverso i quali verrà assegnata una priorità ai quesiti formulati qualora non sia possibile rispondere a tutti i quesiti (per es., questionari per i membri del panel della linea-guida e tra gli stakeholder).	1-3, 5, 8, 20, 32, 36-38, 41-45, 48, 52-54, 56-58, 67, 82
☐	☐	3. Descrivere in maniera esplicita la popolazione target della linea-guida. Prendere in considerazione le specifiche caratteristiche della popolazione, per es., la prevalenza di comorbidità nella popolazione, i contesti geografici e i problemi di equità (per es., ragioni plausibili per prevedere effetti relativi differenziali tra popolazioni avvantaggiate e svantaggiate).	1-3, 5, 9, 20, 23, 32, 33, 41-45, 48, 51-54, 57, 73, 87
☐	☐	4. Determinare se sia necessario o meno un consenso normativo nel considerare gli interventi nella linea-guida (per es., per linee-guida internazionali questo potrebbe non essere rilevante in quanto un'approvazione normativa può non essere disponibile o presente in tutti i paesi destinatari della linea-guida).	3, 20, 33, 45, 48, 54, 55, 73, 86
☐	☐	5. Descrivere in maniera esplicita l'intervento/i e il confronto/i da prendere in considerazione nella linea-guida e sviluppare un framework analitico che descriva le relazioni esistenti tra interventi e outcome. Identificare se molteplici confronti o trattamenti dovrebbero essere inclusi o meno.	2, 3, 5, 8, 20, 23, 32, 33, 37, 41-43, 45, 48, 52-55, 57, 68, 82
☐	☐	6. Identificare gli outcome importanti (per es., outcome interni a percorsi clinici, morbidità, qualità della vita, mortalità) includendo sia quelli desiderati (per es., benefici, minore carico di assistenza, risparmi) sia quelli indesiderabili (per es., effetti collaterali, costi, diminuzione dell'autonomia dei pazienti). Non bisogna ignorare outcome importanti per i quali potrebbe esserci carenza di evidenza.	1-3, 5, 8, 20, 32, 33, 37, 41-45, 48, 52-55, 57, 67, 82
☐	☐	7. Determinare i contesti (per es., nazioni, ospedali) o includerli nelle considerazioni a proposito delle popolazioni (per es., popolazioni curate in ospedali di terzo livello).	3, 20, 43, 48, 52, 54, 56, 57, 67, 82
☐	☐	8. Preferire gli outcome importanti per i pazienti rispetto a quelli surrogati o indiretti. Considerare l'appropriatezza degli outcome surrogati lungo il percorso causale quando i dati per gli outcome importanti per i pazienti sono carenti.	3, 5, 8, 20, 43-45, 48, 52, 57, 67, 82

segue

segue Tabella 3.

Completato	Non applicabile	Passi di sviluppo della linea-guida	Fonte
☐	☐	9. Classificare l'importanza relativa degli outcome, prendendo in considerazione i valori e le preferenze della popolazione destinataria della linea-guida.	3, 5, 20, 37, 41-43, 45, 48, 53, 54, 67, 82
☐	☐	10. Determinare o sviluppare un processo per la determinazione <i>a priori</i> della magnitudine degli effetti per i singoli outcome giudicati critici per la popolazione destinataria.	5, 82
☐	☐	11. Coinvolgere tutti i membri del gruppo della linea-guida e consultare gli utenti e gli stakeholder per assicurare una larga rappresentanza della popolazione target nella generazione dei quesiti e nella selezione e valutazione degli outcome critici.	3, 20, 43, 45, 48, 54, 64, 67, 86
☐	☐	12. Documentare i metodi di generazione dei quesiti e di prioritizzazione, selezione e classificazione degli outcome, di consultazione degli stakeholder e degli utenti per assicurarsi che siano esplicitamente trasparenti.	20, 37, 48, 54, 56, 82
☐	☐	13. Assicurarsi che il protocollo della linea-guida riporti le informazioni sulla popolazione target, la condizione in studio, gli outcome, i quesiti chiave che devono essere considerati per aiutare la ricerca dell'evidenza.	1, 2, 5, 23, 37, 41, 48, 53, 56, 82
9. Considerazioni circa l'importanza degli outcome e dell'intervento, dei valori, delle preferenze e delle utilità			
☐	☐	1. Decidere se l'importanza relativa degli outcome e dell'intervento, dei valori, delle preferenze e delle utilità degli utenti e degli stakeholder (per es., pazienti e utenti destinatari) ai fini di informare le decisioni e delibere durante lo sviluppo della linea-guida verrà ricavata in maniera diretta o indiretta (per es., mediante la revisione della letteratura pubblicata o mediante la consultazione degli utenti).	1-3, 5, 7, 20, 32, 37, 41, 43, 52-55, 64, 71, 85
☐	☐	2. Stabilire i metodi per la consultazione degli utenti e degli stakeholder per informarsi sull'importanza relativa degli outcome e degli interventi, valori, preferenze o utilità (per es., coinvolgimento degli utenti nel panel della linea-guida, sondaggi o creazione di gruppi di discussione in cui sia prevista una larga rappresentanza degli utenti).	3, 7, 52, 53, 71, 85
☐	☐	3. Determinare se verrà utilizzato un approccio strutturato per giudicare la confidenza nell'importanza ottenuta nelle valutazioni, valori, preferenze e utilità (per es., la qualità dell'evidenza in queste).	E, 71
☐	☐	4. Decidere se utilizzare modelli per integrare l'importanza relativa di esiti e interventi, valori, preferenze e utilità, e specificarne la metodologia.	E, 8, 71
☐	☐	5. Stabilire la prospettiva da utilizzare per ottenere informazioni circa l'importanza relativa di outcome, interventi, valori, preferenze e utilità durante i processi decisionali o durante la formulazione delle raccomandazioni (per es., pazienti, pubblico, società, medici).	7, 20, 43, 71, 85
☐	☐	6. Considerare e documentare gli approcci nella gestione dei conflitti sulla valutazione dell'importanza relativa di outcome, interventi, valori, preferenze e utilità (per es., pazienti vs assistenti, pazienti vs pubblico).	5, 43, 53, 71, 85
☐	☐	7. Documentare i metodi utilizzati per ottenere informazioni circa l'importanza relativa di outcome, interventi, valori, preferenze e utilità per assicurarsi che questi siano espliciti e trasparenti.	1, 5, 41, 52, 53, 64, 71, 85
☐	☐	8. Documentare eventuali considerazioni di natura etica, per es., se le raccomandazioni debbano dare particolare considerazione a certi gruppi di pazienti o condizioni (per es., la vecchiaia, le malattie rare, pazienti affetti da ineguaglianze di salute).	85
☐	☐	9. Decidere come considerare i valori etici e morali nella stesura in ambito sanitario (per es., considerando fattori religiosi, sociali o culturali).	94

segue

segue Tabella 3.

Completato	Non applicabile	Passi di sviluppo della linea-guida	Fonte
10. Decidere quale evidenza includere e ricerca dell'evidenza			
☐	☐	1. Utilizzare i metodi di revisione sistematica (sia di revisione sistematica completa sia di revisione sistematica rapida in funzione sia dell'argomento sia del framework dell'organizzazione) o una spiegazione dei motivi per cui questo non è stato fatto.	1-3, 5, 8, 20, 32, 33, 37, 38, 41-48, 52-55, 57, 58, 69, 84
☐	☐	2. Sviluppare un protocollo per individuare, selezionare e sintetizzare l'evidenza (per es., condurre una ricerca delle revisioni sistematiche esistenti, delle nuove revisioni sistematiche e della letteratura grigia) e determinare i tipi di evidenza da includere (per es., i database da consultare, i tipi di studi, i criteri di inclusione e di esclusione, ricercare per studi specifici riguardanti gli eventi avversi o decidere di estrarre l'informazione sugli eventi avversi dagli studi sui benefici).	1-3, 5, 8, 20, 23, 32, 33, 37, 38, 41-48, 52-55, 57, 58, 69, 82
☐	☐	3. Decidere chi svilupperà le strategie di ricerca, effettuerà la ricerca e selezione dell'evidenza (per es., sottogruppi del gruppo di sviluppo della linea-guida, mediante esternalizzazione ad agenzie esterne, creazione di una collaborazione tra il gruppo di sviluppo della linea-guida e l'agenzia esterna per lo sviluppo della linea-guida).	3, 5, 20, 32, 33, 37, 38, 41, 48, 52-54, 69, 80
☐	☐	4. Valutazione critica delle revisioni sistematiche esistenti selezionate e che sono da includere utilizzando uno strumento di valutazione specifico (per es., AMSTAR) per garantire che siano di qualità adeguate e appropriata per l'utilizzo nella linea-guida.	3, 5, 8, 20, 32, 38, 41-45, 48, 52-54, 69, 84
☐	☐	5. Se una revisione sistematica viene aggiornata o necessita di aggiornamento, determinare come includere le nuove prove e come contattare chi ha condotto la revisione per un eventuale coinvolgimento nell'aggiornamento.	43, 54, 58, 84
☐	☐	6. Se una nuova revisione sistematica è richiesta, stimare se sono disponibili adeguate risorse (per es., tempo e finanziamenti) per condurre una revisione sistematica completa.	43, 45, 54, 69
☐	☐	7. Se le risorse sono limitate, considerare l'uso di un metodo di valutazione rapido e descrivere esplicitamente la metodologia, annotando le limitazioni importanti, le incertezze e la necessità e urgenza di intraprendere una revisione sistematica completa.	33, 43, 54, 69
☐	☐	8. Stabilire i metodi per identificare l'evidenza aggiuntiva e i dati che non sono stati pubblicati (per es., suggerimenti dai membri del panel della linea-guida, consultazione con gli stakeholder).	33, 37, 41, 48, 57, 69, 82
☐	☐	9. Definire regole per gestire gli input degli esperti (per es., l'opinione degli esperti non è un'evidenza di per sé e non dovrebbe essere utilizzata come evidenza; piuttosto, le esperienze e le osservazioni che supportano le opinioni degli esperti dovrebbero essere descritte, identificate e, se possibile, valutate in maniera sistematica e trasparente, per es., in un framework concettuale).	3, 33, 38, 41, 68
☐	☐	10. Documentare e pubblicare la ricerca e selezione dell'evidenza, giudicandone l'eleggibilità, l'intervallo di evidenza inclusa e le strategie di ricerca usate per assicurare che i metodi siano espliciti e trasparenti.	1, 2, 20, 23, 33, 37, 41, 43, 45, 48, 55, 57, 58, 84
11. Riassumere l'evidenza e considerare le informazioni aggiuntive			
☐	☐	1. Riassumere l'evidenza utilizzando una breve sintesi (per es., le tavole di evidenza, i profili dell'evidenza e le tavole riepilogative dei risultati) della migliore evidenza disponibile per ciascun outcome importante, includendo l'accuratezza dei test diagnostici, i benefici anticipati, i costi, le risorse (spese), la qualità dell'evidenza valutata e il riassunto di tutti i risultati/stime degli effetti relativi e assoluti per ciascun outcome.	1, 3, 5, 8, 20, 23, 33, 37, 38, 41-45, 48, 52-55, 57, 69, 84
☐	☐	2. Fornire una sintesi delle informazioni aggiuntive necessarie per dare supporto alle raccomandazioni (per es., sintesi qualitative narrative, tavole di evidenza), includendo valori e preferenze, fattori che potrebbero modificare gli effetti attesi, bisogni (prevalenza, rischio iniziale o status), effetti sull'equità, fattibilità, disponibilità delle risorse.	1-3, 5, 8, 20, 37, 38, 41, 43, 45, 48, 51-54, 56, 58, 69, 72-74, 83, 85

segue

segue Tabella 3.

Completato	Non applicabile	Passi di sviluppo della linea-guida	Fonte
☐	☐	3. Stabilire i metodi per ottenere informazioni circa l'utilizzo delle risorse e i costi (per es., ricerca di modelli di valutazione economica esistenti, sviluppo di modelli economici, svolgimento di analisi costo-efficacia).	1-3, 5, 8, 20, 37, 41, 43, 45, 48, 53-55, 57, 72, 83
☐	☐	4. Effettuare un'analisi dei costi, considerazioni sull'utilizzo delle risorse, se possibile fare previsioni di costo-efficacia e descrivere la natura dei costi stessi (pazienti, comunità, società) (per es., considerare se l'intervento è economicamente conveniente, stimare l'utilizzo delle risorse e i costi confrontando direttamente i costi e i benefici dell'intervento).	1-3, 5, 8, 20, 37, 41, 43, 45, 48, 53-55, 57, 72, 83
☐	☐	5. Documentare i metodi con i quali le informazioni aggiuntive devono essere incorporate con la sintesi dell'evidenza per assicurare la trasparenza (per es., consenso formale sui valori dei pazienti e su questioni di equità, analisi economiche formali, considerazioni sull'utilizzo in una maniera qualitativa di dati relativi a risorse disaggregate).	3, 5, 8, 20, 23, 37, 38, 41, 43, 45, 48, 53-55, 57, 69, 73, 83, 85
☐	☐	6. Garantire corsi di formazione sull'uso delle tavole di evidenza e assicurarsi che tutti membri del panel della linea-guida abbiano dimestichezza con queste tavole e siano in grado di utilizzarle in maniera appropriata.	53, 62, 80
☐	☐	7. In aggiunta alla sintesi dell'evidenza, rendere disponibili le revisioni sistematiche, gli studi originali e le altre fonti di evidenza per il panel della linea-guida a supporto delle decisioni (per es., allestendo un sito web collaborativo e/o rendendole disponibili ai meeting e attraverso comunicazioni via e-mail).	53, 69
12. Giudicare la qualità, la forza o la certezza del corpo dell'evidenza			
☐	☐	1. Selezionare un framework che delinei i criteri che verranno considerati nella valutazione della qualità dell'evidenza (per es., GRADE, USPSTF). Evitare modifiche agli strumenti di valutazione.	2, 3, 5, 8, 20, 32, 33, 37, 38, 41-43, 45-48, 52-55, 57, 70, 84
☐	☐	2. Decidere chi sarà responsabile della valutazione della qualità dell'evidenza (per es., un metodologo privo di conflitti di interessi che partecipi al gruppo di lavoro).	20, 38, 45, 52, 53, 89
☐	☐	3. Valutare la qualità dell'evidenza per ciascun outcome importante.	5, 8, 20, 37, 41, 42, 45, 48, 53, 54, 70, 84
☐	☐	4. Valutare la qualità complessiva dell'evidenza (per es., evidenza di bassa qualità relativa a outcome valutati come importanti o critici, o evidenza di alta qualità quando i risultati di tutti gli outcome convergono verso la stessa direzione).	5, 8, 20, 32, 33, 37, 41-43, 45, 48, 53-55, 57, 70, 84
☐	☐	5. Riportare la qualità dell'evidenza valutata per gli outcome e per l'evidenza.	2, 8, 20, 33, 42, 43, 45, 53-55, 75, 89
☐	☐	6. Documentare i giudizi fatti nella valutazione della qualità dell'evidenza per assicurarsi che questi siano trasparenti ed espliciti.	2, 5, 20, 33, 37, 41, 43, 45, 48, 53-55, 57, 70, 84
13. Sviluppare le raccomandazioni e determinare la loro forza			
☐	☐	1. Applicare un framework che delinei i fattori da prendere in considerazione per giungere alla formulazione di una raccomandazione.	1, 3, 5, 8, 23, 32, 33, 37, 38, 41-45, 48, 52-55, 57, 58, 70, 88
☐	☐	2. Pianificare e condividere i dettagli logistici dei meeting durante i quali le raccomandazioni verranno formulate tra i partecipanti, includendo la distribuzione dei documenti richiesti per le riunioni (per es., riassunti delle evidenze, tavole dall'evidenza utili alle raccomandazioni), stabilire un'agenda per le riunioni e selezionare un metodo di sviluppo di consenso che debba essere utilizzato nel raggiungere l'accordo sui giudizi (per es., metodo di Delphi, tecnica nominale di gruppo).	5, 32, 38, 54, 57
☐	☐	3. Revisione dei fattori del framework che influenzano la formulazione delle raccomandazioni, includendone la direzione e la forza (per es., i tipi di evidenza e di informazioni rilevanti per l'analisi supportata dalla qualità dell'evidenza che riguarda il bilanciamento tra effetti desiderabili e non desiderabili, dimensione della differenza tra i costi e i benefici, il grado di certezza riguardo la possibile variabilità in termini di valori e preferenze, utilizzo di risorse, equità e altri fattori).	1-3, 5, 8, 20, 23, 33, 41-45, 48, 51-54, 57, 58, 70, 88

segue

segue Tabella 3.

Completato	Non applicabile	Passi di sviluppo della linea-guida	Fonte
☐	☐	4. Se possibile, fornire indicazioni per formulare le raccomandazioni in situazioni ove vi è evidenza insufficiente o evidenza di qualità veramente molto bassa (per es., raccomandazioni condizionali con giudizi strutturati in maniera trasparente, mancanza di raccomandazioni se il panel della linea-guida sente che vi sia il rischio sostanziale che le loro decisioni possano essere errate, invitare che l'intervento venga utilizzato in contesti di ricerca con informazioni complementari su quali siano le migliori opzioni disponibili sino a quando non sarà disponibile ulteriore ricerca).	8, 20, 37, 41, 43, 45, 48, 53, 54, 88
☐	☐	5. Fornire indicazioni per formulare raccomandazioni di ricerca e decidere se riportarle (per es., nell'appendice della linea-guida, che suggeriscano gli appropriati quesiti di ricerca, che specifichino esiti importanti per i pazienti che devono essere misurati e altri aspetti rilevanti per i quali è ancora necessaria ulteriore ricerca per ridurre l'incertezza sui benefici e gli effetti indesiderati dell'intervento).	8, 45, 48, 52-54, 77, 88
☐	☐	6. Formulare le raccomandazioni e riassumere il fondamento logico per ciascuna raccomandazione (per es., in forma narrativa o in una tabella), includendo i dettagli circa i giudizi formulati dal gruppo e il collegamento esplicito tra la raccomandazione e l'evidenza che supporta la raccomandazione.	1, 3, 8, 20, 23, 37, 41-44, 48, 52-55, 75, 88, 89
☐	☐	7. Selezionare un metodo per la valutazione della forza delle raccomandazioni formulate per informare l'utenza della linea-guida circa il grado di confidenza che il gruppo della linea-guida ripone sulle raccomandazioni.	2, 3, 5, 8, 20, 32, 33, 37, 42, 43, 45, 46, 52-55, 57, 70, 88
☐	☐	8. Selezionare il metodo di sviluppo di consenso utilizzato dal gruppo per valutare la forza delle raccomandazioni (per es., metodo di Delphi, tecnica nominale di gruppo, votazioni).	5, 20, 43, 52-54, 80
☐	☐	9. Fornire opinioni sul fatto che le raccomandazioni siano appropriate per essere utilizzate come misura di performance o come criteri di qualità (per es., opzioni di gestione associate a raccomandazioni forti e basate su evidenza di qualità alta o media sono dei candidati particolarmente buoni come criteri di qualità; quando una raccomandazione è debole, potrebbero diventare un criterio di qualità il discutere con i pazienti dei vantaggi delle strategie alternative di gestione e un'appropriata documentazione di queste interazioni).	3, 9, 20, 32, 37, 88
☐	☐	10. Documentare le valutazioni effettuate durante la formulazione delle raccomandazioni e nel determinare la loro forza per assicurarsi che siano trasparenti ed esplicite.	1-3, 5, 20, 23, 33, 37, 41-43, 52, 54, 55, 57, 58, 75, 88
14. Formulazione delle raccomandazioni e considerazioni sull'implementazione, fattibilità ed equità			
☐	☐	1. Decidere quali formulazioni standard utilizzare per la redazione delle raccomandazioni per assicurare la chiarezza e per mantenere una consistenza lungo tutta la linea-guida, evitando formulazioni che possano essere vaghe e poco specifiche.	1-3, 5, 8, 20, 32, 33, 37, 43, 45, 48, 54, 55, 57, 88
☐	☐	2. Scrivere le raccomandazioni in maniera che siano attuabili con sufficienti informazioni, senza che sia necessario per gli utenti della linea-guida dover fare riferimento ad altro materiale per poter comprendere la raccomandazione.	1-3, 8, 20, 23, 32, 33, 43, 45, 48, 54, 55, 75, 89
☐	☐	3. Fornire indicazioni chiare o un aiuto all'interpretazione per descrivere l'implicazione della forza delle raccomandazioni per i medici, i pazienti, i decisori e qualsiasi altro gruppo target di pubblico.	8, 20, 23, 32, 33, 37, 43, 45, 57, 88
☐	☐	4. Indicare nella formulazione della raccomandazione la popolazione per la quale la raccomandazione è pensata, l'intervento che viene raccomandato e gli approcci o interventi alternativi.	8, 20, 23, 32, 33, 37, 43, 48, 88, 89
☐	☐	5. Includere note che descrivano il contesto, la fattibilità e l'applicabilità della raccomandazione e che evidenzino gli elementi chiave da considerare, quali questioni di equità o condizioni specifiche che possano essere applicabili alla raccomandazione (per es., se le condizioni delineate fanno riferimento a una specifica sottopopolazione, a specifici tipi di intervento, a particolari valori/preferenze, a situazioni in cui certe risorse sono disponibili).	3, 5, 8, 20, 23, 32, 33, 37, 43, 48, 51, 58, 71, 73, 74, 88

segue

segue Tabella 3.

Completato	Non applicabile	Passi di sviluppo della linea-guida	Fonte
☐	☐	6. Riportare la qualità dell'evidenza e la forza delle raccomandazioni insieme alla formulazione delle raccomandazioni stesse.	3, 8, 23, 32, 33, 37, 43, 52, 54, 55, 57, 75
☐	☐	7. Stabilire i metodi che il gruppo deve utilizzare per accordarsi sulla formulazione finale delle raccomandazioni (per es., revisione e approvazione, consenso formale).	5, 20, 32, 54, 55, 88
☐	☐	8. Riportare le raccomandazioni in modo che siano comprensibili e visibili (per es., non racchiudere le raccomandazioni dentro paragrafi lunghi, raggruppare le raccomandazioni in una sezione di riepilogo).	1, 3, 8, 32, 45, 48, 53, 89
15. Presentazione e peer review			
☐	☐	1. Sviluppare o adottare un formato standard per la presentazione della linea-guida, con una specifica struttura, titoli e contenuti.	5, 23, 32, 34, 38, 41, 43-48, 52-55, 75, 89
☐	☐	2. Decidere in che formato deve essere presentato il documento finale della linea-guida, che corrisponderà alla modalità di distribuzione (per es., linea-guida completa, linea-guida completa con supporto tecnico/revisione sistematica, linea-guida breve per i medici o i legislatori, versione per gli utenti o per i pazienti). (Vedere argomento 16)	3, 9, 20, 32, 33, 38, 41-43, 45-48, 52-55, 58, 75, 89
☐	☐	3. Decidere chi sarà responsabile per la stesura della linea-guida (per es., sotto commissioni del gruppo di lavoro della linea-guida) e decidere chi ne saranno gli autori (per es., autore singolo, l'organizzazione, il gruppo di lavoro). (Vedere argomento 1)	5, 20, 33, 37, 41, 43, 45, 48, 53, 54, 58, 89
☐	☐	4. Condurre una revisione della bozza finale della presentazione della linea-guida da parte di tutti i membri del team di sviluppo della linea-guida, consentendo sufficienti opportunità per lasciare commenti, proporre modifiche e correzioni.	5, 33, 37, 48, 52, 54, 77, 89
☐	☐	5. Cercare l'approvazione del documento finale da parte di tutti i membri del gruppo di sviluppo della linea-guida.	3, 5, 32, 33, 41, 42, 48, 54, 55, 64
☐	☐	6. Iniziare una peer review interna.	5, 9, 32, 33, 37, 38, 41-43, 47, 48, 52-54, 77, 89
☐	☐	7. Decidere i metodi di revisione esterna per la revisione del documento finale in termini di accuratezza, attuabilità, chiarezza, organizzazione e utilità delle raccomandazioni, per assicurare inoltre input da parte di prospettive più ampie e importanti che il gruppo della linea-guida non copre (per es., peer review su invito, consultazione del pubblico con inclusione di commenti o risposte da parte del gruppo di sviluppo della linea-guida, peer review da parte di riviste scientifiche).	1-3, 5, 9, 32, 33, 37, 38, 41, 43-48, 52-55, 58, 62, 77, 89
☐	☐	8. Documentare il processo di peer review esterna e interna e, se possibile, pubblicare i commenti delle persone consultate e le risposte da parte del gruppo di sviluppo della linea-guida.	2, 9, 23, 32, 33, 37, 38, 47, 48, 52, 54, 55, 77, 89
16. Diffusione e implementazione			
☐	☐	1. Preparare un piano di diffusione attiva della linea-guida mediante utilizzo di vari approcci per facilitarne l'adozione (per es., rendere la linea-guida disponibile online, sviluppare un rapporto formale con coloro che nel sistema sanitario sono responsabili della diffusione e implementazione delle linee-guida per favorirne l'assunzione, predisporre conferenze stampa, studiare strategie di diffusione attraverso i social media, distribuire la linea-guida in occasione di congressi di società professionali, pubblicare la linea-guida sui giornali letti dal gruppo target di pubblico).	3, 5, 9, 20, 32, 38, 41-46, 48, 53-55, 57, 58, 76, 90
☐	☐	2. Sviluppare o adattare strumenti, supporti e prodotti per fornire indicazioni e regole su come le raccomandazioni possano essere implementate nella pratica (per es., app, integrazioni con sistemi decisionali di supporto clinico, rendere la linea-guida adattabile come risorsa didattica per ampliare l'educazione del gruppo target).	1, 3, 5, 9, 20, 23, 33, 41-43, 47, 48, 52-55, 74, 89
☐	☐	3. Considerare l'adattamento della linea-guida e fornire istruzioni specifiche su come adattare in altri contesti in maniera sistematica e trasparente.	1, 53-55, 57, 74, 91

segue

segue Tabella 3.

Completato	Non applicabile	Passi di sviluppo della linea-guida	Fonte
☐	☐	4. Definire regole e norme per la traduzione della linea-guida in altre lingue (per es., consentire la traduzione da parte di organizzazioni terze a seguito dell'approvazione da parte del gruppo della linea-guida, inclusione di personale responsabile della traduzione nel gruppo di lavoro della linea-guida).	47, 54, 91
17. Valutazione e uso			
☐	☐	1. Condurre una valutazione interna (per es., auto-valutazione) del processo di sviluppo della linea-guida, includendo le riunioni tenute dal panel della linea-guida per formulare le domande, chiedendo feedback ai membri del gruppo.	E, 77
☐	☐	2. Considerare di svolgere un test pilota della linea-guida con i consumatori (per es., utenza target e stakeholder che hanno partecipato al gruppo di sviluppo della linea-guida).	1, 23, 52, 53, 57, 77
☐	☐	3. Fornire agli utenti e ai gruppi target criteri e strumenti per controllare e verificare l'implementazione e l'uso delle raccomandazioni presenti nella linea-guida (per es., identificare outcome che potrebbero cambiare con l'implementazione e suggerire metodi per la misura degli outcome stessi).	1, 3, 9, 20, 23, 32, 41, 42, 45, 48, 52-55, 57, 58, 77, 91
☐	☐	4. Fornire supporto e strumenti per una valutazione prospettica della linea-guida per determinare la sua efficacia dopo l'implementazione (per es., utilizzando valutazioni randomizzate ove possibile, utilizzando valutazioni del tipo before/after analizzandone i risultati con cautela, data l'incertezza riguardante gli effetti dell'implementazione).	20, 41, 48, 53-55, 57, 76, 77
☐	☐	5. Considerare il potenziale coinvolgimento del gruppo di sviluppo della linea-guida nella valutazione prospettica della linea-guida stessa (per es., collaborazioni con associazioni che implementano linee-guida per programmare la valutazione degli studi).	3, 47, 48, 53, 54, 76, 77
☐	☐	6. Raccogliere i feedback e le valutazioni ricevute dai consumatori per identificare come migliorare la diffusione e l'implementazione delle raccomandazioni in versioni successive della linea-guida	3, 20, 41, 48, 52, 57, 77, 91
18. Aggiornamento			
☐	☐	1. Definire una politica, una procedura e una tempistica per il controllo e la revisione periodica della linea-guida nella prospettiva di un suo aggiornamento (per es., aggiornare la revisione sistematica ogni 3 anni per determinare se sia stata prodotta nuova evidenza in materia).	1-3, 5, 9, 20, 23, 32, 33, 39, 41-43, 45-48, 52-55, 57, 58, 77, 91
☐	☐	2. Decidere chi sarà responsabile del controllo periodico della letteratura e di valutare se una nuova evidenza significativa sia disponibile (per es., considerare il coinvolgimento di esperti che non erano stati coinvolti in precedenza nel gruppo di sviluppo per rivedere periodicamente la linea-guida).	3, 5, 32, 33, 43, 45, 48, 52-54, 58, 77, 91
☐	☐	3. Porre le condizioni per determinare quando una parte o l'intera raccomandazione debba essere aggiornata (per es., quando alcune raccomandazioni necessitano di essere aggiornate, quando alcune raccomandazioni diventano obsolete invalidando così l'intera linea-guida, quando nuove raccomandazioni sono necessarie a seguito della disponibilità di nuovi trattamenti).	2, 3, 9, 20, 32, 39, 41, 43, 46, 48, 52-54, 58, 77
☐	☐	4. Prendere accordi per l'organizzazione delle future collaborazioni e attività dei membri del gruppo della linea-guida dopo il suo completamento (per es., rotazione dell'appartenenza al gruppo ogni 1-2 anni, selezione di un nuovo gruppo per l'aggiornamento, partecipazione continua da parte del presidente del panel della linea-guida).	32, 37, 43, 47, 48, 77, 91
☐	☐	5. Pianificare i finanziamenti e le logistiche per l'aggiornamento della linea-guida (per es., assicurarsi finanziamenti costanti, costituzione di un comitato di vigilanza permanente per monitorare il processo di aggiornamento).	53, 77
☐	☐	6. Documentare il piano e i metodi proposti per l'aggiornamento della linea-guida per assicurarsi che vengano seguiti.	1, 23, 39, 53, 58

APPENDICE 3 – Guida per l'orientamento dei partecipanti a una LG (v. 6)*

La versione originale di questo strumento, sviluppata da Thomas Piggott & Holger Schünemann, è disponibile al seguente indirizzo web: <http://heigrade.mcmaster.ca/guideline-development/guideline-participants> (ultimo accesso: 30/1/2019). Tutti i diritti sono riservati. Questo strumento non può essere usato, disseminato, riprodotto, modificato, adottato o tradotto senza un permesso esplicito scritto da parte di chi ne detiene i diritti. Tradotta dall'originale in lingua inglese e adattata da Gian Paolo Morgano.

1. Fase preparatoria - prima di partecipare a una riunione del gruppo di produzione di una LG	
1.1	Avere chiari gli obiettivi del gruppo, cosa si intende produrre e il cronogramma delle attività.
1.2	Impegnarsi a partecipare a tutte le riunioni sia in presenza sia a distanza (telefoniche o via web). Qualora non sia possibile partecipare, comunicarlo con il dovuto anticipo al CTS della LG.
1.3	Avere chiaro quale sia il ruolo che si sta ricoprendo nel gruppo della LG e quale sia l'impegno in termini di tempo richiesto per ricoprire tale ruolo. Comprendere quali siano l'esperienza, la conoscenza e la formazione richieste per il ruolo che si sta ricoprendo.
1.4	Informare approfonditamente il CTS della LG circa le proprie conoscenze sull'argomento in oggetto e sulle competenze metodologiche possedute (ad esempio, conoscenza di base di biostatistica, epidemiologia clinica, valutazione del rischio di distorsione, valutazione della qualità delle prove utilizzando il metodo GRADE)
1.5	Acquisire familiarità con la metodologia utilizzata per lo sviluppo della LG che sarà utilizzata dal gruppo per il passaggio dalle prove alle raccomandazioni. Per la formazione sul metodo GRADE, consultare i moduli di formazione online del centro GRADE McMaster . Per le LG dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, consultare il manuale OMS per lo sviluppo di linee guida .
1.6	Compilare, prima dell'inizio delle riunioni, il modulo per la dichiarazione del conflitto di interessi (Appendice 5 del presente manuale) come richiesto dal CTS della LG.
1.7	Se i conflitti di interesse dovessero variare in qualsiasi momento durante il processo di sviluppo della LG, fornire, in forma scritta, una descrizione dei cambiamenti.
1.8	Essere a conoscenza del fatto che la partecipazione al gruppo di produzione della LG potrebbe essere resa pubblica in qualsiasi momento come parte del processo di trasparenza.
1.9	Assicurarsi di avere contezza dei quesiti che vengono trattati nella LG, formulati utilizzando il modello PICO (popolazione, intervento, confronto, outcome/esiti). Qualsiasi dubbio sui quesiti dovrebbe essere chiarito e risolto prima dell'inizio delle riunioni.
1.10	Prepararsi per tutte le riunioni, incluse per quelle telefoniche o via web, leggendo in anticipo i materiali distribuiti (ad esempio le minute dei precedenti incontri o il documento TOR).
1.11	Rivedere criticamente le prove riassunte nelle bozze delle revisioni sistematiche condotte. In particolare, fornire commenti quanto prima possibile se si è in disaccordo con qualsiasi prova che potrebbe essere stata inclusa od omessa.
1.12	Se in questa o in qualsiasi altra fase di sviluppo della LG dovessero emergere delle perplessità, farle presenti al chair o co-chair metodologico e/o al CTS della LG in maniera tale che possano essere tenute in debita considerazione. Astenersi da critiche nascoste che potrebbero nuocere al processo di sviluppo della LG.
2. Riunioni - considerazioni durante le riunioni del gruppo di produzione di una LG	
2.1	Assicurarsi che il processo, i metodi e l'agenda siano chiari. Fare domande o chiedere chiarimenti all'inizio della riunione.
2.2	Il chair farà le introduzioni all'inizio di ciascuna riunione. Qualora dovessero esserci dubbi sui ruoli di qualcuno dei membri del gruppo di produzione della LG, dovrebbero essere richiesti dei chiarimenti.
2.3	Evitare di interrompere inopportuno il processo di sviluppo della LG. Arrivare con puntualità a tutte le riunioni in presenza o a distanza. Qualora dovessero esservi degli impedimenti, informare appena possibile il CTS della LG. Se dovessero esservi impegni urgenti o chiamate di lavoro ai quali si deve partecipare durante una riunione, recarsi fuori dalla sede della riunione per evitare di disturbare il gruppo di lavoro.
2.4	Attenersi ai metodi che sono stati approvati dal CTS della LG (ad esempio GRADE), a meno che non sia altrimenti specificato.
2.5	Fare riferimento ai quesiti PICO che sono trattati per assicurarsi di essere in linea con i compiti richiesti.
2.6	Durante lo svolgimento delle riunioni, aderire alle regole di partecipazione per il proprio ruolo (ad esempio, se si

	partecipa in qualità di osservatore, non intervenire a meno che non si sia invitati esplicitamente a farlo). Per la definizione dei ruoli consultare il Capitolo 2 del presente manuale.
2.7	A meno che nel gruppo della LG non venga richiesto specificatamente di rappresentare un'organizzazione, assumere una prospettiva personale e non quella dell'organizzazione di appartenenza.
2.8	Contribuire alla conversazione con le proprie opinioni solo se è opportuno. Ricordarsi che si è stati selezionati specificatamente per la propria competenza o per la prospettiva che si rappresenta. Qualora non si partecipasse alla conversazione, tale prospettiva andrebbe persa.
2.9	Intervenire solo quando il chair annuncia il vostro intervento, evitare di interrompere altri membri.
2.10	Quando si interviene, assicurarsi di parlare in maniera chiara in modo tale che tutti possano seguire l'argomentazione fatta.
2.11	Quando si espone un'opinione, assicurarsi che la stessa abbia delle prove a sostegno o un chiaro fondamento. Intervenire solo riferendosi a prove che riguardano la revisione in esame durante la riunione.
2.12	Contribuire alla conversazione in maniera corretta ed equa. Essere concisi e diretti con i propri contributi, e rispettosi degli altri in maniera tale che tutti abbiano l'opportunità di contribuire.
2.13	Essere attenti e conoscere bene il programma della riunione cui si partecipa. Aiutare il chair a mantenere la conversazione nei binari giusti e a rispettare i tempi previsti. Laddove il chair della LG dica che la discussione su un determinato argomento sia da ritenersi conclusa, rispettare tale decisione.
2.14	Qualora non dovesse esservi consenso su un argomento, sarà necessario ricorrere a una votazione seguendo le regole descritte dal chair o dal CTS. I partecipanti in CdI con l'argomento in questione dovranno astenersi dalla votazione seguendo le regole stabilite dal CTS.
2.15	Nel caso in cui venga richiesto di presentare del materiale al gruppo della LG, si chiede di considerare i seguenti suggerimenti: preparare e condividere prima della riunione la presentazione o i materiali cartacei con le parti responsabili; attenersi alla durata assegnata per la presentazione; preferire presentazioni brevi evitando la ripetizione di informazioni già presentate e riviste dai panellisti; presentare i materiali in maniera oggettiva e non fare delle affermazioni che siano influenzate in maniera eccessiva dalle proprie opinioni sulle prove.
3. Follow-up – dopo le riunioni del gruppo di produzione di una LG	
3.1	Mantenere la confidenzialità come concordato, rispettando anche i divieti di condividere dati o contenuti per lungo tempo. Solitamente, il contenuto della LG può essere discusso solo dopo la pubblicazione o previa esplicita autorizzazione da parte del CTS.
3.2	Non minare il processo di sviluppo della LG includendo nuove prove o cercando di cambiare la qualità o la forza di una raccomandazione dopo la riunione del gruppo della LG senza l'esplicito permesso del CTS della LG.
3.3	Controllare le minute delle riunioni per eventuali discrepanze e fornire commenti in maniera puntuale.
3.4	Se richiesto, condurre una revisione accurata delle bozze dei documenti della LG.
3.5	Se è richiesta la partecipazione al processo di stesura della LG, si consiglia di: concentrarsi sullo specifico compito di scrittura assegnato, rispettare le scadenze, utilizzare un linguaggio scritto e un formato che sia chiaro ed efficace per l'utente finale (evitare l'uso di acronimi/abbreviazioni).
3.6	Se richiesto, assistere il CTS nelle fasi di pubblicazione, promozione, disseminazione e valutazione della LG.

Per maggiori informazioni su ciascuno dei punti riportati sopra, consultare la [G-I-N McMaster Checklist per lo sviluppo di una linea-guida](#)

** Note: I tre moduli sono stati disegnati per identificare i passi che i partecipanti dovrebbero considerare o intraprendere nella 1) fase di preparazione 2) durante le riunioni del gruppo di produzione della LG e 3) nel periodo successivo. La versione online di questo strumento è disegnata per filtrare i contenuti a seconda del ruolo della persona che sta contribuendo alla LG.*

APPENDICE 4 –Checklist per i chair del panel di una LG[®] v.3.2 | 20180130

La versione originale di questo strumento, sviluppata da Elie Akl & Holger Schünemann, è disponibile al seguente indirizzo web: <http://heigrade.mcmaster.ca/guideline-development/chair-checklist> (ultimo accesso: 30/1/2019). Tutti i diritti sono riservati. Questo strumento non può essere usato, disseminato, riprodotto, modificato, adottato o tradotto senza un permesso esplicito scritto da parte di chi ne detiene i diritti. Traduzione dall'originale in lingua inglese e adattata da Gian Paolo Morgano.

Nome del meeting:

Prepararsi per il meeting

- ☐ Acquisire familiarità con:
 - ☐ il processo di produzione di una LG ISS
 - ☐ la politica CNEC-ISS per la dichiarazione e la gestione del conflitto di interessi (Cdl)
 - ☐ i materiali di background, in particolare le tabelle/profili di evidenza e le tabelle Evidence to Decision (EtD)
 - ☐ i membri del panel, la loro area di competenza e i Cdl dichiarati
 - ☐ gli osservatori, lo staff tecnico e gli altri partecipanti al meeting
 - ☐ argomenti controversi.
- ☐ Assicurare il coinvolgimento dei membri del panel nella formulazione dei quesiti (PICO).
- ☐ Assicurare che i materiali di background (in particolare le tabelle/profili di evidenza e le tabelle EtD) siano distribuiti ai membri del panel con sufficiente anticipo per consentire loro una revisione e di fornire eventuali input.

Preparare i panellisti per il meeting

- ☐ Garantire prima del meeting un numero sufficiente di incontri in presenza o in teleconferenza con il CTS, e il gruppo di lavoro LG (ERT, economisti, ecc.).
- ☐ Assicurare che i materiali cartacei per il meeting (ad esempio le tabelle EtD) siano disponibili in copia cartacea o elettronica.
- ☐ Identificare e incaricare una o due persone di prendere nota e scrivere le minute del meeting. Inoltre, considerare la possibilità di fare delle registrazioni audio o video.
- ☐ Concordare con l'ERT l'informazione da presentare (quesiti PICO, riassunti delle ricerche bibliografiche con i relativi risultati, risultati principali della revisione, tabelle/profili di evidenza).
- ☐ Richiedere ai membri dell'ERT di rispondere durante i meeting a qualsiasi richiesta di chiarimento da parte del panel, evitando di esprimere qualsiasi giudizio di valore.
- ☐ Discutere le modalità di voto.
- ☐ Chiedere a qualcuno di occuparsi di far rispettare i tempi.

All'inizio del meeting

- ☐ Chiarire quali siano gli obiettivi generali e specifici del meeting e quale sia lo scopo della LG.
- ☐ Porgere i dovuti ringraziamenti.
- ☐ Presentazioni. Ogni volta che una persona si presenta, annotare il suo nome e la sua posizione.
- ☐ Chiedere se esistono nuovi CdI rispetto all'ultima dichiarazione fornita.
- ☐ Ricordare ai panellisti la politica di gestione dei CdI, e che non saranno consentite pressioni di alcun genere: *"per favore fate la vostra osservazione in maniera chiara, ma una sola volta, evitando di ripetere sempre la stessa osservazione. Ognuno dei presenti è in grado di capire l'osservazione già dopo la prima esposizione e di chiedere chiarimenti qualora fosse necessario"*.
- ☐ Ricordare ai panellisti che il contenuto delle discussioni rimarrà confidenziale fino a quando il CTS non avrà deciso di renderlo disponibile.
- ☐ Chiarire ai membri del panel che non sarà possibile effettuare modifiche sulla qualità di quelle prove o forza delle raccomandazioni per le quali sia già stato raggiunto un accordo durante il meeting (a meno che non vi siano degli errori).
- ☐ Chiarire le regole fondamentali (regole del processo).
- ☐ Sottolineare l'importanza di aderire alla metodologia e che *"questa non è la sede opportuna per discuterne il valore"; "avete accettato di far parte di questo gioco, quindi dovete giocare seguendo le sue regole, senza cercare di modificarle"*.
- ☐ Chiarire quali sono i panellisti aventi diritto di voto, quelli non aventi diritto di voto, gli osservatori, i consulenti tecnici e gli altri partecipanti al meeting.
- ☐ Rivedere l'agenda e sottolineare l'importanza di aderire al programma.
- ☐ Controllare se i panellisti appartengono a qualche organizzazione; anche se in molti casi sono stati selezionati da organizzazioni, i membri del panel devono esprimere giudizi personali.

Strutturare la discussione

- ☐ Strutturare la discussione sull'EtD framework (e sui criteri che hanno un impatto sulla raccomandazione finale).
- ☐ Ripetere il quesito PICO all'inizio di ogni raccomandazione, presentare la raccomandazione neutra e modificarla utilizzando i criteri del framework EtD.
- ☐ Non fare riferimento o mostrare raccomandazioni fatte da altri gruppi o altri panel di LG.
- ☐ Nel caso in cui i panellisti sollevino osservazioni rilevanti ma non direttamente collegate ai criteri che influenzano direttamente la raccomandazione, tentare di classificarle come: condizioni/osservazioni chiave che vanno inserite sotto della raccomandazione; considerazioni sull'implementazione; considerazioni sul monitoraggio; implicazioni per la ricerca futura o altri contenuti della tabella EtD.
- ☐ Mostrare la raccomandazione neutra come punto di partenza per discutere la formulazione della raccomandazione finale.
 - ☐ Ad esempio: per pazienti con un sospetto di TB con esame dell'espettorato negativo, il panel di esperti dell'OMS suggerisce/raccomanda di usare/non usare l'esame.....invece che l'esame.....(raccomandazione condizionata/forte,.....certezza nelle prove).

Costruire il consenso

- ☐ Quando sembra esistere un consenso sulla direzione della raccomandazione (a favore o contro), trovare un accordo prima sulla direzione e successivamente provare a raggiungere un consenso sulla sua forza (forte o condizionata)
- ☐ Quando sembra esistere un consenso sulla forza della raccomandazione (forte o condizionata), trovare un accordo tramite consenso.
- ☐ Nel tentativo di trovare un consenso tra i panellisti:
 - ☐ controllare inizialmente se vi è un consenso dando a tutti la possibilità di esprimersi
 - ☐ se non sembra esserci un consenso, far notare il disaccordo; chiarire i punti su cui c'è un accordo e quelli su cui non c'è; verificare se i panellisti che sono in disaccordo sarebbero disponibili ad accettare l'opinione della maggioranza ("*ti può andar bene questa decisione?*")
 - ☐ in caso di risposta negativa, chiedere se vi sono delle modifiche o aggiunte che renderebbero per loro accettabile quanto proposto
 - ☐ in caso di risposta negativa, ricorrere alla votazione. Nel caso in cui abbia luogo una votazione, prenderne nota e riportare i risultati.

Gestione del CdI

- ☐ Presentare le strategie per la gestione del CdI.
- ☐ Fare attenzione alle argomentazioni/difese forti (ad esempio argomentazioni aggressive, affermazioni importanti, reiterare la stessa osservazione).
- ☐ Quando viene identificata un'argomentazione/difesa forte, va fatto notare al panel e occorre chiedere alla persona interessata di cessare tale argomentazione; considerare anche la possibilità di ricordare ai panellisti quali siano i CdI specifici.
- ☐ Ripetere le condizioni sulla confidenzialità (in particolare nel caso in cui i meeting durino più di un giorno).
- ☐ Evitare affermazioni che possano riflettere le proprie opinioni sull'argomento che viene discusso; ambire a mostrare neutralità.

Considerazioni aggiuntive per il meeting

- ☐ Sottolineare l'importanza del rispetto dei tempi previsti.
- ☐ Far presente a chi è stato incaricato di prendere note di eventuali punti che dovrebbero essere menzionati nel verbale del meeting o nel testo della LG.
- ☐ Chiarire problemi concettuali qualora fosse necessario.
- ☐ Garantire a tutti la stessa opportunità di partecipare, particolarmente ai rappresentanti di comunità/pazienti.
- ☐ Dare la possibilità di avere il tempo per riunirsi ad intervalli regolari col gruppo di tecnici durante il meeting e quando necessario.

Al termine del meeting

- ☐ Riassumere cosa è stato raggiunto.
- ☐ Trovare un accordo su cosa dovrebbe essere raggiunto alla fine del meeting seguente.
- ☐ Chiarire i piani di comunicazione.
- ☐ Dare gli appropriati riconoscimenti.
- ☐ Ripetere le condizioni relative alla confidenzialità dei contenuti delle discussioni (descrivere in dettaglio cosa deve rimanere confidenziale e cosa può essere reso pubblico in accordo con le organizzazioni interessate).
- ☐ Far sapere ai panel che potrebbero ricevere un questionario per raccogliere commenti e valutazioni (laddove applicabile).

Dopo il meeting

- ☐ Il giorno successivo al meeting inviare un messaggio che riassume gli aspetti positivi del meeting e i risultati conseguiti.
- ☐ Fornire in forma scritta un riassunto di ciò che avverrà in seguito.

APPENDICE 5 – Modulo per la dichiarazione dei conflitti d'interesse



Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf; ultimo accesso: 30/1/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *'Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG'*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato, per e-mail all'indirizzo: cneclnlg@iss.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: _____

Codice Fiscale: _____

Titolo di studio: _____

Ente/organizzazione _____ di _____ appartenenza:

E-mail: _____@_____

Argomento/titolo della LG: _____

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego Si ☐ No ☐

1b Consulenza Si ☐ No ☐

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si ☐ No ☐

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida Si ☐ No ☐

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si ☐ No ☐
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si ☐ No ☐

4. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si ☐ No ☐
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si ☐ No ☐

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Si ☐ No ☐
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Si ☐ No ☐

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? Si ☐ No ☐
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Si ☐ No ☐
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG? Si ☐ No ☐
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Si ☐ No ☐

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: ____/____/____

Firma_____

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: ____/____/____

Firma_____

I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: ____/____/____

Firma_____

APPENDICE 6 – Guida per il raggiungimento del consenso nel contesto delle LG sviluppate con metodologia GRADE

©2015. Holger Schünemann. All rights reserved. This document may not be used, disseminated, reproduced, modified, adapted or translated without express written permission from the copyright holder. Traduzione in lingua italiana a cura di Gian Paolo Morgano.

Con l'utilizzo dei framework GRADE EtD, il Panel tipicamente raggiunge un consenso sui criteri e sulle raccomandazioni senza ricorrere a processi di votazione formale. Tuttavia, il ricorso al voto per giungere a una decisione sia sui giudizi relativi ai criteri sia sulle conclusioni (raccomandazioni) può rendersi necessario se il consenso non è stato raggiunto, o i membri del Panel richiedono esplicitamente di votare o la discussione si protrae troppo a lungo.

Approccio per il raggiungimento del consenso

Quando una parte dei panellisti è in disaccordo con la maggioranza, il processo di consenso viene iniziato per consentire una discussione sulle motivazioni alla base del disaccordo (talvolta potrebbe trattarsi di piccole modifiche, come ad esempio dosaggio/somministrazione).

Questo processo viene solitamente guidato dai chair del Panel di esperti.

Per raggiungere il **consenso sui giudizi espressi sui criteri del GRADEpro EtD framework**, si suggerisce il seguente approccio:

- per ciascuna raccomandazione occorre verificare, di volta in volta, quale sia la condizione dei membri del Panel rispetto al conflitto di interesse;
- chiedere un giudizio per ciascun criterio, partendo dal suggerimento iniziale espresso da un membro del Panel (a meno che il giudizio non sia ovvio, per esempio se il problema è una priorità);
- se un panellista ha già un'opinione ben definita sulla raccomandazione finale e ciò potrebbe influenzare i giudizi espressi resto del Panel, è preferibile rivolgersi ad altri membri per ricevere il suggerimento iniziale;
- chiedere se qualcuno è in disaccordo con i giudizi espressi;
- se solo uno o pochi membri sono in disaccordo col resto del Panel, il Chair può chiedere se essi desiderino che il loro disaccordo venga annotato nel GRADE EtD framework nella colonna relativa alle considerazioni aggiuntive (l'annotazione può avere forma anonima o riportare i nomi dei membri in disaccordo);
- se al termine della discussione non è stato raggiunto alcun consenso, il Panel può ricorrere al voto utilizzando il principio della maggioranza semplice (il giudizio ottiene un numero di voti superiore alla metà del numero totale di votanti).

Per raggiungere il **consenso sulle raccomandazioni finali** (sezione delle conclusioni) il Chair (o co-chairs):

- chiede ai membri del Panel se vi è qualcuno che vuole avviare la discussione fornendo un suggerimento iniziale sulla raccomandazione. Talvolta, lo stesso Chair può proporre una raccomandazione, ad esempio quando la direzione della raccomandazione è ben definita. In tal caso, il Chair potrebbe iniziare dicendo che il riassunto dei giudizi è indicativo di una raccomandazione a favore o contro l'intervento, fermo restando che la forza della raccomandazione dovrà essere ancora determinata;
- chiede ai membri del Panel se vi è qualcuno in disaccordo con la raccomandazione proposta;
- ricorre alla votazione, che si svolge sempre in forma anonima con annotazione dei risultati, per stabilire prima la direzione, in base al principio della maggioranza semplice, e successivamente la forza della raccomandazione, per cui è necessario raggiungere il 90% dei votanti;
- prende sempre in considerazione le 5 situazioni paradigmatiche nelle quali è possibile formulare una raccomandazione forte nonostante si sia in presenza di certezza delle prove bassa o molto bassa.

Coinvolgimento dei membri del panel con e senza conflitti di interesse (CdI)

Tutti i membri del Panel sono coinvolti:

- nella valutazione critica delle prove fornite dall'ERT;
- nel fornire considerazioni aggiuntive importanti durante la valutazione delle prove.

Solo i membri del Panel senza CdI saranno coinvolti nella formulazione dei giudizi:

- sui criteri del framework EtD (sia in presenza sia online, utilizzando la funzione Panel Voice di GRADEpro);
- sulle conclusioni e raccomandazioni.

Nel corso della discussione, ai **membri con CdI** è richiesto di rimanere in silenzio e intervenire solo quando richiesto.

Al termine del processo la discussione è aperta a tutti.

Solo in rari casi è possibile apportare dei cambiamenti alle conclusioni, ad esempio quando non sono state considerate informazioni rilevanti, in grado di modificare quanto discusso e deciso sino a quel momento.

La gestione di questo processo richiede buone capacità di moderazione da parte del Chair e applicazione delle regole previste nella checklist per i chair (**Appendice 4**).

APPENDICE 7 – Schemi per la proposta dell'argomento e dello *scope* di una LG.

Schema per la proposta dell'argomento della LG

Dominio		Descrizione
Burden of disease	Mortalità	
	Incidenza	
	Prevalenza	
	Impatto economico (spesa sanitaria annuale)	
Variabilità	Variabilità nella pratica clinica	
	Variabilità negli esiti di salute	
	Variabilità nei costi del trattamento	
Impatto potenziale	Aggiornamento della pratica corrente	
	Esiti di salute (riportare indicatori misurabili)	
	Risorse	
Definizione del Problema	In base alle informazioni riportate sopra	
Finalità della LG	In base alla definizione del Problema	
Prodotto LG	Stima del N. di copie cartacee per ciascuna versione della LG (LG completa, pocket version, versione per i pazienti, ecc)	

Schema per la definizione dello *scope*

Dominio	Descrizione
<i>Titolo della LG</i>	
1. Breve descrizione dell'argomento della LG (storia naturale e quadro epidemiologico della condizione/malattia, offerta dei servizi socio-sanitari, ecc.);	
2. Contenuti dello <i>Scope</i> <i>La potenziale LG è complementare a programmi sanitari esistenti o esistono già in Italia LG simili sullo stesso argomento? Se sì, la nuova LG sostituirà o rappresenterà un supplemento a quella esistente?</i> <i>Fornire una panoramica dei principali argomenti trattati e di quelli non affrontati nella LG (test diagnostici, chirurgia, riabilitazione, stili di vita, ecc.).</i>	
3. Popolazione da includere o escludere (ad es.: gruppi di età specifici o individui con alcune malattie).	
4. Informazioni e supporto da fornire a pazienti e caregiver.	
5. Gli outcome preliminari che saranno considerati (benefici e danni potenziali per i pazienti, impatto sulle assicurazioni sanitarie, punto di vista dei pazienti)	
6. Definire i quesiti principali (clinici, organizzativi, ecc.) secondo il modello PICO.	
7. Specialità consultate Identificazione dei principali stakeholder per l'implementazione o per ulteriori consultazioni sullo <i>scope</i> , se non già coinvolti nella sua preparazione.	
8. Suggerimenti per il monitoraggio dell'implementazione della LG	

APPENDICE 8 - Fattori che influenzano la qualità delle prove.

(Balshema H *et al*, 2011; Gordon HG *et al*, 2011a, 2011b, 2011c, 2011d, 2011e; Guyatt GH *et al*, 2011)

A. **Limiti nella qualità di conduzione dello studio** (punto A.1 della Tabella 6, che possono comportare una riduzione di uno o due livelli). Sono fattori legati strettamente alle modalità di conduzione dello studio e alla probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare bias nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi. Il tipo di limiti da considerare dipende dallo specifico disegno di studio.

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

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

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

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

B. **Incoerenza dei risultati** (punto A.2 della Tabella 6, comporta una riduzione di un livello). Per poter essere valutata è necessario che vi siano più studi che abbiano indagato lo stesso intervento e gli stessi outcome. Si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l’incertezza sulla reale entità dell’effetto dell’intervento.

C. **Incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati** (punto A.3 della Tabella 6, comportano una riduzione di uno o due livelli). Questo criterio si applica all’insieme degli studi disponibili in letteratura e non al singolo studio. Il problema può verificarsi in due

casi:

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

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

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

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

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

- D. **Imprecisione o dati insufficienti** (punto A.4 della Tabella 6, comporta una riduzione di un livello). I risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così stime con ampi intervalli di confidenza.

Una definizione empirica per definire in modo univoco tali situazioni non è semplice.

In altre parole, il metodo GRADE riconosce questa possibilità ma sarà necessaria una migliore concettualizzazione e un'esperienza pratica nell'uso del metodo per definire regole esplicite. Dal punto di vista della produzione di raccomandazioni, in linea generale è possibile decidere di diminuire il livello della qualità delle prove se si verificano certe condizioni.

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

- il campione totale (cumulativo) è minore del teorico campione informativo ottimale;
- il numero totale di eventi è basso o molto basso;
- l'intervallo di confidenza al 95% intorno alla stima dell'effetto include anche una totale mancanza di effetto e:
 - la raccomandazione è a favore dell'intervento - il limite superiore dell'intervallo di confidenza include un effetto che, se fosse reale, rappresenterebbe un beneficio che sarebbe comunque vantaggioso;
 - la raccomandazione è negativa, ovvero contraria all'utilizzo dell'intervento - il limite inferiore dell'intervallo di confidenza include un effetto che, se fosse reale, rappresenterebbe un danno che sarebbe comunque inaccettabile;
- l'intervallo di confidenza al 95% intorno alla stima dell'effetto esclude la totale mancanza di effetto ma:
 - la raccomandazione è a favore dell'intervento - il limite inferiore dell'intervallo di confidenza della stima dell'effetto attraversa una soglia sotto la quale l'intervento sarebbe sconsigliabile;
 - la raccomandazione è contro l'intervento - il limite superiore dell'intervallo di confidenza della stima dell'effetto attraversa una soglia sopra la quale l'intervento dovrebbe essere raccomandato.

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

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

- l'intervallo di confidenza al 95% include la totale mancanza di effetto e il limite superiore o inferiore dell'intervallo di confidenza oltrepassa la differenza minima clinicamente rilevante per i benefici oppure per i danni;
- nel caso la differenza minima clinicamente rilevante non è nota o non è calcolabile, viene suggerito di abbassare la qualità se il limite superiore o inferiore dell'intervallo di confidenza supera la dimensione dell'effetto di un valore di almeno 0,5, in una direzione o nell'altra.

- E. **Pubblicazione selettiva dei dati** (punto A.5 della Tabella 6, comporta una riduzione di un livello). Se si verifica una pubblicazione selettiva di interi studi (*publication bias*) o una pubblicazione selettiva degli outcome (*outcome reporting bias*), gli effetti (positivi o negativi) stimati da uno o più studi possono essere non validi (sia come sovra- che come sottostima dell'ipotetico "valore vero"). Esistono metodi statistici per esplorare l'esistenza o meno di tali bias (Copas e Shi, 2001; Dear e Begg, 1992), ma la loro effettiva utilità è oggetto di dibattito anche tra i metodologi. Il metodo GRADE suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di *publication bias* o di *outcome reporting bias* non sia opportuno procedere a un *downgrading* della qualità.
- F. **Associazione intervento-outcome forte** (punti B.1 e B.2 della Tabella 6, comporta un incremento di uno o due livelli). In studi osservazionali ben condotti, se si osserva un effetto di grandi dimensioni e coerente tra studi diversi, è possibile aumentare il livello di fiducia nella stima dell'effetto. L'aumento del livello si applica solo a studi che non hanno nessun'altra carenza metodologica (nessuna altra diminuzione di livello).
- G. **Presenza di un gradiente dose-risposta** (punto B.3 della Tabella 6, comporta un incremento di un livello). In studi osservazionali ben condotti, se si osserva un effetto proporzionale alla dose del trattamento è possibile aumentare il livello di fiducia nella stima dell'effetto. L'aumento del livello si applica solo a studi che non hanno nessun'altra carenza metodologica (nessuna altra diminuzione di livello).
- H. **Tutti i confondenti plausibili avrebbero ridotto l'effetto che si osserva** (punto B.4 della Tabella 6, comporta un incremento di un livello). In studi osservazionali ben condotti, se si osserva un effetto nonostante tutte le possibili distorsioni (bias) e i potenziali confondenti vadano nella direzione di diminuire l'entità dell'effetto, è possibile aumentare il livello di fiducia nella stima dell'effetto. L'aumento del livello si applica solo a studi che non hanno nessun'altra carenza metodologica (nessuna altra diminuzione di livello).

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

APPENDICE 9 - Esempio di tabella delle evidenze compilata per tutti gli outcome.

EVIDENCE PROFILE (Morgano *et al.*, 2017)

Domanda: In pazienti con MDR-TB, basandosi sulle raccomandazioni dell'OMS, la bedaquilina dovrebbe essere aggiunta a un regime farmacologico di base?

Bibliografia: World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization, 2013.

Valutazione della qualità							N° di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
N° di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Bedaquilina più BR	BR	Relativo (95% IC)	Absolute (95% IC)		
Soggetti trattati con successo alla fine dello studio: 120 settimane (C208 Stadio 2: mITT) ^{a,b}												
1 ^c	studi randomizzati	non importante ^d	non importante	serio ^e	serio ^e	nessuno	38/66 (57,6%) ^a	21/66 (31,8%) ^a	RR 1,81 (1,26 a 2,31) ^{c,f}	26 più per 1000 (da 8 più a 42 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICA
Eventi avversi durante la fase di trattamento di 24 settimane (C208 Stadi 1 and 2: ITT) 7 (valutati attraverso risultati clinici e di laboratorio)												
2 ^g	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^h	molto serio ^e	nessuno	7/102 (6,9%) ⁱ	2/105 (1,9%)	RR 3,60 (0,77 a 14,00)	5 più per 1000 (da 0 meno a 25 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICA
Mortalità alla fine dello studio, 120 settimane (C208 Stadio 2: ITT) (morti riportate)												
1 ^j	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^k	molto serio ^c	nessuno	9/79 (11,4%) ^j	1/81 (1,2%) ^j	RR 9,23 (1,20 a 72,95) ^{l,m}	10 più per 1000 (da 0 meno a 53 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICA
Tempo di conversione a 24 settimane (C208 Stadio 2: mITT1) (misurato con endpoint microbiologici - MGIT960)												
1 ⁿ	studi randomizzati	non importante ^d	non importante	serio ^o	serio ^e	nessuno			non stimabile	–per 1000 (da –a –)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICA
Conversione delle colture a 24 settimane (C208 Stadio 2: mITT1) (misurato con endpoint microbiologici - MGIT960)												
1 ^p	studi randomizzati	non importante ^d	non importante	serio ^o	serio ^e	nessuno	52/66 (78,8%) ^a	38/66 (57,6%) ^a	RR 1,37 (1,10 a 1,77) ^q	21 più per 1000 (da 6 più a 44 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICA
Resistenza acquisita ai fluorochinoloni, aminoglicosidi o capreomicina a 72 settimane (C208 Stadio 2: mITT) 20 (misurato con endpoint microbiologici)												
1 ^r	studi randomizzati	serio ^s	non importante	serio ^o	molto serio ^e	nessuno	2/10 (20,0%) ^t	14/27 (51,9%) ^t	RR 0,39 (0,11 a 1,40) ^u	32 meno per 1000 (da 46 meno a 21 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICA
								25,9% ^t		6 meno per 1000 (da 22 meno a 34 più) ^v		

BR: regime farmacologico di base; CI: intervallo di confidenza; RR: rapporto di rischio; HR: hazard ratio.

Spiegazioni

a. L'analisi Intention-to-Treat modificata (mITT) nel test C208 consisteva in 66 soggetti in ciascun gruppo di randomizzazione dopo aver escluso 13 soggetti (16,5%) trattati con bedaquilina e 15 soggetti (18,5%) con placebo che non avevano MDR o pre-XDR-TB al baseline o per i quali i risultati di MGIT sono stati considerati non valutabili.

b. Guarigioni definite come 5 colture negative consecutive da campioni raccolti con intervalli di almeno 30 giorni nei 12 mesi di trattamento, o se solo una coltura è riportata positiva in quel periodo, poi altre 3 colture negative consecutive da campioni prelevati con intervalli di almeno 30 giorni.

c. La diapositiva dei dati di fine studio fornita da Janssen nella riunione FDA degli Stati Uniti. In questa diapositiva si fa menzione del "successo di trattamento", ma la società ha chiarito che è stata utilizzata la rigida definizione di "guarigione"

dell'OMS.

d. Rappresentatività della popolazione ITT (assunzione fatta per la popolazione ITT).

e. Campioni di piccole dimensioni e ampi intervalli di confidenza limitano la precisione dei risultati: poche (=seri) o molto poche (=molto seri) osservazioni.

f. Questa differenza è statisticamente significativa (Fisher $p=0,005$; Pearson $p=0,003$).

g. Vedi: Janssen, Briefing document to the Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting, 28 November 2012 (NdA204-384), (referred to as 'BD'). BD Table 2 Page 14, Table 51, Page 184; and Slide set prepared by Janssen and presented at the US-FDA Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting, DC, 28 November 2012 (referred to as 'JRd'), JRd Slide 71. Vedi: <https://goo.gl/1QHYjZ>

h. Rischi di eventi avversi (per es., prolungamento del tratto QT) possono aumentare con l'uso della clofazimina; preoccupazioni rispetto al follow-up breve nonostante la lunga emivita di BDQ.

i. Vedi la diapositiva 63 di JRd.

j. Vedi la BD tabella 45, Appendice 4; Analisi su popolazione ITT, C208 stadio 2 solo in un trial ($n=79$ nel braccio bedaquilina, 81 nel braccio placebo); La mortalità tra tutti i soggetti esposti a BDQ nello studio C208 Fase 2, indipendentemente da quando si sono verificati i decessi (inclusi i decessi dopo 120 settimane), contano 10 morti nella BDQ e 2 morti nel gruppo placebo. Contando i decessi rigorosamente all'endpoint di 120 settimane si osservano 9 decessi nel BDQ e 1 nel gruppo placebo.

k. Preoccupazioni riguardo al fatto che se il trattamento ARV fosse stato somministrato nei pazienti HIV positivi, ci sarebbero potute essere interazioni farmacologiche che avrebbero interessato sia gli eventi avversi seri sia la mortalità SAE e la mortalità.

l. Fisher Exact $p=0,017$; Pearson $p=0,014$.

m. Lo squilibrio nelle morti non è chiaro; i fattori clinici (come lo stato di HIV o la gravità della malattia) e il risultato clinico (la malattia è migliorata o meno) non sembrano associati a un rischio più alto/minore per la morte.

n. Vedi BD Figura 22.

o. Preoccupazioni sull'estrapolazione alla popolazione generale; il regime di trattamento di base è stato considerato non ottimale e non in linea con i regimi consigliati dall'OMS (PZA più 4 farmaci di seconda linea attivi).

p. Vedi diapositiva EF-142 di JRd.

q. Fisher Exact $p=0,015$; Pearson $p=0,009$.

r. Vedi diapositiva 52 di JRd.

s. Individuazione selettiva e differenziata della resistenza acquisita alla bedaquilina. Sarebbe stato utile per tutti i pazienti il confronto tra l'ultima coltura positiva disponibile verso quella di base; dovrebbe essere indicata la resistenza acquisita alla bedaquilina, come si è visto nei non rispondenti nel braccio bedaquilina (utilizzando il punto di arresto indicativo per la suscettibilità).

t. Analisi di campioni associati, popolazione m ITT ($n=10$ nel braccio bedaquilina, 27 nel braccio placebo).

u. Fisher Exact $p=0,14$; Pearson $p=0,08$.

v. Il gruppo di esperti ha ipotizzato che il vero rischio di base per lo sviluppo della resistenza fosse sostanzialmente più basso, cioè circa il 25%, se tutti i campioni erano stati testati all'ultimo campione positivo disponibile.

APPENDICE 10 - Checklist metodologica per il controllo di qualità delle valutazioni delle evidenze economiche

Questa checklist è stata progettata per stabilire se una valutazione economica fornisce prove utili per informare il processo decisionale dei vari gruppi (GdL, Panel) e non consente di giudicare né la qualità dello studio né la qualità del reporting.

Identificazione dello studio Specificare autore, titolo, riferimento bibliografico, anno di pubblicazione		
Argomento della LG:		Quesito n.:
Checklist completata da:		
Sezione 1 1: Applicabilità (pertinenza rispetto ai quesiti alla base della revisione della letteratura) Questa checklist dovrebbe essere utilizzata innanzitutto come filtro per studi irrilevanti.	Si/Parzialmente/No /Non chiaro/Non applicabile	Commenti
1.1 La popolazione in studio è appropriata rispetto all'argomento valutato?		
1.2 Gli interventi sono appropriati rispetto all'argomento valutato?		
1.3 Il contesto in cui è stato condotto lo studio è sufficientemente simile al contesto italiano attuale?		
1.4 Quali sono i punti di vista dei decisori politici? Sono stati chiaramente definiti?		
1.5 Sono inclusi tutti gli effetti diretti sulla salute degli individui affetti o dei loro familiari?		
1.6 A tutti i costi futuri e agli outcome è applicato un coefficiente appropriato?		
1.7 Il valore degli effetti sulla salute è espresso in termini di QALY?		

1.8 I costi e gli outcome da altri settori sono misurati e valorizzati appropriatamente?		
Valutazione complessiva: direttamente applicabile/parzialmente applicabile/non applicabile Non è necessario completare la sezione 2 della checklist se lo studio è giudicato "non applicabile".		
Altri commenti:		
Sezione 2: Limitazioni dello studio (livello di qualità metodologica) Questa sezione della checklist dovrebbe essere utilizzata solo nel caso in cui lo studio sia stato giudicato sufficientemente applicabile al contesto della LG.	Si/Parzialmente/No/Non chiaro/Non applicabile	Commenti
2.1 La struttura del modello riflette adeguatamente la natura dell'argomento oggetto di valutazione?		
2.2 L'orizzonte temporale è sufficientemente ampio da riflettere tutte differenze importanti nei costi e nei risultati?		
2.3 Sono inclusi tutti gli outcome importanti e rilevanti?		
2.4 Le stime dei baseline outcome sono ricavate dalle migliori fonti disponibili?		
2.5 Le stime degli effetti del "trattamento" sono ricavate dalle migliori fonti disponibili?		
2.6 Sono inclusi tutti i costi importanti e rilevanti?		
2.7 Le stime dell'uso delle risorse sono ricavate dalle migliori fonti disponibili?		
2.8 I costi unitari delle risorse impiegate sono ricavati dalle migliori fonti disponibili?		

2.9 È presente un'appropriata analisi incrementale ovvero può essere calcolata a partire dai dati disponibili?		
2.10 Tutti i parametri importanti con valori incerti sono sottoposti ad appropriate analisi di sensitività?		
2.11 È presente conflitto di interessi potenziale?		
2.12 Valutazione complessiva: limitazioni minori/limitazioni potenzialmente gravi/limitazioni molto gravi		
Altri commenti:		

Note sull'utilizzo della checklist

Per tutte le domande:

- rispondere “Sì” se lo studio soddisfa a pieno i criteri
- rispondere “Parzialmente” se lo studio soddisfa per larga parte i criteri ma si discosta per alcuni aspetti importanti
- rispondere “No” se lo studio si scosta in modo sostanziale dai criteri
- rispondere “Non chiaro” se non ci sono informazioni sufficienti per giudicare se lo studio soddisfi o meno ai criteri
- rispondere “Non applicabile” se il criterio non è rilevante.

Se la risposta è “Parzialmente” o “No”, utilizzare la colonna “Commenti” per spiegare le ragioni per cui lo studio si discosta dal criterio in esame.

Per approfondimenti sulla compilazione della checklist si rimanda all'Appendice I del manuale del NICE (<https://www.nice.org.uk/process/pmg4/chapter/appendix-i-quality-appraisal-checklist-economic-evaluations>, ultimo accesso: 30/1/2019).

APPENDICE 11 – Esempio di applicazione del GRADE EtD framework

Framework dalle evidenze alle decisioni (Morgano *et al.*, 2017)

(Raccomandazione clinica - prospettiva di popolazione)

Una versione interattiva di questo framework che include informazioni relative ai sottogruppi si trova agli indirizzi: <https://goo.gl/E2RdX5> e <https://goo.gl/Sn46Zv> (ultimo accesso 29/1/2019).



Interactive Evidence to Decision Framework

Authors: A Oxman, P Alonso-Coello, J Moberg, H Schunemann

Date: Feb 2015

1. In pazienti con tubercolosi multifarmaco-resistente (MDR-TB), basandosi sulla raccomandazione dell'OMS, la bedaquilina dovrebbe essere aggiunta a un regime farmacologico di base?

QUESITO

Dettagli sul quesito

Pazienti: pazienti con MDR-TB.

Opzione: bedaquilina + trattamento MDR-TB di routine.

Confronto: solo trattamento farmacologico per MDR-TB di routine (trattamento farmacologico raccomandato dall'OMS).

Esiti principali: pazienti con remissione dei sintomi prima del termine dello studio, eventi avversi seri, mortalità, tempo di conversione, conversioni delle colture al termine del trattamento e resistenza acquisita ad altri farmaci.

Contesto: globale, cliniche per il trattamento della MDR-TB.

Prospettiva: popolazione.

Conflitti di interesse: il Panel riporta che tutti i membri hanno dichiarato conflitti di interesse minori o nessun conflitto di interesse.

Background

L'emergere della resistenza ai farmaci è una minaccia globale per la cura e il controllo della tubercolosi (TB). L'OMS stima che circa 310.000 casi di MDR-TB (resistenti almeno alla rifampicina e all'isoniazide) siano avvenuti tra i pazienti diagnosticati con TB nel 2011. I protocolli terapeutici oggi in uso per la MDR-TB presentano delle criticità: complessivamente la durata del trattamento è maggiore o uguale a 20 mesi e richiede la somministrazione giornaliera di farmaci che sono più tossici e meno efficaci di quelli utilizzati per il trattamento della TB che risponde ai trattamenti farmacologici in uso.

Valutazione

Problema

Il problema è da considerare una priorità?

Giudizio

☐ Non so	☐ Variabile	☐ No	☐ Probabilmente no	☐ Probabilmente sì	☒ Sì
---------------------------------	------------------------------------	-----------------------------	---	---	--

Ricerca delle prove

Di tutti i pazienti con MDR-TB, che complessivamente hanno iniziato il trattamento nel 2009, solo il 48% è stato trattato con successo; il risultato è stato un'alta frequenza di decessi (15%) e di abbandoni ai follow-up (28%), comunemente associati a reazioni avverse al farmaco e ad altri fattori¹.

Effetti benefici

Quanto sono sostanziali gli effetti benefici attesi?

Giudizio

☐ Non so	☐ Variabile	☐ Insignificanti	☐ Modesti	☐ Moderati	☒ Grandi
---------------------------------	------------------------------------	---	----------------------------------	-----------------------------------	--

Ricerca delle prove

Riassunto dei risultati: la bedaquilina per la tubercolosi multifarmaco-resistente (per una versione interattiva, vedi: <https://isof.epistemonikos.org/#/>) (adattata da Organizzazione Mondiale della Sanità').

Partecipanti: pazienti con MDR-TB.

Intervento: bedaquilina + trattamento MDR-TB di routine.

Confronto: trattamento farmacologico per MDR-TB di routine soltanto (trattamento farmacologico raccomandato dall'OMS).

Outcomes	Plain language statements	Absolute Effect Without bedaquiline With bedaquiline	Relative effect (95% CI) N° of participants & studies	Certainty of the evidence GRADE
Cured by end of study Follow-up: 120 weeks	Bedaquiline may increase the number of patients cured.	32 per 100 58 per 100 Difference: 26 more patients per 100 (95% CI: 8 a 42 in più patients)	RR 1,81 (1,26 a 2,31) Based on data from 132 patients in 1 study	⊕⊕⊕⊕ Low
Serious adverse events Follow-up: 24 week treatment phase	It is uncertain whether bedaquiline increases the number of patients who have adverse effects.	2 per 100 7 per 100 Difference: 5 more patients per 100 (95% CI: 0 a 25 in più patients)	RR 3,60 (0,77 a 14,00) Based on data from 207 patients in 2 studies	⊕⊕⊕⊕ Very low
Mortality Follow-up: 120 weeks	It is uncertain whether bedaquiline increases the number of patients who die.	1 per 100 11 per 100 Difference: 10 more patients per 100 (95% CI: 0 a 89 in più patients)	RR 9,23 (1,20 a 72,95) Based on data from 160 patients in 1 study	⊕⊕⊕⊕ Very low
Time to conversion Follow-up: 24 weeks	Bedaquiline may decrease the time to conversion	Median 42 days less (from 125 days without bedaquiline to 83 days with bedaquiline)	-	⊕⊕⊕⊕ Low
Culture conversion at end of treatment phase Follow-up: 24 weeks	Bedaquiline may increase the number of patients with a negative culture at the end of the treatment phase.	58 per 100 79 per 100 Difference: 21 more patients per 100 (95% CI: 6 a 44 in più patients)	RR 1,37 (1,10 a 1,77) Based on data from 132 patients in 1 study	⊕⊕⊕⊕ Low
Acquired resistance to other drugs Follow-up: 72 weeks	It is uncertain whether bedaquiline reduces the number of patients with acquired resistance to other drugs.	25 per 100 19 per 100 Difference: 6 less patients per 100 (95% CI: 22 meno a 34 in più patients)	RR 0,39 (0,11 a 1,40) Based on data from 37 patients in 1 study	⊕⊕⊕⊕ Very low

Effetti indesiderati

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati attesi?

Giudizio

☐ Non so	☐ Variabili	☒ Grandi	☐ Moderati	☐ Piccoli	☐ Insignificanti
---------------------------------	------------------------------------	--	-----------------------------------	----------------------------------	---

Ricerca delle prove

Vedi sopra la tabella riassuntiva dei risultati.

Certezza nelle prove

Qual è la certezza complessiva nelle prove sugli effetti?

☐ Nessuno studio incluso	☒ Molto bassa	☐ Bassa	☐ Moderata	☐ Alta
---	---	--------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------

Ricerca delle prove

Vedi sopra la tabella riassuntiva dei risultati.

Valori

Esiste un'incertezza importante, o variabilità, rispetto al valore che le persone attribuiscono agli esiti principali?

Giudizio

☒ Incertezza o variabilità importante	☐ Possibile incertezza o variabilità importante	☐ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante	☐ Nessuna incertezza o variabilità importante
---	--	--	--

Ricerca delle prove

Nessuna prova è stata identificata.

Considerazioni aggiuntive

Pazienti trattati con successo (con remissione dei sintomi prima del termine dello studio), eventi avversi seri e mortalità sono stati considerati esiti critici per i pazienti, mentre il tempo di conversione delle colture e la resistenza sono stati considerati importanti ma non critici. Il Panel considera che vi sia poca variabilità sul valore che le persone attribuiscono alla possibilità di evitare la morte, mentre esiste incertezza e probabilmente variabilità sul valore che le persone attribuiscono agli altri esiti. Per pazienti con nuova diagnosi di MDR-TB, è improbabile che il fatto che il trattamento sia efficace abbia più importanza del rischio legato all'assunzione di un nuovo farmaco che ha un potenziale nel rischio di aumento della mortalità, eventi avversi seri e una certezza nelle prove molto bassa. Il Panel ha deciso che gli effetti benefici probabilmente superano quelli indesiderati solo per i pazienti che da tempo hanno avuto una diagnosi di MDR-TB (XDR), se altre opzioni non sono disponibili.

Equilibrio negli effetti dei trattamenti

L'equilibrio tra gli effetti benefici e quelli indesiderati favorisce l'opzione o il confronto?

Giudizio

☐ Non so	☐ Variabile	☐ Favorisce il confronto	☒ Probabilmente favorisce il confronto	☐ Non favorisce il confronto	☐ Probabilmente favorisce l'opzione	☐ Favorisce l'opzione
---------------------------------	------------------------------------	---	--	---	--	--

Ricerca delle prove

Vedi sopra la tabella riassuntiva dei risultati.

Risorse necessarie

Quanto sono grandi le risorse necessarie (costi)?

Giudizi

☐ Non so	☒ Variabile	☐ Grandi costi	☐ Costi moderati	☐ Costi trascurabili o risparmi	☐ Risparmi moderati	☐ Grandi risparmi
---------------------------------	---	---------------------------------------	---	--	--	--

Ricerca delle prove

I dati di costo per caso base in ogni Paese sono presi da uno studio², con l'aggiunta di dati supplementari forniti dagli autori dello studio stesso. Per le stime di base relative al costo unitario per singolo paziente, basandosi sulle stime di Janssen, per un trattamento completo con bedaquilina, è stato utilizzato un costo di 900 US\$ (per i Paesi beneficiari del Fondo Globale [Global Fund]) e di 3000 US\$ (per tutti gli altri Paesi). Inoltre, è stato aggiunto il costo di 4 elettrocardiogrammi.

Per stimare il possibile risparmio derivante da un trattamento breve con la bedaquilina, è stato stimato il costo di una fase intensiva della durata di sei mesi. I costi per una fase intensiva di otto mesi sono stati aggiustati per tenere in considerazione le riduzioni del tempo di ospedalizzazione e la durata di assunzione necessaria di una seconda linea di agenti parenterali (farmaci antitubercolosi iniettabili). Per i Paesi (Perù e Nepal) in cui nelle fasi intensive di trattamento non vi era stata una durata della degenza lunga, si è stimata una riduzione nei costi relativa alle visite cliniche. È stato assunto in maniera conservativa che tutti gli altri costi (gestione del programma, costi per i test, ecc.) siano rimasti gli stessi di quelli del regime non breve di bedaquilina.

Certezza nelle prove delle risorse necessarie

Qual è la certezza nelle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

☐ Nessuno studio incluso	☒ Molto bassa	☐ Bassa	☐ Moderata	☐ Alta
---	---	--------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------

Ricerca delle prove

I risultati erano ambigui nei contesti a basso reddito, e altamente dipendenti dalle assunzioni fatte riguardo la generalizzabilità dei risultati degli studi ai contesti abituali. Il gruppo di esperti ha osservato che vi è necessità di ulteriori analisi per testare la robustezza delle assunzioni nei vari contesti e per valutare separatamente l'accessibilità economica².

Costo-efficacia

L'analisi costo-efficacia favorisce l'opzione o il confronto?

Giudizio

☐ Non so	☐ Variabile	☐ Favorisce il confronto	☐ Probabilmente e favorisce il confronto	☐ Non favorisce né l'opzione né il confronto	☒ Probabilmente favorisce l'opzione	☐ Favorisce l'opzione
---------------------------------	------------------------------------	---	---	---	---	--

Ricerca delle prove

Un modello per l'analisi della costo-efficacia incrementale derivato dall'aggiunta della bedaquilina al regime per la MDR-TB raccomandato dall'OMS è stato prodotto da un consulente indipendente con contratto con l'OMS e sottoposto a revisione da un gruppo di esperti¹. Il modello ha assunto che la bedaquilina sarebbe stata aggiunta al trattamento di tutti i pazienti che stavano per iniziare un trattamento per MDR-TB. Sono stati esplorati diversi scenari per valutare la costo-efficacia della bedaquilina in vari contesti. Secondo le assunzioni operate dal modello, i regimi con bedaquilina sono stati valutati essere relativamente

costo-efficaci nella maggior parte dei contesti, ma i risultati erano ambigui nei contesti a basso reddito, e altamente dipendenti dalle assunzioni fatte riguardo la generalizzabilità dei risultati dei trial nei contesti abituali.

Considerazioni aggiuntive

Sulla base dei dati e delle assunzioni utilizzate nel modello, che potrebbero non riflettere le situazioni della vita reale, vi è una variabilità relativa alla costo-efficacia nei differenti contesti. Inoltre, vi è una serie di limiti nel modello utilizzato per l'analisi costo-efficacia (per es., non ha tenuto in considerazione gli eventi avversi seri, non ha tenuto in considerazione gli effetti sulla trasmissibilità, ecc.).

Considerato che la raccomandazione del gruppo di esperti è di utilizzare la bedaquilina solamente per un sottogruppo selezionato di tutta la popolazione di pazienti MDR-TB (al contrario di tutti i pazienti con MDR-TB che erano stati considerati nell'analisi costo-efficacia), il modello costo-efficacia necessita di ulteriori miglioramenti in modo tale che i risultati siano disponibili anche per questi sottogruppi specifici.

Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità in sanità?

Giudizio

☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Non so	Variabile	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata

Ricerca delle prove

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

Considerazioni aggiuntive

È difficile valutare se la somministrazione di bedaquilina avrebbe o meno un impatto sull'equità in sanità a causa dell'incertezza circa la sua accessibilità e i suoi effetti. Se fosse efficace ma non disponibile per qualche popolazione in quanto non reperibile o troppo costosa allora l'equità sarebbe diminuita. Anche la mancanza di accesso al monitoraggio potrebbe diminuire l'equità. D'altra parte, è opinione del Panel che, nella misura in cui gli effetti benefici della bedaquilina superano gli effetti indesiderati, l'assicurarsi che la bedaquilina sia accessibile ai pazienti con XDR potrebbe aumentare l'equità in sanità.

Accettabilità

L'intervento/opzione è accettabile per i principali portatori di interessi?

Giudizio

☐	☒	☐	☐	☐	☐
Non so	Variabile	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì

Ricerca delle prove

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

Considerazioni aggiuntive

Parte del personale sanitario potrebbe essere riluttante nel trattare i pazienti con bedaquilina, considerata la certezza molto bassa nelle prove di evidenza e un possibile aumento della mortalità e degli eventi avversi gravi. D'altra parte, il Panel ha deciso che parte del personale sanitario potrebbe essere riluttante nel non trattare pazienti con una prognosi così negativa.

Fattibilità

L'opzione è possibile da implementare?

Giudizio

☐	☒	☐	☐	☐	☐
Non so	Variabile	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì

Ricerca delle prove

Nessuna prova è stata identificata.

Considerazioni aggiuntive

Costi e vincoli normativi locali potrebbero rappresentare delle barriere per la diffusione dell'utilizzo della bedaquilina. Il punto di vista del Panel è che bisognerebbe attuare il monitoraggio clinico e la gestione delle comorbidità (particolarmente per le patologie cardiache ed epatiche).

CONCLUSIONI

Tipo di raccomandazione

☐ Raccomandazione forte contro l'opzione	☐ Raccomandazione condizionata contro l'opzione	☐ Raccomandazione condizionale per l'intervento o per il confronto	☒ Raccomandazione condizionata a favore dell'opzione	☐ Raccomandazione forte a favore dell'opzione
---	--	---	--	--

Raccomandazione

Il Panel suggerisce l'aggiunta della bedaquilina al regime farmacologico raccomandato dall'OMS per il trattamento della MDR-TB in pazienti adulti che si trovino nelle seguenti circostanze (raccomandazione condizionata, certezza nelle prove molto bassa):

- Secondo le raccomandazioni dell'OMS, non può essere disegnato un regime efficace che contenga, in aggiunta alla pirazinamide, i quattro farmaci di seconda linea.
- Esistono prove documentate relative alla resistenza a qualsiasi fluoroquinolone in aggiunta al MDR.

Inoltre:

- Dovrebbe essere seguita una procedura per garantire un processo decisionale da parte del paziente debitamente informato.
- La bedaquilina dovrebbe essere utilizzata con cautela in persone con infezione HIV e in persone con comorbidità (quali il diabete) o persone che abusano di alcol o droghe, considerata l'assenza o la scarsità di informazioni a riguardo.
- La bedaquilina dovrebbe essere utilizzata per una durata massima di sei mesi alle dosi suggerite (400 mg al giorno per le prime 2 settimane, seguita da 200 mg tre volte al giorno per le successive 22 settimane).
- La bedaquilina non dovrebbe essere aggiunta da sola a un regime farmaceutico non efficace.
- Sono indispensabili i test iniziali e il monitoraggio per il prolungamento dell'intervallo QT e lo sviluppo di aritmie.
- Dovrebbero essere messi in atto il monitoraggio clinico e la gestione delle comorbidità (specialmente cardiache ed epatiche).
- In assenza di un test specifico per la bedaquilina DST, la resistenza a essa dovrebbe essere monitorata tramite la valutazione delle concentrazioni minime inibenti (MIC).

Giustificazione

Considerati i potenziali danni che potrebbero essere importanti e l'incertezza circa sia i benefici sia i danni della bedaquilina, il Panel ha concluso che la maggior parte dei pazienti sceglierebbe di non assumere la bedaquilina. Tuttavia, il Panel ha concluso anche che la maggior parte dei pazienti che da lungo tempo hanno una MDR-TB XDR e solo loro, se non esistono altre opzioni, sceglierebbe di assumere la bedaquilina.

La raccomandazione è una raccomandazione di tipo condizionata che dovrebbe essere implementata solamente per una sottopopolazione molto specifica e in circostanze molto specifiche. Inoltre, la raccomandazione è provvisoria, dal momento che il Panel ha deciso di rivederla nel 2015 o prima, se nuovi dati riguardanti la sicurezza e l'efficacia della bedaquilina saranno disponibili (da studi post-commercializzazione o trial/studi in corso).

Giustificazione dettagliata

Effetti benefici: il numero di pazienti trattati con successo con la bedaquilina (numero di persone con remissione dei sintomi prima del termine dello studio) era maggiore rispetto a quelli non trattati con la bedaquilina (26 in più ogni 100; 95% CI da 8 a 42 in più).

Effetti indesiderati: sono state registrate più morti (10 in più ogni 100; 95% CI da 0 a 53 in più) e più eventi avversi seri (5 in più: 95% CI da 0 a 25 in più) nei gruppi trattati con bedaquilina rispetto a quelli senza bedaquilina.

Certezza nelle prove: vi era una certezza molto bassa nelle prove relativamente alla mortalità e agli eventi avversi seri, e una certezza bassa nelle prove relativamente al successo del trattamento (persone con remissione dei sintomi prima della fine dello studio) dovuta a imprecisione (dimensione del campione piccola e pochi eventi), rischio di distorsione (esclusione inappropriata di 19 pazienti randomizzati) e uso di esiti surrogati (conversioni della coltura).

Valori: nonostante esista poca variabilità sul valore che le persone attribuiscono alla mortalità, esiste incertezza e probabilmente variabilità su come le persone possano valutare gli altri esiti.

Equilibrio degli effetti: per pazienti con nuova diagnosi di MDR-TB, è improbabile che il fatto che il trattamento sia efficace (numero di persone trattate con successo prima del termine dello studio) abbia più importanza del rischio legato all'assunzione di un nuovo farmaco che ha un potenziale nel rischio di aumento della mortalità, eventi avversi seri e con una certezza nelle prove molto bassa. Gli effetti desiderati probabilmente superano quelli indesiderati solo per i pazienti che da tempo hanno avuto una diagnosi di MDR-TB XDR, se altre opzioni non sono disponibili.

Considerazioni sui sottogruppi

La bedaquilina è suggerita esclusivamente solo per i pazienti che da tempo hanno avuto una diagnosi di MDR-TB XDR in specifiche condizioni.

Considerazioni circa l'implementazione

- Dovrebbe essere seguita una procedura per garantire un processo decisionale da parte del paziente debitamente informato.
- Dovrebbero essere disponibili attrezzature per svolgere i test di base, il monitoraggio dell'allungamento del tratto QT e dello sviluppo di aritmie.
- Bisognerebbe effettuare monitoraggio cardiaco ed epatico.

Monitoraggio e valutazione

- Il report spontaneo di reazioni avverse al farmaco dovrebbe essere rafforzato a livello nazionale e dovrebbe essere stabilita una farmacovigilanza attiva tra i gruppi di pazienti trattati col farmaco.
- La resistenza alla bedaquilina dovrebbe essere monitorata.
- La resistenza ad altri farmaci anti-tubercolotici dovrebbe essere monitorata seguendo le raccomandazioni dell'OMS.

Priorità di ricerca

- Si dovrebbero velocizzare i trial clinici di fase 3 per la sicurezza e l'efficacia della bedaquilina, con particolare attenzione alla mortalità (comprese le cause di morte), nel trattamento della MDR-TB.
- Sviluppo di un test affidabile per la resistenza alla bedaquilina.
- Farmacocinetica, studi di sicurezza ed efficacia in popolazioni specifiche (pediatria, pazienti con HIV, persone con problemi di alcol e droga, anziani, donne gravide, TB extra-polmonare, persone con diabete).
- Studi sulla sicurezza, compresi tipo, frequenza e severità degli eventi avversi (nel breve e lungo periodo).
- Interazione farmaco-farmaco, compresi i farmaci per la TB già esistenti o di nuovo sviluppo e farmaci antiretrovirali.
- Impatto sulla mortalità (comprese le cause di morte).
- Acquisizione di resistenza alla bedaquilina e ad altri farmaci per la TB.
- Durata e dosaggi del trattamento.
- Valori attribuiti ai pazienti.
- Ulteriore ricerca circa la validità della conversione colturale come marcatore surrogato dell'esito del trattamento

Bibliografia

1. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2013. Disponibile su: <https://goo.gl/tVs4M7> (ultimo accesso: 30/1/2019).
2. Fitzpatrick C, Floyd K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Pharmacoeconomics* 2012; 30: 63-80.