



Antonino Cartabellotta

Presidente Fondazione GIMBE

Standard internazionali per la produzione delle linee guida

International standards for developing clinical practice guidelines

Riassunto

Le linee guida (LG) sono documenti che contengono raccomandazioni finalizzate a migliorare l'assistenza ai pazienti, basate su una revisione sistematica delle evidenze e sulla valutazione di benefici e rischi di opzioni alternative. Negli ultimi decenni, il numero di LG prodotte è aumentato in maniera esponenziale, tanto che medici, pazienti e altri stakeholder devono spesso destreggiarsi tra numerose LG di variabile qualità, talvolta anche discordanti. Considerato che le LG rappresentano la sintesi delle conoscenze scientifiche per definire standard assistenziali con cui valutare le performance di professionisti e organizzazioni sanitarie che possono avere un ruolo nel contenzioso medico-legale e che i loro potenziali benefici sono proporzionali alla loro qualità, è indispensabile disporre di strumenti di valutazione standardizzati. La revisione descrive gli standard pubblicati dal Guidelines International Network (G-I-N) per guidare le società scientifiche a produrre linee guida di elevata qualità metodologica, governando adeguatamente i conflitti di interesse, come richiesto dal nuovo articolo 5 della legge sulla responsabilità professionale in corso di approvazione.

Parole chiave: linee guida, responsabilità professionale, conflitti di interesse, metodologia

Summary

Clinical practice guidelines (CPGs) are statements that include recommendations intended to optimize patient care that are informed by a systematic review of evidence and an assessment of the benefits and harms of alternative care options. As in the last decades the number of CPGs has largely increased, today clinicians, patients and other stakeholders must often face up to numerous different quality and sometimes contrasting CPGs. As CPGs synthesize evidence in order to define care standards used to assess healthcare providers' and organizations' performance, they may play a relevant role in malpractice litigation and their potential benefits are proportional to their quality, standardized assessment tools are necessary. This review describes standards published by Guidelines International Network (G-I-N) to guide professional societies to develop high quality CPGs and to adequately address and manage conflicts of interest, as required by new article 5 of the Medical Responsibility Law currently being approved.

Key words: clinical practice guidelines, professional responsibility, conflicts of interest, methodology.

Indirizzo per la corrispondenza:

Antonino Cartabellotta

Fondazione GIMBE

via Amendola, 2

40121 Bologna

E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

Secondo la definizione dell'Institute of Medicine (IOM) le linee guida (LG) sono "documenti che contengono raccomandazioni finalizzate a migliorare l'assistenza ai pazienti, basate su una revisione sistematica delle evidenze e sulla valutazione di benefici e rischi di opzioni alternative"¹. Negli ultimi decenni, il numero di LG prodotte in tutto il mondo, sia da istituzioni governative che da organizzazioni private, è aumentato in maniera esponenziale, tanto che medici, pazienti e altri stakeholder devono spesso destreggiarsi tra numerose LG di variabile qualità, talvolta anche discordanti².

Considerato che le LG rappresentano la sintesi delle conoscenze scientifiche per definire standard assistenziali con cui valutare le performance di professionisti e organizzazioni sanitarie e che i loro potenziali benefici sono proporzionali alla loro qualità, è indispensabile disporre di uno strumento di valutazione standardizzato. Con questo obiettivo è stato creato lo strumento AGREE³ (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*), divenuto negli anni il riferimento internazionale per valutare la qualità delle linee guida⁴. Dal 2010 è disponibile AGREE II⁵, nuova versione dello strumento: AGREE II, di cui la Fondazione GIMBE ha realizzato la versione italiana ufficiale^{6,7}, rappresenta oggi lo strumento di riferimento per valutare la qualità delle LG pubblicate ma, in quanto destinato agli utilizzatori di LG e non ai produttori, non definisce esplicitamente gli standard per la produzione delle LG. Più recentemente, il gruppo AGREE ha sviluppato l'AGREE Reporting Checklist, strumento finalizzato a migliorare il reporting delle linee guida⁸, anch'esso tradotto in italiano dalla Fondazione GIMBE⁹. La struttura e la presentazione dell'AGREE Reporting Checklist sono coerenti con AGREE II, il cui contenuto viene di fatto utilizzato per definire gli standard di reporting di linee guida di elevata qualità. In altri termini, analogamente ad AGREE II, la checklist contiene 23 item (ciascuno dei quali con specifici criteri di reporting) organizzati in 6 dimensioni. Gli autori di linee guida possono utilizzare l'AGREE Reporting Checklist sia nelle fasi di stesura e verifica finale, per essere certi di includere tutte le informazioni, sia come controllo di qualità una volta terminata la redazione della linea guida.

Numerose istituzioni, quali l'IOM, l'Organizzazione Mondiale della Sanità, il National Institute for Health and Clinical Excellence, lo Scottish Intercollegiate Guidelines Network, il National Health and Medical Research Council, diverse società scientifiche e altre organizzazioni hanno elaborato standard per la produzione di LG e, nel nostro paese, anche all'interno del Sistema Nazionale Linee Guida è disponibile un manuale per la produzione di LG¹⁰. Tuttavia, i recenti report sui criteri di affidabilità delle LG^{11,12}, hanno rilevato sia la difficoltà di implementare la lunga lista dei vari standard, sia la loro scarsa applicabilità in setting differenti¹³.

Il Guidelines International Network (G-I-N), rete fondata nel 2002 e costituita oggi da 108 organizzazioni che producono LG in 49 paesi¹⁴, riconosce la necessità di minimizzare le differenze di qualità tra le LG e di promuovere lo sviluppo di LG affidabili. In risposta alla richiesta di standard internazionali per la produzione delle LG, il G-I-N ha proposto un set di requisiti fondamentali con l'obiettivo di avviare un confronto internazionale e raggiungere il consenso sugli standard minimi per la produzione

delle LG¹⁵. Grazie a una meticolosa ricerca bibliografica sono stati identificati manuali, protocolli e articoli relativi alla produzione delle LG: sono stati quindi identificati i requisiti fondamentali per la produzione di LG di elevata qualità, considerando gli aspetti pratici correlati alla loro inclusione nel processo di sviluppo, implementazione e adattamento delle LG. Il presente articolo fa riferimento alla versione italiana ufficiale degli "Standard internazionali G-I-N per la produzione di linee guida", realizzata dalla Fondazione GIMBE¹⁶.

Requisiti fondamentali di una linea guida di elevata qualità

La produzione di una LG per la pratica clinica prevede varie fasi, ciascuna delle quali può essere gestita con diversi gradi di rigore metodologico¹⁷. I requisiti proposti dal G-I-N rappresentano i criteri minimi per definire una LG di elevata qualità (Tab. I); il G-I-N raccomanda alle organizzazioni ed ai professionisti impegnati nella produzione di LG di soddisfare tali criteri e di valutare l'eventuale necessità di adattamento locale. Nei documenti che riportano i metodi utilizzati per la produzione delle LG, le organizzazioni dovrebbero sempre specificare come hanno soddisfatto ciascuno dei requisiti.

1. Composizione del gruppo di sviluppo della linea guida

Il gruppo di sviluppo della LG dovrebbe includere diversi stakeholder rilevanti: professionisti sanitari, metodologi, esperti sull'argomento e pazienti.

Il gruppo di sviluppo della LG – Guideline Development Group (GDG) – oltre a essere responsabile della revisione delle evidenze, della loro integrazione nelle raccomandazioni cliniche e della stesura della LG, assicura che le raccomandazioni siano basate sulle migliori evidenze scientifiche disponibili, senza essere distorte da altri fattori. Considerato che GDG non multidisciplinari possono produrre raccomandazioni cliniche non evidence-based¹⁸⁻²², un GDG ideale dovrebbe includere diversi stakeholder rappresentativi di professionisti sanitari, esperti sul tema, metodologi con competenze nella valutazione e sintesi delle evidenze, economisti sanitari, cittadini e pazienti.

Per garantire l'affidabilità delle raccomandazioni, un coordinatore efficiente e neutrale dovrebbe guidare il GDG per garantire contributi equilibrati da parte di tutti i membri²³. Il coordinatore del GDG deve avere una conoscenza generale dell'argomento, ma non deve necessariamente essere un esperto, perché il suo ruolo principale è quello di facilitare la discussione e raggiungere il consenso: un co-

Tabella I. Requisiti fondamentali di una linea guida di elevata qualità.

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

GDG: *Guidelines Development Group* (gruppo che ha sviluppato la LG)

ordinatore esperto sul tema della LG potrebbe avere infatti preconcetti che rischiano di introdurre bias.

Anche la dimensione del GDG è importante: gruppi troppo numerosi possono essere difficili da gestire, mentre gruppi di piccole dimensioni potrebbero non essere rappresentativi di tutte le categorie rilevanti di stakeholder. Sebbene non siano disponibili evidenze definitive sulla giusta dimensione del GDG, l'esperienza suggerisce adeguati gruppi costituiti da 10-20 componenti.

Il coinvolgimento ottimale di pazienti e cittadini nel processo di produzione delle LG è un argomento molto dibattuto²⁴⁻²⁷. Infatti, se le loro opinioni sulla qualità di vita correlata a diverse malattie o a specifici interventi sanitari possono essere preziose, la limitata cultura medico-scientifica e metodologica può ostacolare un processo evidence-based. Quando cittadini e pazienti hanno diritto di voto all'interno del GDG, è opportuno prevedere interventi di formazione e supporto per consentire loro di svolgere adeguatamente il ruolo assegnato.

2. Processo decisionale

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

La produzione di LG evidence-based è un processo che richiede il consenso del GDG per selezionare e interpretare le evidenze, per integrarle nelle raccomandazioni cliniche, per determinare come gestire le aree grigie dove non esistono evidenze per rispondere a rilevanti quesiti clinici. Solo alcune organizzazioni utilizzano processi di consenso formale come la tecnica del gruppo nominale, il metodo Delphi, la votazione formale²⁸⁻³⁰, che generano processi più evidence-based e meno influenzati da bias³¹⁻³². Indipendentemente dai metodi utilizzati, la LG dovrebbe definire chiaramente un quorum e documentare il processo di consenso^{33,34}.

3. Conflitti di interesse

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

Nonostante la rilevanza dei conflitti di interesse – *conflicts of interest* (COI) – finanziari e non finanziari nella produzione delle LG³⁵⁻³⁷, le policy per la dichiarazione e la gestione sono estremamente variabili tra le diverse organizzazioni³⁸ e in genere vengono riportate raramente³⁹. Per COI si intendono “circostanze che espongono al rischio che il giudizio professionale o le azioni riguardanti un interesse primario vengano indebitamente influenzate da un interesse secondario”⁴⁰.

Nel processo di produzione di linee guida per la pratica clinica esistono due categorie di COI: quelli economici diretti, riferiti alle relazioni finanziarie con organizzazioni che investono direttamente in prodotti o servizi rilevanti per l'argomento trattato e quelli indiretti, quali avanzamenti di carriera, incremento della propria attività professionale e prestigio sociale⁴¹ (Tab. II).

I COI di natura “intellettuale”, come ad esempio la coerenza rigorosa con le proprie idee o “attività accademiche che creano un potenziale attaccamento a certi punti di vista”⁴², appartengono alla seconda categoria e, in ultima

analisi, possono generare un guadagno economico indiretto tramite emolumenti o altri benefici legati ad un avanzamento di carriera. Le evidenze suggeriscono che tutti i tipi di COI possono influenzare le raccomandazioni delle linee guida, determinando un rischio di bias⁴³, che è indispensabile minimizzare attraverso un approccio sistematico alla disclosure e alla gestione dei COI⁴⁴. Nonostante queste criticità siano universalmente riconosciute, disclosure e gestione dei COI da parte delle organizzazioni che producono linee guida sono spesso insoddisfacenti^{45 46}. Consapevole della rilevanza di questo requisito il G-I-N ha pubblicato le raccomandazioni per la gestione dei conflitti di interesse nel processo di produzione delle LG⁴⁷ (box), tradotte in italiano dalla Fondazione GIMBE⁴⁸.

4. Ambito della LG

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

La LG dovrebbe indicare chiaramente gli obiettivi e i principali quesiti affrontati. L'ambito include i criteri diagnostici, i benefici e gli effetti avversi delle varie opzioni di trattamento, i principali esiti valutati, la popolazione target e i potenziali utenti della LG^{49 50}.

Tabella II. Classificazione dei conflitti di interesse nel processo di produzione di linee guida⁴⁸.

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 dell'attività 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 e comitati Coinvolgimento in una lobby che possa ottenere un guadagno dalle linee guida Scrivere o fare consulenza per un provider ECM o una casa editrice Convinzioni o posizioni personali ^e

^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, etc

Box. Principi per la disclosure e la gestione dei COI.

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

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

Tutte le LG dovrebbero prevedere, all'interno della stessa LG o in un documento separato e citato ⁵¹, una chiara descrizione del processo di elaborazione, includendo il processo di selezione dei componenti del GDG e del coordinatore, i metodi di revisione delle evidenze, il processo decisionale utilizzato dal GDG per valutare le evidenze e formulare le raccomandazioni, la diffusione e l'implementazione della LG, eventuali processi di revisione o di approvazione.

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

Le LG affidabili si basano su revisioni sistematiche delle evidenze scientifiche di elevata qualità ⁵²⁻⁵⁴, che utilizzano metodi rigorosi per identificare i quesiti clinici, per definire

i criteri di inclusione ed esclusione degli studi e per classificare la qualità delle evidenze. Il G-I-N ha già sviluppato specifici moduli per sintetizzare gli studi di accuratezza diagnostica, quelli che valutano l'efficacia degli interventi sanitari, gli studi di prognosi e le analisi economiche.

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

Le raccomandazioni devono essere affermazioni chiare ed evidence-based per fornire a chi utilizza le LG indicazioni precise per un'efficace erogazione dell'assistenza. Le raccomandazioni dovrebbero essere supportate dalla scrupolosa valutazione delle evidenze scientifiche; dall'entità di benefici e rischi e, se possibile dei costi; dagli aspetti relativi a risorse e fattibilità; da considerazioni sull'implementazione; dalle preferenze e aspettative di pazienti e caregivers; dagli aspetti etici e legali. Le raccomandazioni che riguardano interventi sanitari dovrebbero utilizzare un linguaggio non ambiguo, riflettendo il livello delle evidenze scientifiche. Una raccomandazione dovrebbe essere formulata in forma attiva e in modo da essere facilmente applicata. Le organizzazioni che producono LG dovrebbero utilizzare termini come "dovrebbe" o "raccomanda" e, tranne quando esiste una reale incertezza sulle prove di efficacia, dovrebbero evitare termini ed espressioni vaghe come "potrebbe", "può" o "prendere in considerazione", che ostacolano l'implementazione delle LG nella pratica clinica ⁵⁵.

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

Le organizzazioni che producono LG dovrebbero utilizzare un approccio standardizzato per il grading e la sintesi delle evidenze. La forza delle raccomandazioni dovrebbe essere stabilita sulla base di numerose determinanti: qualità delle evidenze, entità dei benefici e dei rischi, consistenza, rilevanza clinica, generalizzabilità e applicabilità, preferenze del paziente. Una chiara identificazione della qualità delle evidenze e della forza delle raccomandazioni aumenta l'affidabilità delle LG e ne migliora l'implementazione ⁵⁶⁻⁵⁷. Tra i vari sistemi di grading, da oltre 10 anni il metodo GRADE ⁵⁸⁻⁵⁹ è il più utilizzato in tutto il mondo dalle organizzazioni che producono LG ⁶⁰.

9. Peer review e consultazione degli stakeholder

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

Prima della sua pubblicazione, la LG dovrebbe essere sottoposta a revisione da parte di stakeholder esterni al GDG: esperti clinici e metodologi, rappresentanti dello sponsor, cittadini e pazienti⁶¹. Tale revisione, oltre ai contenuti della LG, dovrebbe prevedere anche una revisione metodologica sia dell'evidence report, sia della LG. Nella selezione dei revisori è importante scegliere chi, verosimilmente, è in grado di fornire commenti basati sulla conoscenza scientifica e clinica, piuttosto che opinioni prive di fondamento. La LG deve riportare una sintesi del processo di revisione esterna.

10. Validità e aggiornamento della linea guida

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

Considerato che l'obsolescenza delle LG è più o meno rapida in relazione alla disponibilità di nuove evidenze^{62,63}, è importante fissarne il termine di validità e la strategia di aggiornamento, se pianificata⁶⁴. Le organizzazioni che producono LG dovrebbero quindi stabilire le tempistiche di aggiornamento oppure un limite temporale oltre il quale, in assenza di aggiornamenti, la LG non dovrebbe più essere considerata valida.

11. Finanziamenti e sponsor

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

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

Conclusioni

In Italia il rinnovato l'interesse per le linee guida emerge da una insolita prospettiva: costringere i medici ad aderire alle linee guida in cambio di una (presunta) tranquillità giudiziaria, riducendo la loro autonomia professionale, con il DdL "Disposizioni in materia di responsabilità professionale del personale sanitario". A dispetto dell'impegno della comunità scientifica internazionale per massimizzare qualità e trasparenza delle linee guida, il riduzionismo normativo ha inizialmente seguito la scia della semplificazione amministrativa: nella sua formulazione originale, infatti, l'articolo 5 del DdL faceva riferimento a «linee guida elaborate dal-

le società scientifiche iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del Ministro della Salute», senza alcun riferimento ai metodi di produzione delle linee guida, né ai requisiti di trasparenza richiesti alle società scientifiche. Il testo ignorava così oltre 30 anni di ricerca metodologica⁶⁵ che hanno inequivocabilmente dimostrato che qualità delle LG non è garantita dall'autorevolezza del produttore⁶⁶ - né tantomeno dalla loro legittimazione normativa - ma dipende dal rigore metodologico nel processo di elaborazione e da un'adeguata governance dei conflitti di interesse⁶⁷ che influenzano in maniera rilevante la formulazione delle raccomandazioni.

Fortunatamente, grazie alle numerose audizioni parlamentari tra cui quella della Fondazione GIMBE⁶⁸, la formulazione dell'art. 5 "Buone pratiche clinico-assistenziali e raccomandazioni previste dalle linee guida" è stata modificata nella giusta direzione: in particolare, identificando nell'Istituto Superiore di Sanità il garante della metodologia di produzione delle LG e definendo la regolamentazione dei conflitti di interesse delle società scientifiche^{69,70}, e delle altre organizzazioni legittimate a produrre LG e definendo un limite temporale (2 anni) per il loro aggiornamento, le LG possono tutelare l'integrità della scienza nell'interesse di cittadini e pazienti⁷¹.

Bibliografia

- 1 Institute of Medicine. *Clinical practice guidelines we can trust*. Washington, DC: National Academies Press, 2011.
- 2 Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, et al. *Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization*. *Ann Intern Med* 2003;139:493-8.
- 3 AGREE Collaboration. *Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project*. *Qual Saf Health Care* 2003;12:18-23.
- 4 Makarski J, Brouwers MC; AGREE Enterprise. *The AGREE Enterprise: a decade of advancing clinical practice guidelines*. *Implement Sci* 2014;9:103.
- 5 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. *AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care*. *CMAJ* 2010;182:E839-42.
- 6 Cartabellotta A. *AGREE II: come valutare la qualità delle linee guida*. *Recenti Prog Med* 2011;102:217-9.
- 7 AGREE Next Step Consortium. *AGREE II. Checklist per valutare la qualità delle linee guida*. Fondazione GIMBE: Bologna, aprile 2011. Disponibile a: www.gimbe.org/agree. Ultimo accesso: 4 febbraio 2016.
- 8 Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K; AGREE Next Steps Consortium. *The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines*. *BMJ* 2016;352:i1152.
- 9 Cartabellotta A, Laganà AS. *AGREE Reporting Checklist: uno*

- strumento per migliorare il reporting delle linee guida. *Evidence* 2016;8:e1000146.
- 10 Istituto Superiore di Sanità-Sistema Nazionale Linee Guida. *Manuale metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica*. Maggio 2002. Disponibile a: www.snlg-iss.it/manuale_metodologico_SNLG. Ultimo accesso: 4 febbraio 2016.
 - 11 Kredo T, Bernhardsson S, Machingaidze S, et al. *Guide to clinical practice guidelines: the current state of play*. *Int J Qual Health Care* 2016;28:122-8.
 - 12 Kung J1, Miller RR, Mackowiak PA. *Failure of clinical practice guidelines to meet Institute of Medicine standards: two more decades of little, if any, progress*. *Arch Intern Med* 2012;172:1628-33.
 - 13 Kuehn BM. *IOM sets out "gold standard" practices for creating guidelines, systematic reviews*. *JAMA* 2011;305:1846-8.
 - 14 Guidelines International Network. Disponibile su: www.g-i-n.net.
 - 15 Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al; Board of Trustees of the Guidelines International Network. *Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines*. *Ann Intern Med* 2012;156:525-31.
 - 16 Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al; Board of Trustees of the Guidelines International Network. *Guidelines International Network: verso standard internazionali per la produzione di linee guida*. *Evidence* 2012;4(6):e1000022.
 - 17 Schünemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, et al. *Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise*. *CMAJ* 2014;186:E123-42.
 - 18 Fretheim A, Schünemann HJ, Oxman AD. *Improving the use of research evidence in guideline development: 3. Group composition and consultation process*. *Health Res Policy Syst* 2006;4:15.
 - 19 Hutchings A, Raine R. *A systematic review of factors affecting the judgments produced by formal consensus development methods in health care*. *J Health Serv Res Policy* 2006;11:172-9.
 - 20 Kahan JP, Park RE, Leape LL, et al. *Variations by specialty in physician ratings of the appropriateness and necessity of indications for procedures*. *Med Care* 1996;34:512-23.
 - 21 Murphy E, Dingwall R, Greatbatch D, et al. *Qualitative research methods in health technology assessment: a review of the literature*. *Health Technol Assess* 1998;2:iii-ix, 1-274.
 - 22 Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, et al. *Clinical guidelines: developing guidelines*. *BMJ* 1999;318:593-6.
 - 23 Pagliari C, Grimshaw J, Eccles M. *The potential influence of small group processes on guideline development*. *J Eval Clin Pract* 2001;7:165-73.
 - 24 Krahn M, Naglie G. *The next step in guideline development: incorporating patient preferences*. *JAMA* 2008;300:436-8.
 - 25 Owens DK. *Improving practice guidelines with patient-specific recommendations*. *Ann Intern Med* 2011;154:638-9.
 - 26 Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. *Improving the use of research evidence in guideline development: 10. Integrating values and consumer involvement*. *Health Res Policy Syst* 2006;4:22.
 - 27 Wedzicha W, Fletcher M, Powell P. *Making ERS guidelines relevant and accessible: involving patients and the public*. *Breathe* 2011;8:9-11.
 - 28 Fink A, Kosecoff J, Chassin M, et al. *Consensus methods: characteristics and guidelines for use*. *Am J Public Health* 1984;74:979-83.
 - 29 Fretheim A, Schünemann HJ, Oxman AD. *Improving the use of research evidence in guideline development: 5. Group processes*. *Health Res Policy Syst* 2006;4:17.
 - 30 Woolf SH. *Practice guidelines, a new reality in medicine. II. Methods of developing guidelines*. *Arch Intern Med* 1992;152:946-52.
 - 31 Hutchings A, Raine R. *A systematic review of factors affecting the judgments produced by formal consensus development methods in health care*. *J Health Serv Res Policy* 2006;11:172-9.
 - 32 Shekelle PG, Schriger DL. *Evaluating the use of the appropriateness method in the Agency for Health Care Policy and Research Clinical Practice Guideline Development process*. *Health Serv Res* 1996;31:453-68.
 - 33 Fink A, Kosecoff J, Chassin M, et al. *Consensus methods: characteristics and guidelines for use*. *Am J Public Health* 1984;74:979-83.
 - 34 Fretheim A, Schünemann HJ, Oxman AD. *Improving the use of research evidence in guideline development: 5. Group processes*. *Health Res Policy Syst* 2006;4:17.
 - 35 Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, et al. *Conflict of interest disclosures for clinical practice guidelines in the national guideline clearinghouse*. *PLoS One* 2012;7:e47343.
 - 36 Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. *Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry*. *JAMA* 2002;287:612-7.
 - 37 Akl EA, El-Hachem P, Abou-Haidar H, et al. *Considering intellectual, in addition to financial, conflicts of interest proved important in a clinical practice guideline: a descriptive study*. *J Clin Epidemiol* 2014;67:1222-8.
 - 38 Norris SL, Holmer HK, Burda BU, et al. *Conflict of interest policies for organizations producing a large number of clinical practice guidelines*. *PLoS One* 2012;7:e37413.
 - 39 Bindslev JB, Schroll J, Gotzsche PC, et al. *Underreporting of conflicts of interest in clinical practice guidelines: cross sectional study*. *BMC Med Ethics* 2013;14:19.
 - 40 Institute of Medicine. *Conflict of interest in medical research, education, and practice*. Washington, DC: National Academies Press, 2009.
 - 41 Schünemann HJ, Osborne M, Moss J, et al; ATS Ethics and Conflict of Interest Committee and the Documents Development and Implementation Committee. *An official American Thoracic Society policy statement: managing conflict of interest in professional societies*. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:564-80.
 - 42 Guyatt G, Akl EA, Hirsh J, et al. *The vexing problem of guidelines and conflict of interest: a potential solution*. *Ann Intern Med* 2010;152:738-41.

- ⁴³ Thompson DF. *Understanding financial conflicts of interest*. N Engl J Med 1993;329:573-6.
- ⁴⁴ Schünemann HJ, Woodhead M, Anzueto A, et al. *A vision statement on guideline development for respiratory disease: the example of COPD*. Lancet 2009;373:774-9.
- ⁴⁵ Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, et al. *Conflict of interest disclosures for clinical practice guidelines in the national guideline clearinghouse*. PLoS One 2012;7:e47343.
- ⁴⁶ Norris SL, Holmer HK, Burda BU, et al. *Conflict of interest policies for organizations producing a large number of clinical practice guidelines*. PLoS One 2012;7:e37413.
- ⁴⁷ Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, et al; Board of Trustees of the Guidelines International Network. *Guidelines international network: principles for disclosure of interests and management of conflicts in guidelines*. Ann Intern Med 2015;163:548-53.
- ⁴⁸ Holger J, Schünemann, Lubna A, Al-Ansary, et al; Board of Trustees of the Guidelines International Network. *Disclosure e gestione dei conflitti di interesse nelle linee guida: i principi del Guidelines International Network*. Evidence 2016;8:e100013.
- ⁴⁹ Grimshaw J, Freemantle N, Wallace S, et al. *Developing and implementing clinical practice guidelines*. Qual Health Care 1995;4:55-64.
- ⁵⁰ McGory ML, Shekelle PG, Rubenstein LZ, et al. *Developing quality indicators for elderly patients undergoing abdominal operations*. J Am Coll Surg 2005;201:870-83.
- ⁵¹ Qaseem A, Snow V, Owens DK, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods*. Ann Intern Med 2010;153:194-9.
- ⁵² Freeman AC, Sweeney K. *Why general practitioners do not implement evidence: qualitative study*. BMJ 2001;323:1100-2.
- ⁵³ Shiffman RN, Dixon J, Brandt C, et al. *The Guide Line Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation*. BMC Med Inform Decis Mak 2005;5:23.
- ⁵⁴ Grol R, Grimshaw J. *From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care*. Lancet 2003;362:1225-30.
- ⁵⁵ Lomotan EA, Michel G, Lin Z, et al. *How "should" we write guideline recommendations? Interpretation of deontic terminology in clinical practice guidelines: survey of the health services community*. Qual Saf Health Care 2010;19:509-13.
- ⁵⁶ Ansari MT, Tsertsvadze A, Moher D. *Grading quality of evidence and strength of recommendations: a perspective*. PLoS Med 2009;6:e1000151.
- ⁵⁷ Kavanagh BP. *The GRADE system for rating clinical guidelines*. PLoS Med 2009;6:e1000094.
- ⁵⁸ Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*. BMJ 2004;328:1490.
- ⁵⁹ Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*. BMJ 2008;336:924-6.
- ⁶⁰ Neumann I, Santesso N, Akl EA, et al. *A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach*. J Clin Epidemiol 2016 Jan 6 [Epub ahead of print].
- ⁶¹ AGREE Collaboration. *Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project*. Qual Saf Health Care 2003;12:18-23.
- ⁶² Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, et al. *Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated?* JAMA 2001;286:1461-7.
- ⁶³ Martínez García L, Sanabria AJ, García Álvarez E, et al. *The validity of recommendations from clinical guidelines: a survival analysis*. CMAJ 2014;186:1211-9.
- ⁶⁴ Shekelle PG. *Updating practice guidelines*. JAMA 2014;311:2072-3.
- ⁶⁵ Kredo T, Bernhardsson S, Machingaidze S, et al. *Guide to clinical practice guidelines: the current state of play*. Int J Qual Health Care 2016;28:122-8.
- ⁶⁶ Classen DC, Mermel LA. *Specialty society clinical practice guidelines: time for evolution or revolution?* JAMA 2015;314:871-2.
- ⁶⁷ Johansson M, Stattin P. *Guidelines are too important to be left to clinical experts*. CMAJ 2012;184:159-60.
- ⁶⁸ Audizione rappresentanti della Fondazione GIMBE. *Comunicazione nella Seduta n. 334 del 6 aprile 2016, 12ª Commissione permanente (Igiene e sanità)*. Disponibile a: www.senato.it/application/xmanager/projects/leg17/attachments/documento_evento_procedura_commissione/files/000/003/751/GIMBE.pdf. Ultimo accesso: 3 novembre 2016.
- ⁶⁹ Graham T, Alderson P, Stokes T. *Managing conflicts of interest in the UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) clinical guidelines programme: qualitative study*. PLoS One 2015;10:e0122313.
- ⁷⁰ Moynihan RN, Cooke GP, Doust JA, et al. *Expanding disease definitions in guidelines and expert panel ties to industry: a cross-sectional study of common conditions in the United States*. PLoS Med 2013;10:e1001500.
- ⁷¹ Lenzer J, Hoffman JR, Furberg CD, et al; Guideline Panel Review Working Group. *Ensuring the integrity of clinical practice guidelines: a tool for protecting patients*. BMJ 2013;347:f5535.

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.