

LINEE GUIDA

- **Strumento** di razionalizzazione del comportamento clinico-organizzativo
- **Necessarie** a causa di:
 - notevole variabilità nell' erogazione delle prestazioni sanitarie*
 - avvento della medicina basata sulle prove*

SCOPO LINEE GUIDA

- Produrre raccomandazioni basate sull'evidenza per supportare, orientare le scelte cliniche
- Razionalizzare l'uso di risorse



FORNIRE INDICAZIONI SUGLI INTERVENTI PIÙ EFFICACI
ED EFFICIENTI IN UNA DETERMINATA SITUAZIONE,
CONSIDERANDO IL RAPPORTO BENEFICI/RISCHI

LINEE GUIDA

Sono raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare medici e pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche

Field MJ, Lohr KN. Guidelines for clinical practice: from development to use 1992, Institute of Medicine, National Academy Press, Washington DC

LINEE GUIDA

- **Multidisciplinarietà** del gruppo responsabile della produzione delle LG
- **Valutazione sistematica delle prove scientifiche** disponibili quale base per le raccomandazioni formulate
- **Classificazione delle raccomandazioni** in base alla qualità delle prove scientifiche che le sostengono

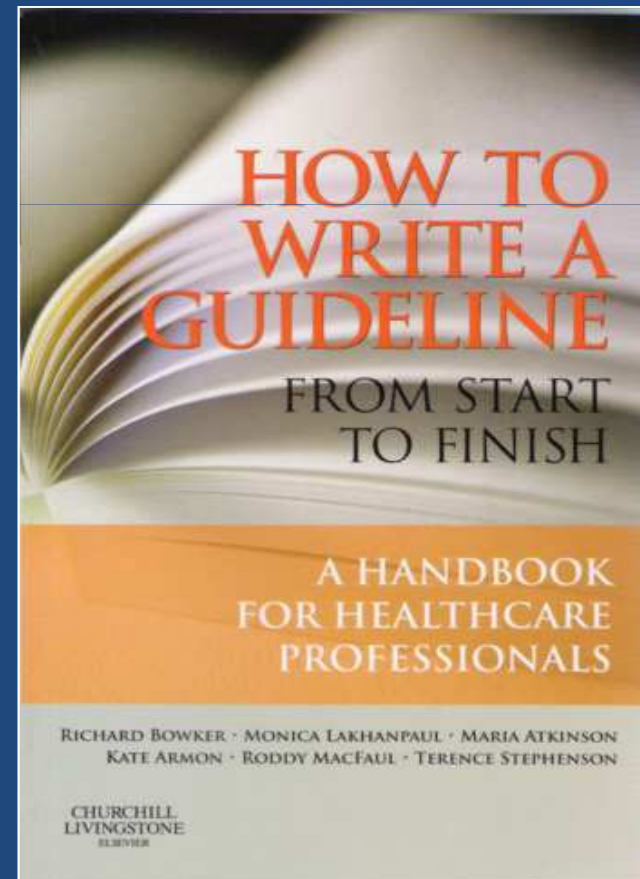
The guidelines manual

NICE

Shetland NHS Board

10 Writing the clinical guideline

Protocol for the production of Clinical Guidelines.



I REQUISITI PER LO SVILUPPO E L'APPLICABILITÀ DI UNA LINEA GUIDA EVIDENCE-BASED

1. Una linea guida per la pratica clinica dovrebbe basarsi sulle migliori prove scientifiche disponibili e includere una dichiarazione esplicita sulla **qualità delle informazioni** utilizzate (*Levels of evidence*) e **importanza/rilevanza/fattibilità/priorità** della loro implementazione (*Strenght of recommendation*).
2. Il metodo usato per sintetizzare le informazioni deve essere quello delle **revisioni sistematiche** (da aggiornare se già disponibili o da avviare *ex novo* se non disponibili) o dell'aggiornamento di linee guida basate su prove di efficacia già prodotte da altri gruppi o agenzie.
3. Il processo di sviluppo di una linea guida deve essere **multidisciplinare** e dovrebbe includere anche rappresentanti dei cittadini/pazienti. Il coinvolgimento multidisciplinare di tutti gli operatori sanitari, di esperti metodologi e di cittadini/pazienti migliora la qualità delle linee guida, poiché la condivisione favorisce la sua adozione nella pratica.
4. Una linea guida dovrebbe **esplicitare le alternative** di trattamento e i loro effetti sugli esiti.
5. Una linea guida dovrebbe essere **flessibile e adattabile** alle mutevoli condizioni locali. Dovrebbe includere le prove relative a differenti popolazioni target e diversi contesti geografici e clinici, considerare i costi e prevedere gli aggiustamenti a differenti sistemi di valori e preferenze dei pazienti.
6. Nel produrre una linea guida dovrebbero essere esplicitati i possibili **indicatori di monitoraggio** utili a valutare l'effettiva applicazione.
7. Una linea guida dovrebbe essere **aggiornata** con regolarità per evitare che le raccomandazioni divengano obsolete.
8. Una linea guida dovrebbe essere **chiara**, dotata di una struttura semplice e di un linguaggio comprensibile, esplicitando in modo inequivocabile i punti ritenuti fondamentali e le aree di incertezza.

CRITERI ESSENZIALI

CRITERI RELATIVI A APPLICABILITÀ E IMPATTO

FACILE DA CONSULTARE

PNLG - Manuale metodologico, 2004

GRADO DELLE RACCOMANDAZIONI

- **Level of evidence - livello delle prove**
definisce il grado di validità delle informazioni scientifiche su cui si basano le raccomandazioni
- **Strength of recommendations - forza delle raccomandazioni**
definisce l'importanza attribuita alla loro applicazione

GRADO DELLE RACCOMANDAZIONI

- **Livello di prova:** probabilità che un certo numero di conoscenze sia derivato da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici
- **Forza delle raccomandazioni:** probabilità che l'applicazione di una raccomandazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione cui la raccomandazione è rivolta
- **Rilevanza delle decisioni:** indicatore che misura l'entità delle conseguenze prevedibili

US Agency for Healthcare Research and Quality

A lungo utilizzato dalle principali agenzie internazionali di LG

AHCPR - Livello di evidenza

Ia

Evidenza ottenuta da meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati (RCT).

Ib

Evidenza ottenuta da almeno un RCT.

IIa

Evidenza ottenuta da almeno un studio controllato ben disegnato senza randomizzazione.

IIb

Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio quasi-sperimentale ben disegnato.

III

Evidenza ottenuta da studi descrittivi non-sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, di correlazione e di casi.

IV

Evidenza ottenuta da rapporti di commissioni di esperti o opinioni e/o esperienze cliniche di persone autorevoli.

AHCPR - Forza delle raccomandazioni

A
(Livelli di Evidenza Ia, Ib)

Richiede: almeno un RCT come parte dell'insieme di letteratura di complessiva buona qualità e consistenza che suggerisce specifiche raccomandazioni.

B
(Livelli di Evidenza IIa, IIb, III)

Richiede: disponibilità di studi clinici ben condotti ma non RCT sui temi della raccomandazione.

C
(Livello di Evidenza IV)

Richiede: evidenza ottenuta da rapporti di commissioni di esperti o opinioni e/o esperienze cliniche di persone autorevoli.
Indica assenza di studi clinici direttamente applicabili di buona qualità.

COMMENTI

Schema rigido, basato prevalentemente sul disegno degli studi piuttosto che su:

loro qualità metodologica

rilevanza dei risultati

importanza dei benefici attesi

Limite principale rigida corrispondenza tra forza delle raccomandazioni e livelli di prova

Scottish Intercollegiate Guideline Network

SIGN - Livelli di evidenza

1++

Metanalisi di alta qualità, revisioni sistematiche di RCT, o RCT con un rischio molto basso di *bias*.

1+

Metanalisi ben condotte, revisioni sistematiche di RCT, o RCT con un rischio molto basso di *bias*.

1-

Metanalisi, revisioni sistematiche di RCT, o RCT con un rischio elevato di *bias*.

2++

Revisioni sistematiche di alta qualità di studi caso-controllo o di coorte.
Studi caso-controllo o di coorte di alta qualità con un rischio molto basso di confondimento, *bias*, o casualità e un'alta probabilità che la relazione sia causale.

2+

Studi caso-controllo o di coorte ben condotti con un rischio basso di confondimento, *bias*, o casualità e una moderata probabilità che la relazione sia causale.

2-

Studi caso-controllo o di coorte con un rischio elevato di confondimento, *bias*, o casualità e un rischio significativo che la relazione non sia causale.

3

Studi non-analitici, per esempio case reports, serie di casi.

4

Opinione dell'esperto.

Scottish Intercollegiate Guideline Network

SIGN - Forza delle raccomandazioni

A

Almeno una metanalisi, revisione sistematica o RCT classificato come 1++, e direttamente applicabile alla popolazione target.

oppure

Una revisione sistematica di RCT o un corpo di evidenza consistente principalmente in studi classificati come 1+, direttamente applicabile alla popolazione target, e che dimostra una consistenza globale dei risultati.

B

Un insieme di evidenze che include studi classificati come 2++, direttamente applicabile alla popolazione target, e che dimostra una consistenza globale dei risultati.

oppure

Evidenza estrapolata da studi classificati come 1++ o 1+.

C

Un insieme di evidenze che include studi classificati come 2+, direttamente applicabile alla popolazione target, e che dimostra una consistenza globale dei risultati.

oppure

Evidenza estrapolata da studi classificati come 2++.

D

Livello di evidenza 3 o 4.

oppure

Evidenza estrapolata da studi classificati come 2+.

Good Practice Points

Raccomandazione del migliore comportamento pratico basata sulla esperienza clinica del gruppo di elaborazione della linea guida.

ASCO

ASCO - Livelli di prova

I

Evidenza ottenuta da metanalisi di multipli studi clinici controllati ben disegnati. RCT con errori dovuti a bassi falsi positivi ed errori dovuti a bassi falsi negativi (elevata potenza).

II

Evidenza ottenuta da almeno uno studio sperimentale ben disegnato. RCT con errori dovuti ad alti falsi positivi ed errori dovuti ad alti falsi negativi (bassa potenza).

III

Evidenza ottenuta da studi quasi-sperimentali ben disegnati come studi non randomizzati, gruppo singolo, pre-post, coorte, serie temporali o serie di casi-controlli *matched*.

IV

Evidenza ottenuta da studi non sperimentali ben disegnati come studi comparativi e correlazioni descrittive e studi di casi.

V

Evidenza ottenuta da *case reports* ed esempi clinici.

ASCO - Forza delle raccomandazioni

A

Ci sono evidenze di tipo I o risultati consistenti da multipli studi di tipo II, III o IV.

B

Ci sono evidenze di tipo II, III o IV e i risultati sono generalmente consistenti.

C

Ci sono evidenze di tipo II, III o IV ma i risultati non sono consistenti.

D

Ci sono poche o nessuna evidenza empirica sistematica.

CENTRO PER LA VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DELL'ASSISTENZA SANITARIA (CeVEAS) - Modena

LIVELLI DI PROVA

Prove di tipo

I

Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.

II

Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.

III

Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro meta-analisi.

IV

Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro meta-analisi.

V

Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.

VI

Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

CENTRO PER LA VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DELL'ASSISTENZA SANITARIA (CeVEAS) - Modena

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

A

L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.

B

Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.

C

Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.

D

L'esecuzione della procedura non è raccomandata.

E

Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

The National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®)

NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1: The recommendation is based on high-level evidence (e.g. randomized controlled trials) and there is uniform NCCN consensus.

Category 2A: The recommendation is based on lower-level evidence and there is uniform NCCN consensus.

Category 2B: The recommendation is based on lower-level evidence and there is nonuniform NCCN consensus (but no major disagreement).

Category 3: The recommendation is based on any level of evidence but reflects major disagreement.

All recommendations are category 2A unless otherwise noted.

GRADO DELLE RACCOMANDAZIONI



GARANZIA DELLE RACCOMANDAZIONI

TUTTAVIA.....

Difficile avere LG basate su elevati livelli di prova

Problema studi randomizzati sponsorizzati o spontanei

Spesso assenza di studi di conferma

Indicazioni all'impiego di farmaci in tempi troppo brevi

RADIOTERAPIA DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

Volume bersaglio

intera ghiandola mammaria

±

letto tumorale

+

linfonodi sovra-infraclaveari se $N+ \geq 4$

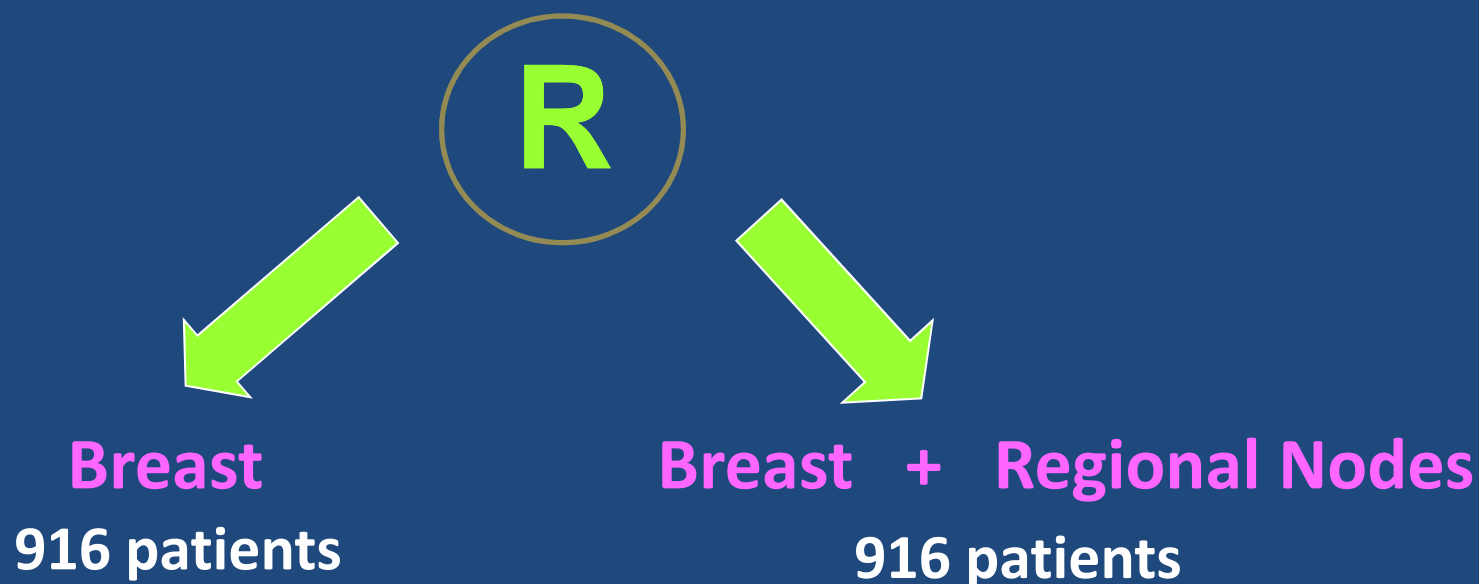
Eusoma, Kurtz , EJC 2002
NCCN, 2007

Indicazioni derivate dai risultati di studi di RT post-mastectomia
considerando la simile biologia tumorale

Supremo: RT su parete

CAN-NCIC-MA20 – Clinical Trials Group Phase III Randomised Study

node positive and high risk node-negative breast
cancer treated with breast conserving surgery

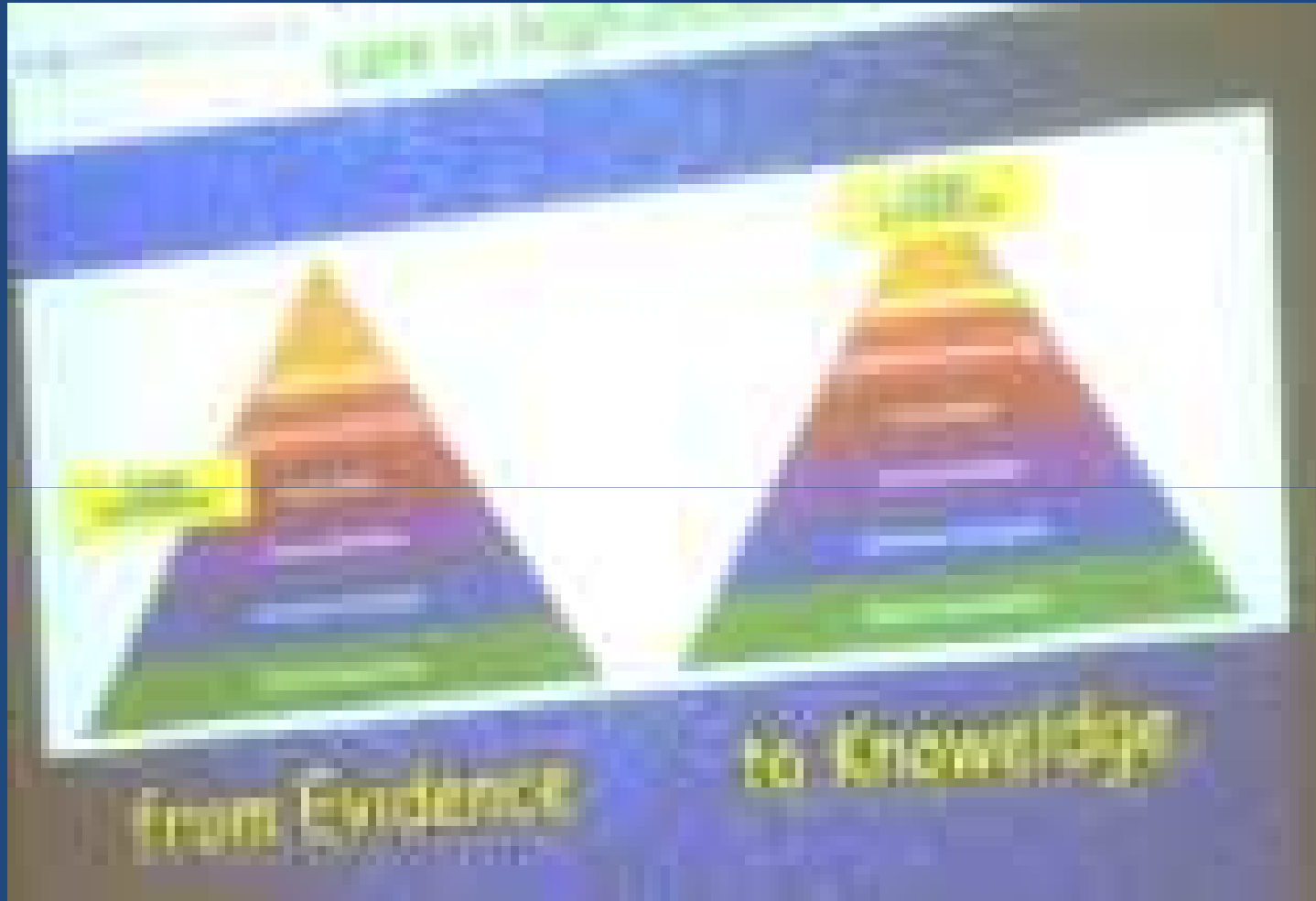


Stratification according to:

excised axillary nodes: (< 10 vs \geq 10)
positive nodes (0, 1-3, >3)
adjuvant chemotherapy (anthracyclines, other, none)
hormonal therapy (yes, no)

CASE REPORT

- Case report possono essere utili perché possono allertare su determinate problematiche
- Il problema identificato può portare a formulare raccomandazioni in attesa di risultati di studi di conferma.
- Case report individuali non sono generalmente utili nel determinare relazioni causa-effetto
- Report di serie di casi possono essere utili perché possono indicare trend



- Elevato il numero di LG

- Raccolte in banche dati:

www.guideline.gov

www.cma.ca/cpgs

[www.nzgg.org.nz.library.cfm](http://www.nzgg.org.nz/library.cfm)

www.sign.ac.uk

www.pnlg.it

Esempio di percorso di elaborazione di una linea guida

La descrizione del percorso per l'elaborazione di una linea guida (LG) basata sulle prove di efficacia seguirà una sorta di «protocollo operativo» analogo a quelli seguiti per la stesura di un progetto di ricerca o di una revisione sistematica.

Le fasi principali per realizzare una linea guida *evidence-based* nell'ambito di un programma nazionale o regionale sono le seguenti:

- individuazione dei destinatari della LG;
- definizione degli obiettivi;
- definizione delle modalità di lavoro;
- formalizzazione e organizzazione del gruppo di lavoro;
- definizione e condivisione delle metodologie da seguire (ricerca delle fonti primarie e secondarie, criteri per le revisioni sistematiche, condivisione dello schema di *grading* scelto), se necessario anche attraverso un breve processo di formazione per i membri del gruppo;
- analisi delle prove disponibili sull'argomento (ricerca primaria o revisione sistematica);
- ricerca nelle banche dati delle linee guida basate sulle prove di efficacia esistenti;
- stesura di una bozza di LG che contenga raccomandazioni e indicatori;
- invio della bozza a *referee* esterni;
- confezione del documento finale.

Sintesi del metodo adottato dal PNLG per la produzione di linee guida

Scelta degli argomenti. Il metodo epidemiologico (rilevanza in termini di incidenza, mortalità eccetera), quello della disponibilità delle prove (analizzando su banche dati la disponibilità di ultimi dati di efficacia di interventi sui problemi sanitari individuati) e pareri di operatori vengono combinati in modo semi-strutturato. Seguendo questo metodo misto si è individuata la sindrome influenzale come tema sanitario ricorrente, di grande impatto per il paese e per il quale vi è una base di prova strutturata crescente.

Scelta dei gruppi di lavoro. La scelta si basa sulle competenze specifiche degli esperti, sul loro curriculum e sulla rappresentatività in relazione all'argomento. Per il trattamento della sindrome

Definizione dei quesiti scientifici e piano di lavoro. I quesiti scientifici a cui dare risposta vengono definiti in sede di gruppo di lavoro durante la prima riunione del *panel* di esperti, nella quale vengono anche definiti i principali quesiti per la gestione del problema clinico. Il primo nodo

Raccolta delle prove. Il PNLG ha adottato una struttura gerarchica di ricerca e valutazione delle evidenze. Le prove di efficacia e sicurezza vengono ricercate innanzitutto nella Cochrane Library (Clib)¹, e più precisamente nella banca dati di revisioni sistematiche (CDSR) prodotte dai Gruppi Cochrane o da altri (DARE). Qualora questo tentativo si riveli infruttuoso viene di nuovo consultata la Clib e altre banche dati bibliografiche per identificare singoli *trial* e/o studi comparativi non randomizzati.

Redazione ed evoluzione della bozza di LG. Una volta raccolte e valutate le prove (che vengono sintetizzate su apposite schede), il comitato di redazione procede a una prima stesura della LG e delle raccomandazioni. Questa bozza viene fatta circolare tra tutti coloro che contribuiscono al progetto (*panel*, rappresentanti società scientifiche e comitato di redazione del PNLG) per eventuali commenti. La bozza viene rivista e cambiata sulla base dei commenti ricevuti; problemi e opinioni ulteriori vengono esaminati durante la seconda e ultima riunione plenaria del gruppo di lavoro e con i rappresentanti delle società scientifiche.

Assegnazione *grading*. Nelle linee guida, le raccomandazioni vengono qualificate con un certo grado di Livello di prova (LDP) e di Forza della raccomandazione (FDR),

The National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®)

- NCCN is an [alliance of 21 of the world's leading cancer centers](#), working together to develop treatment guidelines for most cancers.....
.....
- The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology ([NCCN Guidelines®](#)) document evidence-based, consensus-driven management to ensure that all patients receive preventive, diagnostic, treatment, and supportive services that are most likely to lead to optimal outcomes.

The National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®)

- The [NCCN Guidelines](#) are composed of recommendations based on the best evidence available at the time they are derived.
- Because new data are published continuously, it is essential that the NCCN Guidelines also be continuously updated and revised to reflect new data and new clinical information.
- The goal of the [NCCN Guidelines](#) is to help oncologists make the major clinical decisions encountered in managing their patients by providing ready access to synthesized information.
- The [NCCN Guidelines](#) provide recommendations for appropriate care for most but not all patients; however, individual patient circumstances must be considered when applying these recommendations.

The National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®)

The [NCCN Guidelines](#) are composed of several critical components:

a **list of panel members** providing institutional affiliations and specialties

an **algorithm or decision pathway** outlining the step-by-step clinical decision-making process for patient management,

The National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®)

a **discussion describing the data the recommendations are based** upon and the important issues considered in interpreting the data and developing the algorithm

references providing evidence on which recommendations are based

disclosure of potential conflicts of interest of panel members, staff, and NCCN itself

The National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®)

- These **panel members are multidisciplinary**, disease-specific subspecialists who are both clinicians and researchers.
- In addition, each guideline undergoes annual institutional review where it is circulated among the multidisciplinary faculty for comment at each NCCN Member Institution.
- The panel members are supported by seven doctoral level and eight masters prepared NCCN staff who perform literature searches, draft and edit discussion sections of the [NCCN Guidelines](#), and develop the algorithms to reflect the consensus of the panel members.
- The effort is also supported by dedicated administrative personnel who perform a variety of scheduling and logistical tasks associated with maintaining a large, active program.

Multidisciplinarieta'

RADIOTERAPISTA ONCOLOGO

ANATOMO PATOLOGO

PAZIENTE

CHIRURGO

RADIOLOGO

ONCOLOGO MEDICO

Clinical care is complex and cannot be delivered to a high standard without working as a team

Oltre all' approccio multidisciplinare considerare anche un approccio **multiprofessionale** che dovrebbe vedere coinvolti:

TSRM

infermieri

farmacisti

fisioterapisti

medici di medicina generale

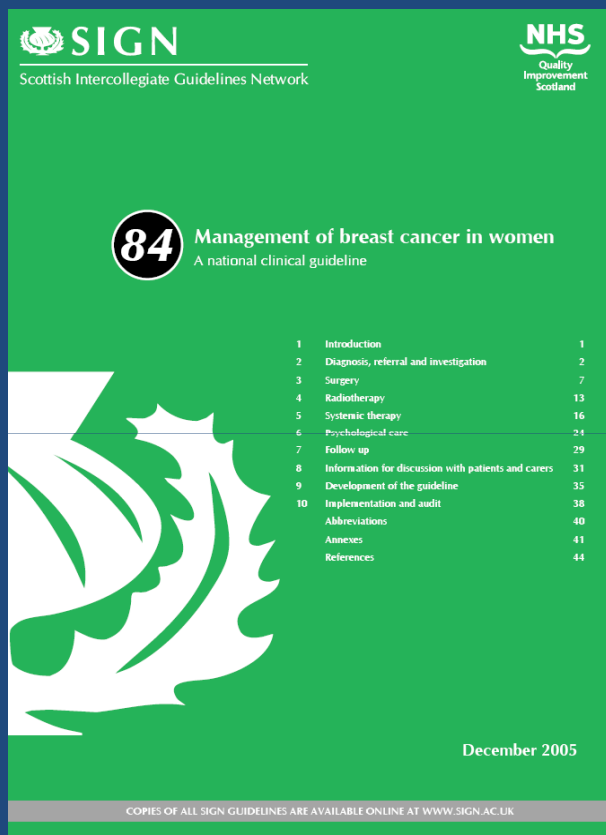
pazienti

metodologi

MIGLIORARE LA QUALITÀ DELLE PRESTAZIONI OFFERTE
AI PAZIENTI

Il corpo del documento deve essere preceduto da alcune informazioni essenziali:

1. L'indicazione degli autori delle raccomandazioni, con la specificazione della qualifica e del ruolo svolto nell'elaborazione.
2. L'indicazione di eventuali finanziamenti.
3. Un'avvertenza («Note per gli utilizzatori», da ripetere sempre uguale) dove si riassume il significato delle linee guida nazionali. Nell'avvertenza si ricorda che le decisioni cliniche sul singolo paziente richiedono l'applicazione delle raccomandazioni, fondate sulle migliori prove scientifiche, alla luce dell'esperienza clinica e di tutte le circostanze di contesto.
4. La data in cui il documento è stato redatto e, quando possibile, l'indicazione della durata di prevedibile validità, prima degli aggiornamenti.
5. Introduzione al documento nella quale si definiscono, con dettaglio maggiore rispetto a quello possibile nel titolo, l'argomento e l'ambito delle linee guida. Inoltre si definiscono gli scopi e i destinatari.



1 Introduction

1.1 THE NEED FOR A GUIDELINE

Breast cancer in women represents a significant health problem because of the numbers of individuals affected by this disease. Thirty percent of all cancers in women occur in the breast making it the most commonly diagnosed female cancer. Five year incidence in Scotland is 116 per 100,000 in women, with over 3,600 women newly diagnosed with breast cancer in 2002.¹ 80% of breast cancers occur in postmenopausal women. Despite the fact that breast cancer is one of the best-researched areas in medicine, there remain significant gaps in the published evidence to yield answers to the questions that are important to patients and health professionals.

1.2 REMIT OF THE GUIDELINE

Since the publication of Breast Cancer in Women, SIGN guideline 29, in 1998² there have been new data published to update recommendations in several areas such as psychological issues, surgery, radiotherapy techniques, and systemic treatments. This new guideline, which replaces SIGN 29, focuses attention on the evidence to support practices in the more controversial areas (see section 1.5), as it is often in these that there is the greatest variation in practice.

1.3 KEY QUESTIONS

The information in this guideline was obtained from literature searches conducted to answer “key questions” in line with current SIGN methodology.³ The key questions used in this guideline are listed in annex 1. The method of evidence searching meant that not all the topics from the last breast cancer guideline, SIGN 29, could be reviewed. Salient recommendations from SIGN 29 have been included, to provide a document that is useful to those who want guidance on a wide range of aspects of breast cancer treatment.

1.4 STATEMENT OF INTENT

This guideline is not intended to be construed or to serve as a standard of care. Standards of care are determined on the basis of all clinical data available for an individual case and are subject to change as scientific knowledge and technology advance and patterns of care evolve. Adherence to guideline recommendations will not ensure a successful outcome in every case, nor should they be construed as including all proper methods of care or excluding other acceptable methods of care aimed at the same results. The ultimate judgement must be made by the appropriate healthcare professional(s) responsible for clinical decisions regarding a particular clinical procedure or treatment plan. This judgement should only be arrived at following discussion of the options with the patient, covering the diagnostic and treatment choices available. However, it is advised that significant departures from the national guideline or any local guidelines derived from it should be fully documented in the patient’s case notes at the time the relevant decision is taken.

1.5 REVIEW AND UPDATING

This guideline was issued in 2005 and will be considered for review in three years. Any updates to the guideline in the interim period will be noted on the SIGN website: www.sign.ac.uk

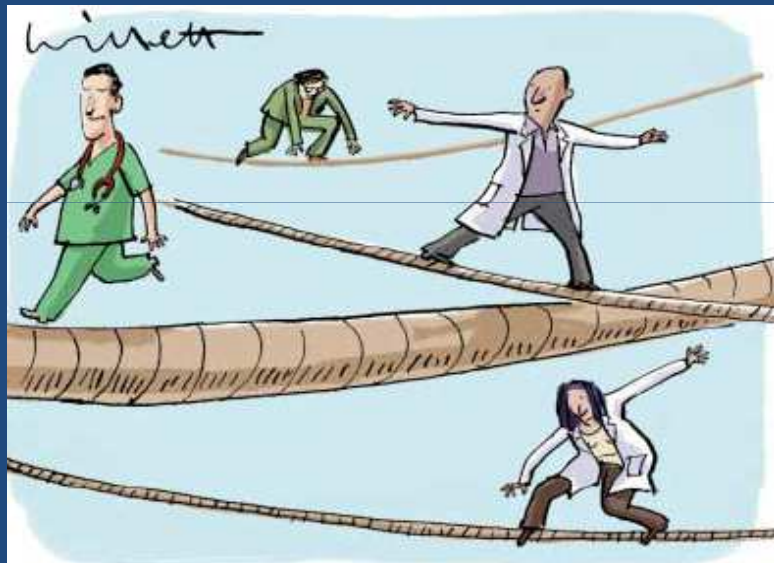
6. Corpo del documento. L'esposizione deve iniziare con una esplicita identificazione delle decisioni chiave che si pongono nella pratica clinica a proposito della categoria di pazienti e degli interventi in esame. A ogni snodo decisionale rilevante si associano le raccomandazioni che gli autori delle linee guida hanno formulato sulla base di una valutazione critica delle migliori prove empiriche disponibili. Ogni raccomandazione è accompagnata da *grading* e, per quanto possibile, da una esplicita formulazione del vantaggio atteso, in termini di miglioramento della prognosi o, in forma subordinata, di altri obiettivi intermedi e dagli indicatori di monitoraggio.

Grading quality of evidence and strength of recommendations

Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group

Clinical guidelines are only as good as the evidence and judgments they are based on. The GRADE approach aims to make it easier for users to assess the judgments behind recommendations

BMJ 2004;328:1490-4



Summary points

Organisations have used various systems to grade the quality of evidence and strength of recommendations

Differences and shortcomings in these grading systems can be confusing and impede effective communication

A systematic and explicit approach to making judgments about the quality of evidence and the strength of recommendations is presented

The approach takes into account study design, study quality, consistency, and directness in judging the quality of evidence for each important outcome

The balance between benefits and harms, quality of evidence, applicability, and the certainty of the baseline risk are all considered in judgments about the strength of recommendations

Grading quality of evidence and strength of recommendations

Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group

Clinical guidelines are only as good as the evidence and judgments they are based on. The GRADE approach aims to make it easier for users to assess the judgments behind recommendations

BMJ 2004;328:1490–4

Box 2: Criteria for assigning grade of evidence

Type of evidence

Randomised trial = high

Observational study = low

Any other evidence = very low

Decrease grade if:

- Serious (–1) or very serious (–2) limitation to study quality
- Important inconsistency (–1)
- Some (–1) or major (–2) uncertainty about directness
- Imprecise or sparse data (–1)
- High probability of reporting bias (–1)

Increase grade if:

- Strong evidence of association—significant relative risk of > 2 (< 0.5) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1)
- Very strong evidence of association—significant relative risk of > 5 (< 0.2) based on direct evidence with no major threats to validity (+2)
- Evidence of a dose response gradient (+1)
- All plausible confounders would have reduced the effect (+1)

Box 3: Definitions of grades of evidence

High = Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate = Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low = Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low = Any estimate of effect is very uncertain.

APPRAISAL of GUIDELINES RESEARCH & EVALUATION (AGREE)

Strumento di lavoro per estensori e revisori

Costituito da una *check list*

Valutazione critica della metodologia seguita per stilare le linee guida e del prodotto finale

Assessment criteria and user guides

SCOPE AND PURPOSE

1. The overall objective(s) of the guideline is(are) specifically described.

Strongly Agree 4 3 2 1 Strongly Disagree

This deals with the potential health impact of a guideline on society and populations of patients.

The overall objective(s) of the guideline should be described in detail and the expected health benefits from the guideline should be specific to the clinical problem. For example specific statements would be:

- Preventing (long term) complications of patients with diabetes mellitus;
- Lowering the risk of subsequent vascular events in patients with previous myocardial infarction;
- Rational prescribing of antidepressants in a cost-effective way.

2. The clinical question(s) covered by the guideline is(are) specifically described.

Strongly Agree 4 3 2 1 Strongly Disagree

A detailed description of the clinical questions covered by the guideline should be provided, particularly for the key recommendations (see item 17). Following the examples provided in question 1:

- How many times a year should the HbA1c be measured in patients with diabetes mellitus?
- What should the daily aspirin dosage for patients with proven acute myocardial infarction be?
- Are selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) more cost-effective than tricyclic antidepressants (TCAs) in treatment of patients with depression?

3. The patients to whom the guideline is meant to apply are specifically described.

Strongly Agree 4 3 2 1 Strongly Disagree

There should be a clear description of the target population to be covered by a guideline. The age range, sex, clinical description, comorbidity may be provided. For example:

- A guideline on the management of diabetes mellitus only includes patients with non-insulin dependent diabetes mellitus and excludes patients with cardiovascular comorbidity.
- A guideline on the management of depression only includes patients with major depression, according to the DSM-IV criteria, and excludes patients with psychotic symptoms and children.
- A guideline on screening of breast cancer only includes women, aged between 50 and 70 years, with no history of cancer and with no family history of breast cancer.

STAKEHOLDER INVOLVEMENT

4. The guideline development group includes individuals from all the relevant professional groups.

Strongly Agree 4 3 2 1 Strongly Disagree

This item refers to the professionals who were involved at some stage of the development process. This may include members of the steering group, the research team involved in selecting and reviewing/rating the evidence and individuals involved in formulating the final recommendations. This item excludes individuals who have externally reviewed the guideline (see Item 13). Information about the composition, discipline and relevant expertise of the guideline development group should be provided.

5. The patients' views and preferences have been sought.

Strongly Agree 4 3 2 1 Strongly Disagree

Information about patients' experiences and expectations of health care should inform the development of clinical guidelines. There are various methods for ensuring that patients' perspectives inform guideline development. For example, the development group could involve patients' representatives, information could be obtained from patient interviews, literature reviews of patients' experiences could be considered by the group. There should be evidence that this process has taken place.

6. The target users of the guideline are clearly defined.

Strongly Agree 4 3 2 1 Strongly Disagree

The target users should be clearly defined in the guideline, so they can immediately determine if the guideline is relevant to them. For example, the target users for a guideline on low back pain may include general practitioners, neurologists, orthopaedic surgeons, rheumatologists and physiotherapists.

7. The guideline has been piloted among target users.

Strongly Agree 4 3 2 1 Strongly Disagree

A guideline should have been pre-tested for further validation amongst its intended end users prior to publication. For example, a guideline may have been piloted in one or several primary care practices or hospitals. This process should be documented.

RIGOUR OF DEVELOPMENT

8. Systematic methods were used to search for evidence.

Strongly Agree 4 3 2 1 Strongly Disagree

Details of the strategy used to search for evidence should be provided including search terms used, sources consulted and dates of the literature covered. Sources may include electronic databases (e.g. MEDLINE, EMBASE, CINAHL), databases of systematic reviews (e.g. the Cochrane Library, DARE), handsearching journals, reviewing conference proceedings and other guidelines (e.g. the US National Guideline Clearinghouse, the German Guidelines Clearinghouse).

9. The criteria for selecting the evidence are clearly described.

Strongly Agree 4 3 2 1 Strongly Disagree

Criteria for including/excluding evidence identified by the search should be provided. These criteria should be explicitly described and reasons for including and excluding evidence should be clearly stated. For example, guideline authors may decide to only include evidence from randomised clinical trials and to exclude articles not written in English.

10. The methods used for formulating the recommendations are clearly described.

Strongly Agree 4 3 2 1 Strongly Disagree

There should be a description of the methods used to formulate the recommendations and how final decisions were arrived at. Methods include for example, a voting system, formal consensus techniques (e.g. Delphi, Glaser techniques). Areas of disagreement and methods of resolving them should be specified.

11. The health benefits, side effects and risks have been considered in formulating the recommendations.

Strongly Agree 4 3 2 1 Strongly Disagree

The guideline should consider health benefits, side effects, and risks of the recommendations. For example, a guideline on the management of breast cancer may include a discussion on the overall effects on various final outcomes. These may include: survival, quality of life, adverse effects, and symptom management or a discussion comparing one treatment option to another. There should be evidence that these issues have been addressed.

RIGOUR OF DEVELOPMENT

12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.

Strongly Agree 4 3 2 1 Strongly Disagree

There should be an explicit link between the recommendations and the evidence on which they are based. Each recommendation should be linked with a list of references on which it is based.

13. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.

Strongly Agree 4 3 2 1 Strongly Disagree

A guideline should be reviewed externally before it is published. Reviewers should not have been involved in the development group and should include some experts in the clinical area and some methodological experts. Patients' representatives may also be included. A description of the methodology used to conduct the external review should be presented, which may include a list of the reviewers and their affiliation.

14. A procedure for updating the guideline is provided.

Strongly Agree Strongly Disagree

Guidelines need to reflect current research. There should be a clear statement about the procedure for updating the guideline. For example, a timescale has been given, or a standing panel receives regularly updated literature searches and makes changes as required.

CLARITY AND PRESENTATION

15. The recommendations are specific and unambiguous.

Strongly Agree Strongly Disagree

A recommendation should provide a concrete and precise description of which management is appropriate in which situation and in what patient group, as permitted by the body of evidence.

- An example of a specific recommendation is: Antibiotics have to be prescribed in children of two years or older with acute otitis media if the complaint last longer than three days or if the complaint increase after the consultation despite adequate treatment with painkillers; in these cases amoxycillin should be given for 7 days (supplied with a dosage scheme).
- An example of a vague recommendation is: Antibiotics are indicated for cases with an abnormal or complicated course.

However, evidence is not always clear cut and there may be uncertainty about the best management. In this case the uncertainty should be stated in the guideline.

16. The different options for management of the condition are clearly presented.

Strongly Agree Strongly Disagree

A guideline should consider the different possible options for screening, prevention, diagnosis or treatment of the condition it covers. These possible options should be clearly presented in the guideline. For example, a recommendation on the management of depression may contain the following alternatives:

- Treatment with TCA
- Treatment with SSRI
- Psychotherapy
- Combination of pharmacological and psychological therapy

17. Key recommendations are easily identifiable.

Strongly Agree Strongly Disagree

Users should be able to find the most relevant recommendations easily. These recommendations answer the main clinical questions that have been covered by the guideline. They can be identified in different ways. For example, they can be summarised in a box, typed in bold, underlined or presented as flow charts or algorithms.

18. The guideline is supported with tools for application.

Strongly Agree Strongly Disagree

For a guideline to be effective it needs to be disseminated and implemented with additional materials. These may include for example, a summary document, or a quick reference guide, educational tools, patients' leaflets, computer support, and should be provided with the guideline.

APPLICABILITY

19. The potential organisational barriers in applying the recommendations have been discussed.

Strongly Agree Strongly Disagree

Applying the recommendations may require changes in the current organisation of care within a service or a clinic which may be a barrier to using them in daily practice. Organisational changes that may be needed in order to apply the recommendations should be discussed. For example:

- i. A guideline on stroke may recommend that care should be co-ordinated through stroke units and stroke services.
- ii. A guideline on diabetes in primary care may require that patients are seen and followed up in diabetic clinics.

20. The potential cost implications of applying the recommendations have been considered.

Strongly Agree

4	3	2	1
---	---	---	---

 Strongly Disagree

The recommendations may require additional resources in order to be applied. For example, there may be a need for more specialised staff, new equipment, expensive drug treatment. These may have cost implications for health care budgets. There should be a discussion of the potential impact on resources in the guideline.

21. The guideline presents key review criteria for monitoring and/or audit purposes.

Strongly Agree

4	3	2	1
---	---	---	---

 Strongly Disagree

Measuring the adherence to a guideline can enhance its use. This requires clearly defined review criteria that are derived from the key recommendations in the guideline. These should be presented. Examples of review criteria are:

- The HbA1c should be <8.0%.
- The level of diastolic blood pressure should be <95 mmHg.
- If complaints of acute otitis media lasts longer than three days amoxicillin should be prescribed.

EDITORIAL INDEPENDENCE

22. The guideline is editorially independent from the funding body.

Strongly Agree

4	3	2	1
---	---	---	---

 Strongly Disagree

Some guidelines are developed with external funding (e.g. Government funding, charity organisations, pharmaceutical companies). Support may be in the form of financial contribution for the whole development, or for parts of it, e.g. printing of the guidelines. There should be an explicit statement that the views or interests of the funding body have not influenced the final recommendations. Please note: If it is stated that a guideline was developed without external funding, then you should answer 'Strongly Agree'.

23. Conflicts of interest of guideline development members have been recorded.

Strongly Agree

4	3	2	1
---	---	---	---

 Strongly Disagree

There are circumstances when members of the development group may have conflicts of interest. For example, this would apply to a member of the development group whose research on the topic covered by the guideline is also funded by a pharmaceutical company. There should be an explicit statement that all group members have declared whether they have any conflict of interest.