



Indicazioni metodologiche per la stesura di raccomandazioni per le buone pratiche clinico assistenziali

v. 1.1 dicembre 2024

Questo manuale è stato prodotto da:

Promotori:

Prof. **Rocco Domenico Alfonso Bellantone** – Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità

Dott. **Andrea Piccioli** – Direttore Generale dell'Istituto Superiore di Sanità

Gruppo di coordinamento:

Dott.ssa **Velia Bruno** – Direttore del Centro Nazionale Clinical Governance ed Eccellenza delle Cure

Prof. **Graziano Onder** – Responsabile Segreteria Scientifica dell'ISS; Professore Ordinario - Università Cattolica del sacro Cuore di Roma

Prof. **Massimo Rossi**, Prof. **Francesco Alessandri**, Prof. **Quirino Lai**, Prof. **Marco Anile** del Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica - Sapienza Università di Roma

Gruppo di Esperti costituito con Decreto del Ministro della salute del 7 dicembre 2023:

Prof. **Umberto Cillo** – Professore Ordinario di Chirurgia generale – Università di Padova

Prof. **Paolo Villari** – Professore Ordinario di Igiene ed epidemiologia - Sapienza Università di Roma

Prof. **Luciana Mascia** – Professore Ordinario di Anestesiologia e rianimazione - Università del Salento

Prof. **Vittorio Fineschi** – Professore Ordinario di Medicina legale - Sapienza Università di Roma

Prof.ssa **Lorenza Rimassa** – Professore Associato di Oncologia medica, Vicedirettore dell'Unità operativa di Oncologia medica e Capo Sezione Oncologica gastroenterica – Humanitas Cancer Center, Milano

Prof. **Salvatore Petta** – Professore Associato di Gastroenterologia - Università degli studi di Palermo

Dott.ssa **Nicoletta Gandolfo** – Presidente della Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica, Direttrice del Dipartimento di Diagnostica per immagini – Azienda Socio-Sanitaria Ligure 3

Prof. **Giovanni Scambia** – Professore ordinario di Ginecologia e Ostetricia – Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Esperti Metodologi:

Dott.ssa **Marina Davoli** – Già Direttrice del Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio – ASL Roma 1, Centro GRADE

Dott.ssa **Rosella Saulle** – Dirigente medico, Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio – ASL Roma 1, Centro GRADE

Dott. **Francesco Nonino** – Responsabile dell'Unità Operativa di Epidemiologia e Statistica - IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Prof. **Holger Jens Schunemann** – Professore Ordinario e Direttore della Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva all'Università Humanitas - Clinical Epidemiology and Research Center (CERC) - Humanitas University & Humanitas Research Hospital – Milano, Centro GRADE

Gruppo di lavoro dell'Istituto Superiore di Sanità:

Dott.ssa **Daniela Coclite** – Primo Ricercatore Centro Nazionale Clinical Governance ed Eccellenza delle Cure

Dott.ssa **Claudia Marchetta** – Primo Ricercatore Centro Nazionale Clinical Governance ed Eccellenza delle Cure

Dott. **Antonello Napoletano** – Primo Ricercatore Centro Nazionale Clinical Governance ed Eccellenza delle Cure

Dott.ssa **Barbara Rossi** – Primo Ricercatore Centro Nazionale Clinical Governance ed Eccellenza delle Cure

Dott. **Ambrogio Cerri** – Medico in Formazione specialistica in Igiene e Medicina preventiva presso il Centro Nazionale Clinical Governance ed Eccellenza delle Cure

A cura del Centro Nazionale Clinical Governance ed Eccellenza delle Cure

© Istituto Superiore di Sanità 2024

INDICE

Lista degli acronimi	ii
Presentazione	iii
Introduzione	iv
Premessa	5
Costituzione del gruppo di sviluppo	7
Sviluppo dei quesiti	8
Strategia di ricerca e sintesi delle evidenze	10
Formulazione delle raccomandazioni	12
Dalle evidenze alle raccomandazioni tramite l'utilizzo dell'ETD framework	12
Preparazione del documento preliminare delle RBPCA e votazione da parte del Panel	14
Revisione esterna	14
Valutazione della qualità metodologica delle RBPCA	15
Multidisciplinarietà	15
Struttura e contenuti del documento di buone pratiche clinico-assistenziali	15
Attività e tempi richiesti	16
Referenze bibliografiche	17

LISTA DEGLI ACRONIMI

BPCA	Buona Pratica Clinico-Assistenziale
CdI	Conflitto di Interessi
CNCG	Centro Nazionale Clinical Governance ed Eccellenza delle Cure
CTS	Comitato Tecnico Scientifico
ERT	Evidence Review Team
ETD	Evidence To Decision
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
ISS	Istituto Superiore di Sanità
LG	Linee Guida
PICO	Popolazione; Interventi; Controllo; Outcome
RBPCA	Raccomandazioni per le Buone Pratiche Clinico-Assistenziali
SSN	Servizio Sanitario Nazionale

PRESENTAZIONE

Questo manuale nasce con l'intento di contribuire alla piena attuazione alle disposizioni della Legge 8 marzo 2017 n. 24, così detta "legge Gelli-Bianco" che, all'art. 5 "Buone pratiche clinico-assistenziali e raccomandazioni previste dalle linee guida", comma 1 recita: "Gli esercenti le professioni sanitarie, nell'esecuzione delle prestazioni sanitarie con finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale, si attengono, salve le specificità del caso concreto, alle raccomandazioni previste dalle linee guida pubblicate ai sensi del comma 3 ed elaborate da enti e istituzioni pubblici e privati nonché dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del Ministro della salute da emanare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, e da aggiornare con cadenza biennale. In mancanza delle suddette raccomandazioni, gli esercenti le professioni sanitarie si attengono alle **"buone pratiche clinico-assistenziali."**

In questa cornice, è obiettivo strategico e prioritario dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) fornire nuovi strumenti di indirizzo e supporto decisionale alla pratica clinica, attraverso la produzione e diffusione di raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale (BPCA), quali strumento di riferimento cui i professionisti sono esortati ad attenersi, laddove le raccomandazioni previste dalle linee guida non siano presenti.

Attraverso la Metodologia descritta in questo Manuale, sarà possibile elaborare documenti contenenti raccomandazioni di BPCA che, oltre al requisito del rigore metodologico e della solidità tecnico-scientifica, possiedano anche le caratteristiche della rapidità di produzione e della agilità di lettura, nel convincimento che l'incremento del loro grado di produzione e diffusione possa contribuire alla corretta ed appropriata allocazione delle risorse, coadiuvando i professionisti nella scelta di interventi preventivi, diagnostici, terapeutici e riabilitativi mirati alla gestione del caso clinico specifico e limitando, di conseguenza, il ricorso a prestazioni potenzialmente indotte da pratiche difensive.

Inoltre, la diffusione delle raccomandazioni di BPCA potrà consentire il miglioramento del grado di accessibilità, appropriatezza e congruità del percorso di cura, contribuendo alla riduzione del divario interregionale nel diritto a cure tempestive e di qualità.

Gli strumenti di indirizzo clinico e organizzativo, uniti alla digitalizzazione dei sistemi sanitari e alla telemedicina, al potenziamento delle reti di prossimità e alla concreta attuazione dei principi di integrazione tra le componenti ospedaliera, territoriale e sociale del sistema salute, possono rappresentare il volano del processo evolutivo di un servizio sanitario che sia vicino ai cittadini e che garantisca il soddisfacimento dei bisogni di salute per tutti, sostenendo l'uguaglianza e l'equità di accesso alle cure come principi cardine della nostra Costituzione.

Rocco Domenico Alfonso Bellantone
Presidente ISS

INTRODUZIONE

Il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) si fonda sui principi di universalità, uguaglianza ed equità per garantire a tutti i cittadini all'erogazione delle prestazioni sanitarie, in attuazione dell'art. 32 della Costituzione: *«La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.»*

Nell'attuale scenario, nel quale il SSN raccoglie la sfida del cambiamento per costruire una sanità focalizzata sulla prossimità delle cure e maggiormente centrata sui bisogni dei singoli, per corrispondere ai bisogni di salute lungo il *continuum* della malattia, le BPCA supportano i professionisti sanitari nell'adozione delle scelte preventive, diagnostiche, terapeutiche e riabilitative quando non sono disponibili linee guida.

La rapidità di stesura dei documenti di BPCA -resa possibile dalla scrupolosa applicazione dei contenuti del presente Manuale metodologico- consentirà di ampliare la disponibilità di raccomandazioni, prive di natura prescrittiva, sia sulle aree cliniche considerate "critiche" in quanto ad alto tasso di evenienza di contenzioso medico-legale, sia su altre tematiche di interesse prioritario per la tutela della salute pubblica.

Le raccomandazioni contenute nei documenti BPCA sono indispensabili per ottimizzare e personalizzare i processi di cura; esse si basano su solide prove di efficacia e sono ritenute efficaci, sicure ed appropriate dal contesto scientifico di riferimento; inoltre, grazie al principio di multidisciplinarietà cui si ispira la loro produzione, si candidano a trovare il più ampio consenso tra le diverse Società Scientifiche interessate.

Il confronto che si attiverà tra tutti Professionisti interessati alla ricerca delle migliori pratiche potrà consentire, inoltre, l'individuazione di realtà virtuose quali modelli di riferimento per i contesti erogativi più svantaggiati e potrà indurre un meccanismo positivo di competitività, che conduca ad un effettivo miglioramento continuo della qualità e della sicurezza delle cure.

Ancora una volta, nella sfida per il cambiamento sostenibile, l'Istituto Superiore di Sanità è al fianco dei Decisori, degli Operatori e dei Cittadini per individuare, implementare e diffondere i modelli assistenziali ed organizzativi più idonei a tutelare l'appropriatezza dell'assistenza e la sicurezza del paziente e favorire la sostenibilità del cambiamento, tenendo fede ai principi etici di sistema sui quali si fonda il SSN.

Andrea Piccioli
Direttore Generale ISS

PREMESSA

Contrariamente alle classiche raccomandazioni delle linee guida, le Raccomandazioni per le Buone Pratiche Clinico-Assistenziali (RBPCA) possono essere sviluppate seguendo processi abbreviati e si avvalgono della metodologia utilizzata a livello internazionale per la produzione di “Rapid practice advice and recommendations” (1-4).

Per Raccomandazioni di Buone Pratiche Clinico-Assistenziali (RBPCA) si intendono tutte le raccomandazioni clinico-assistenziali ritenute efficaci, sicure ed appropriate dalla comunità scientifica internazionale, perché basate su solide prove di efficacia, che vengono sviluppate in modo rapido in quanto le tempistiche e/o il budget disponibile non consentono i processi standard seguiti per la produzione di linee guida. Con la pubblicazione delle RBPCA intendiamo offrire un supporto scientifico ai professionisti sanitari su argomenti e questioni sulle quali non risultino ancora disponibili linee guida, come previsto dalla legge 24/2017. La produzione delle RBPCA, prevedendo un processo di revisione sistematica rapida della letteratura, con tempi di stesura limitati a circa 6 mesi, a differenza dei tempi richiesti per la realizzazione di una linea guida, pari solitamente a circa 12-24 mesi, fornisce un supporto altrettanto valido, a condizione che si seguano alcuni principi chiave (Box 1) (5). Le RBPCA possono riguardare tutti gli aspetti relativi alla pratica clinica e all'organizzazione dei servizi sanitari, quali la prevenzione, diagnosi, terapia, riabilitazione, e follow-up. Tali RBPCA sono sviluppate nelle more della produzione di linee guida, purché siano attentamente prodotte e valutate secondo criteri espliciti (6).

Per essere affidabili, le RBPCA devono:

- essere basate su una rapida revisione sistematica delle prove esistenti;
- essere sviluppate da un gruppo competente, multidisciplinare e multiprofessionale di esperti rappresentanti delle società scientifiche interessate alla gestione della tematica;
- prendere in considerazione tematiche di salute identificate sulla base dell'impatto epidemiologico, dell'urgenza clinica e del tasso di contenziosi medico-legali, espressione di disomogenea gestione clinica e organizzativa;
- prendere in considerazione i bisogni della popolazione generale e dei sottogruppi dei quali è composta e la progressiva evoluzione verso la personalizzazione delle cure;
- basarsi su un processo esplicito e trasparente che riduca al minimo le distorsioni, i pregiudizi e i conflitti di interesse;
- fornire una chiara descrizione delle opzioni di interventi alternative;
- fornire valutazioni sia della qualità delle prove sia della forza delle raccomandazioni;
- tenere conto di esiti sempre più orientati alla prospettiva del paziente in un'ottica di “valori e preferenze”;
- essere riconsiderate e aggiornate quando importanti nuove evidenze ne giustificano la modifica.

Box 1. Requisiti metodologici minimi(5)

1. Valutazione della “certezza delle evidenze”, nota anche come qualità delle evidenze (7-10), che concettualmente si definisce come *“La certezza che il vero effetto, la misura di accuratezza o di associazione, si trova da un lato di una soglia specifica o all'interno di un particolare intervallo di valori”* (11, 12). Per le evidenze derivate da revisioni sulla ricerca qualitativa si definisce come: *“Una valutazione della misura in cui i risultati della revisione rappresentano ragionevolmente il fenomeno di interesse.”*
2. I seguenti domini dovrebbero essere considerati in maniera esplicita per stabilire la “certezza dell'evidenza”: rischio di bias, imprecisione, incoerenza, mancata trasferibilità, bias di pubblicazione per gli RCT; dimensione dell'effetto, gradiente dose-risposta, e valutazione del confondimento residuo per gli studi osservazionali (9).
3. La certezza delle evidenze dovrebbe essere valutata per ciascuno degli esiti giudicati come critici o importanti per una decisione (chiamati anche esiti principali), utilizzando le seguenti categorie: alta, moderata, bassa o molto bassa (7). Questi esiti dovrebbero descrivere sia gli effetti desiderabili (benefici, esiti di efficacia, accuratezza e sicurezza) sia quelli indesiderabili (rischi).
4. Il requisito minimo per la presentazione della sintesi delle evidenze è una chiara descrizione delle evidenze reperite e del metodo utilizzato per identificarle e valutarne il grado di certezza mediante tabelle sinottiche che riportino i risultati e i domini indicati ai punti precedenti (ad esempio, “evidence profiles” o “summary of findings tables”) (13). Tali sintesi devono essere basate su revisioni sistematiche rapide di cui al capitolo descritto in seguito *“Strategia di ricerca e sintesi delle evidenze”* (14, 15).
5. Criteri espliciti dovrebbero costituire la base per formulare raccomandazioni o decisioni. Dovrebbero essere formulati giudizi espliciti per ciascun criterio scelto, anche per quelli che potrebbero essere eventualmente aggiunti e, a supporto di tali giudizi, dovrebbero essere fornite le prove utilizzate. Anche ulteriori considerazioni che influenzano la raccomandazione o la decisione dovrebbero essere documentate ed accessibili (16).
6. Coloro che sviluppano le RBPCA dovrebbero descrivere l'entità e il bilancio degli effetti desiderabili e indesiderabili sulla salute rispetto alle opzioni prese in considerazione, il valore di ciascun esito e la certezza delle prove per i suddetti criteri. Altri criteri, quali i costi e l'uso delle risorse, l'equità, l'accettabilità e la fattibilità, possono essere considerati a seconda del tipo di raccomandazione o decisione e del mandato del gruppo che formula la raccomandazione (16, 17).
7. Ogni raccomandazione dovrebbe esplicitare una delle due opzioni sulla forza (forte o condizionata, detta anche debole) e una delle due direzioni (a favore o contro). Le definizioni per ciascuna categoria dovrebbero essere coerenti con le definizioni utilizzate dal GRADE Working Group (sebbene possa essere utilizzata una terminologia diversa, come “forte” e “discrezionale”) (18, 19).

COSTITUZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO

Questo capitolo descrive l'organizzazione, la composizione e i ruoli dei diversi gruppi coinvolti nello sviluppo di una RBPCA, la politica di identificazione e la gestione del conflitto di interessi (CdI) e il codice di riservatezza.

Il Centro Nazionale della Clinical Governance ed Eccellenza delle Cure (CNCG) dell'ISS identifica le Società scientifiche e le Associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie a cui affidare il ruolo di capofila e co-capofila, sulla base del maggiore impatto clinico e scientifico che i loro membri hanno nella gestione della patologia oggetto della RBPCA. Nel primo mese del processo di produzione della RBPCA, il consiglio direttivo di ciascuna Società/Associazione capofila e co-capofila nominerà un coordinatore (per un totale di 2) del Comitato tecnico-scientifico (CTS). I due coordinatori avranno il compito di convocare i rappresentanti delle Società/Associazioni che hanno accettato di partecipare allo sviluppo della RBPCA, al fine di selezionare gli altri componenti del CTS, al termine di una discussione collegiale dei candidati proposti.

Comitato tecnico-scientifico (CTS): è un gruppo ristretto, composto dai 2 coordinatori delle Società/Associazioni capofila e co-capofila e dai membri referenti delle società/associazioni partecipanti, selezionati in relazione alla prevalente competenza sul tema oggetto della RBPCA. Si prevede che i membri del CTS abbiano comprovata esperienza e competenze nell'ambito della gestione dell'argomento oggetto della RBPCA. Il CTS ha un ruolo di supervisione dello svolgimento del processo di sviluppo di RBPCA, nell'ambito del quale svolge i seguenti compiti: definizione dell'area tematica specifica oggetto della buona pratica e dell'ambito di applicazione; proposta dei quesiti clinici per l'area tematica identificata; nomina dei membri del panel di esperti; individuazione dei componenti del Gruppo di lavoro; nomina dei revisori esterni indipendenti.

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, rappresentanti dei pazienti/caregiver. Il Panel ha il compito di: formulare i quesiti clinici proposti dal CTS secondo il modello PICO, con il supporto dei metodologi del Gruppo di lavoro. All'interno del Panel, viene identificato un **Chair** che ricopre il ruolo di leader del gruppo: è una figura "neutrale", qualificata, autorevole e con esperienza nel coordinamento e nelle strategie che ottimizzano i processi di lavoro in gruppo e nelle tecniche di raggiungimento del consenso. Il Chair deve avere conoscenza approfondita del processo di sviluppo delle RBPCA, così come delineato in questo manuale. Il panel di esperti potrà eventualmente avvalersi anche di un **Co-chair metodologico**, qualificato per la solida competenza nelle metodologie di ricerca utilizzate in ambito di sviluppo di RBPCA e linee guida (LG). Il Co-chair metodologico guida il Panel nell'applicazione del metodo GRADE, dalla valutazione critica delle evidenze presentate dai metodologi alle conclusioni sulla forza e sulla direzione delle raccomandazioni. Chair e Co-chair metodologico **non devono avere conflitti di**

interesse nei confronti della tematica oggetto delle RBPCA. Il Co-Chair metodologico incluso nel Panel, a differenza del Chair, non vota le raccomandazioni. Tutti gli altri membri del Panel votano le raccomandazioni.

Gruppo di lavoro: è costituito da uno o più **metodologi** esperti in revisione sistematica della letteratura e valutazione della qualità delle prove con metodo GRADE (Evidence Review Team -ERT); da un **comitato di scrittura** e redazione documentale; da una **segreteria scientifica e tecnico-organizzativa**. I metodologi supportano il panel di esperti nella strutturazione dei quesiti PICO, che rappresentano la base di partenza per un processo sistematico di revisione della letteratura degli studi pertinenti. Al termine del processo di revisione, i metodologi presentano al Panel le tabelle GRADE, che combinano la sintesi con la valutazione della qualità delle prove per rispondere ai PICO. Il coordinatore dell'ERT può essere anche Co-Chair metodologico del Panel. **I membri del Gruppo di lavoro non votano le raccomandazioni.**

Tutti i membri del Gruppo di sviluppo della RBPCA devono dichiarare i loro conflitti di interesse in ogni fase del processo di sviluppo, attenendosi agli stessi principi enunciati per lo sviluppo metodologico delle LG. È importante che tutti i soggetti coinvolti nella produzione RBPCA siano consapevoli dell'obbligo di dichiarare tutti gli interessi, finanziari e non finanziari, attinenti al loro ambito lavorativo. Chiunque abbia accesso a informazioni confidenziali sulla RBPCA o abbia partecipato alle discussioni del Panel deve firmare un accordo di riservatezza al momento del conferimento dell'incarico.

SVILUPPO DEI QUESITI

Entro il primo mese, il CTS si riunirà per discutere del progetto e identificare i principali quesiti, in un numero proporzionato alla complessità dell'argomento, compatibile con la tempistica prevista e le risorse disponibili e, comunque, auspicabilmente non superiore a 15 quesiti. Tali quesiti saranno elaborati seguendo il modello PICO, metodo utilizzato nella pratica basata sulle evidenze per formulare in maniera strutturata un quesito specifico.

Il metodo pone in relazione quattro elementi sintetizzati dall'acronimo P.I.C.O.:

- **P** - paziente/popolazione: indica il soggetto del quesito, il gruppo di persone accomunate da una condizione clinica/fattori di rischio e da caratteristiche demografiche. Per avere un campione, il più adeguato possibile, la ricerca deve essere specifica e sintetica. La popolazione deve essere coerente con l'esito (O).
- **I** - intervento: indica l'intervento principale, preso in considerazione; l'intervento deve essere definito in modo specifico, per escludere fattori confondenti.
- **C** - confronto/controllo: indica la principale alternativa con cui va confrontato l'intervento (I), in grado di relazionarsi con l'esito (O).

- **O** - outcome/esiti: gli effetti che si spera di ottenere attraverso l'applicazione dell'intervento raccomandato.

Durante la stessa riunione, il panel, in seguito a una discussione, giunge a un consenso ed approva il quesito PICO. Solo in caso di disaccordo e mancato raggiungimento di consenso da parte del panel seguirà una valutazione anonima del grado di accordo rispetto ai quesiti identificati. In questo caso, per la votazione dei quesiti sarà utilizzata una scala Likert a 9 punti (1 = in totale disaccordo, 9 = totalmente d'accordo), raggruppati in tre intervalli uguali: 1-3 "rifiuto" o "disaccordo", 4-6 "incertezza" e 7-9 "accordo". Dopo il primo round, i quesiti dovranno ottenere almeno l'80% di risposte nell'intervallo di "accordo" (7-9) altrimenti i coordinatori e il CTS con il supporto dei metodologi del Gruppo di lavoro, previa modifica dei quesiti sulla base dei commenti ricevuti, proporranno una nuova formulazione che sarà poi sottoposta nuovamente a votazione. L'agreement sarà considerato raggiunto qualora almeno l'80% delle risposte indicheranno il pieno accordo con i quesiti formulati. I risultati delle votazioni e le modifiche apportate saranno disponibili in allegato al testo finale.

Classificazione degli esiti

Una volta identificati i quesiti, è importante classificare gli esiti. Verrà quindi valutata l'importanza relativa di ciascun esito mediante una votazione individuale da parte dei membri del panel, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'esito a una delle tre categorie sulla base del punteggio medio o mediano ottenuto:

- Punteggio 7-9: esiti importanti ed essenziali (anche indicati come "critici");
- Punteggio 4-6: esiti importanti ma non essenziali;
- Punteggio 1-3: esiti non importanti.

Saranno considerati nella revisione della letteratura solo gli esiti classificati come "critici" e/o importanti e successivamente nella formulazione delle raccomandazioni solo quelli "critici". Gli esiti devono essere definiti e devono comprendere sia esiti positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Verrà considerato anche il valore che le persone attribuiscono agli esiti, attraverso revisioni ad hoc della letteratura o utilizzando i valori espressi dai rappresentanti dei pazienti/popolazione che partecipano ai lavori come membri del Panel.

Viene suggerito ai membri del Panel di svolgere almeno la formazione INGUIDE di 3 ore disponibile anche in lingua italiana (20).

STRATEGIA DI RICERCA E SINTESI DELLE EVIDENZE

Per ciascun quesito deve essere sviluppato un breve protocollo che descrive le modalità di ricerca delle relative evidenze scientifiche di seguito descritte.

Nel secondo e terzo mese i metodologi del gruppo di lavoro procederanno con la **revisione sistematica rapida della letteratura** (15, 21). Per ogni quesito, la strategia di ricerca si otterrà combinando parole chiave relative agli elementi del PICO, in particolare alla popolazione/problema di salute (es. diabete di tipo I), all'intervento considerato (test di screening, esame diagnostico, terapia o tecnica riabilitativa). Le parole chiave verranno combinate con "AND" e/o "OR". Verranno dichiarati anche eventuali filtri utilizzati e verrà definito e giustificato un eventuale limite temporale applicato. Le ricerche verranno effettuate su almeno due database, Medline-Pubmed in primis. La scelta del secondo database (ad esempio Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, CINAHL, Psychinfo ed altri) verrà fatta in coerenza con la tipologia di tema affrontato dal quesito. Si procederà con la selezione della letteratura, in primis sulla base del titolo e dell'abstract e tenendo conto di revisioni sistematiche o metanalisi, studi interventistici/sperimentali, studi osservazionali, serie di casi, case report. Gli ultimi due verranno utilizzati solo se non sono disponibili studi con ampia numerosità campionaria (ad esempio più di cento partecipanti). La scelta dei disegni di studio da considerare tra i criteri di inclusione verrà fatta in coerenza con l'argomento affrontato dal quesito (diagnosi, prognosi, intervento)."

Saranno esclusi editoriali, lettere all'editore, revisioni narrative, conference proceedings e abstract. Non verranno inclusi gli studi pubblicati successivamente alla data di ricerca. Gli articoli considerati nella prima selezione, ovvero sulla base del titolo e dell'abstract, saranno valutati con un'analisi del testo completo per poter identificare quelli pertinenti rispetto ai quesiti clinici proposti. Tutto il processo che comprende la ricerca e la selezione degli studi deve essere chiaramente descritto e documentato (si suggerisce di utilizzare anche il PRISMA flow diagram per fornire informazioni sul processo di selezione degli studi: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>).

Si procederà alla valutazione del rischio di bias degli studi inclusi (utilizzare strumenti validati e specifici per ciascun disegno di studio) (22), alla estrazione dei dati e al giudizio di qualità delle evidenze tramite metodologia GRADE (23).

Le evidenze di efficacia, efficienza, appropriatezza e sicurezza degli interventi devono essere riassunte in tabelle (quali "evidence profiles" o "summary of findings tables" per singolo esito ritenuto importante o "critico") che riportano la sintesi degli effetti con l'indicazione della loro entità e la qualità delle evidenze (vedi punto 4, "Box 1. Requisiti metodologici minimi" e Figura 1 "Approccio GRADE per la valutazione della qualità delle evidenze") (23).

Figura 1. Approccio GRADE per la valutazione della qualità delle evidenze (ovvero certezza delle stime degli effetti)



Per l'interpretazione della qualità della qualità delle evidenze fare riferimento alla figura 2. "Giudizio di qualità delle evidenze"

Figura 2 Giudizio di qualità delle evidenze

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

FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Nel quarto mese, il panel di esperti svilupperà le raccomandazioni di RBPCA ed il loro razionale, sulla base delle evidenze che risultano dagli studi individuati o dalla raccolta sistematica di prove di esperti (*expert evidence*). Sarà quindi seguito un approccio basato sull'evidenza, e comunque si terrà sempre conto dei rischi, dei benefici e dell'applicabilità delle raccomandazioni proposte, così come dei valori attribuiti agli esiti. Di seguito, una breve descrizione della metodologia GRADE (18, 19), attraverso cui sarà valutata la forza delle raccomandazioni (Tabella 1).

DALLE EVIDENZE ALLE RACCOMANDAZIONI TRAMITE L'UTILIZZO DELL'ETD FRAMEWORK

È necessario utilizzare una tabella di sintesi (EtD framework) con almeno questi cinque criteri:

- Effetti desiderabili (benefici)
- Effetti indesiderati (danni)
- Certezza delle evidenze
- Valori
- Bilancio degli effetti.

Altri criteri, quali i costi e l'uso delle risorse, l'equità, l'accettabilità e la fattibilità, possono essere considerati a seconda del tipo di raccomandazione o decisione e del mandato del gruppo che formula la raccomandazione” (16, 24).

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

Sono previste 4 possibili tipologie di raccomandazione:

1. Forti a favore dell'intervento
2. Forti contro l'intervento
3. Condizionate (deboli) a favore dell'intervento
4. Condizionate (deboli) contro l'intervento.

Nei casi di confronto tra due interventi attivi, è possibile formulare raccomandazioni condizionate sia per l'intervento che per il confronto.

- **Forza della raccomandazione:** “forte” quando vi sono rispettivamente chiare e nette evidenze a favore o contro un intervento (ovvero quando si è certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione) o “condizionata” (debole) ovvero quando le evidenze non sono chiare o non sono disponibili.

- **Direzione della raccomandazione:** a favore (positiva) o contro (negativa) l'uso di uno specifico trattamento/ intervento. Questa dovrebbe basarsi sul bilancio tra gli effetti positivi (benefici) e negativi (effetti dannosi) dell'intervento. Per definire la direzione della raccomandazione, si dovrebbe qui considerare l'importanza che i pazienti attribuiscono ai singoli esiti, tanto a quelli positivi che negativi. Per l'interpretazione delle raccomandazioni, fare riferimento alla tabella 1 "Interpretazione delle raccomandazioni forti e condizionate (deboli)".

Tabella 1. Interpretazione delle raccomandazioni forti e condizionate (deboli)

Implicazioni	RACCOMANDAZIONE FORTE	RACCOMANDAZIONE CONDIZIONATA (DEBOLE)
per i Pazienti	La quasi totalità dei pazienti correttamente informati vorrebbe ricevere la linea di azione raccomandata e solo una piccola parte vorrebbe diversamente.	La maggior parte dei pazienti correttamente informati vorrebbe ricevere la linea di azione suggerita ma molti vorrebbero diversamente. Ausili decisionali possono essere utili per supportare i pazienti a prendere decisioni coerenti con i loro valori di rischio e preferenze individuali.
per i Clinici	La maggior parte delle persone dovrebbe seguire la linea di condotta raccomandata. È improbabile che siano necessari aiuti decisionali formali per supportare i singoli pazienti a prendere decisioni coerenti con i propri valori e preferenze.	Scelte diverse saranno appropriate per i singoli pazienti e i medici devono aiutare ciascun paziente ad arrivare a una decisione nella gestione che sia coerente con i valori e le preferenze del paziente. Ausili decisionali possono essere utili per aiutare le persone a prendere decisioni coerenti con i rischi individuali e con i propri valori e preferenze.
per i Policy Makers	La raccomandazione può essere adottata come politica decisionale nella maggior parte dei casi. L'adesione a questa raccomandazione secondo la linea guida potrebbe essere utilizzata come criterio di qualità o indicatore di performance.	L'elaborazione della politica decisionale richiederà un dibattito sostanziale e il coinvolgimento di varie parti interessate. La misura della performance dovrebbe valutare l'appropriatezza del processo decisionale.
per i ricercatori	La raccomandazione è supportata da una ricerca affidabile o da giudizi convincenti tali da rendere improbabile una eventuale possibilità che ulteriori ricerche possano modificare la raccomandazione. A volte, una raccomandazione forte si basa su una certezza bassa o molto bassa delle prove. In tali casi, ulteriori ricerche possono fornire informazioni importanti che portano alla modifica della raccomandazione.	È probabile che la raccomandazione venga resa più forte da ulteriori ricerche (per futuri aggiornamenti o adattamenti). Una valutazione delle condizioni e dei criteri (e dei relativi giudizi, ricerca delle prove e considerazioni aggiuntive) che hanno determinato la raccomandazione condizionate (piuttosto che forte) aiuterà a identificare possibili lacune nella ricerca.

PREPARAZIONE DEL DOCUMENTO PRELIMINARE DELLE RBPCA E VOTAZIONE DA PARTE DEL PANEL

Nel quinto mese il comitato di scrittura raccoglierà i contributi e razionalizzerà i contenuti. Verrà programmata una riunione in cui il panel di esperti sarà chiamato ad esprimere il proprio grado di accordo sulle raccomandazioni e il loro razionale. Durante la stessa riunione, in seguito alla presentazione e discussione delle evidenze, il panel procederà alla definizione della direzione e forza della raccomandazione. Per definire la direzione della raccomandazione (a favore o contro) è richiesto un consenso superiore al 50%. Per poter formulare una raccomandazione forte si dovrà ottenere un consenso superiore all'80%. In caso di disaccordo e mancato raggiungimento di consenso da parte del panel, seguirà una votazione, che si svolgerà in modalità anonima, attraverso una scala di valutazione Likert a 9 punti, raggruppati in tre intervalli uguali: 1-3 “rifiuto” o “disaccordo”, 4-6 “incertezza” e 7-9 “accordo,” con la possibilità di inserire dei commenti. Dopo il primo round, le raccomandazioni dovranno raggiungere almeno l'80% di accordo, altrimenti il Chair ed eventualmente il Co-chair metodologico, raccolti i commenti dei componenti del Panel in disaccordo con la prima formulazione, ne proporranno una nuova, che verrà sottoposta ad una seconda votazione. I risultati delle votazioni e le eventuali modifiche saranno disponibili in allegato al testo del documento finale. Anche in questo caso, per definire la direzione della raccomandazione (ovvero votare tra raccomandazioni a favore o contro) è richiesto un accordo da parte del panel superiore al 50%. Per poter formulare una raccomandazione forte si dovrà ottenere un consenso da almeno l'80% dei votanti.

Le raccomandazioni dovranno includere una breve indicazione sugli “unmet needs”, i punti, cioè, che richiedono ulteriore sviluppo di evidenza scientifica, al fine di guidare nuove iniziative di ricerca e come ulteriore caveat di indeterminatezza per il lettore (nell'EtD “Priorità della ricerca”).

REVISIONE ESTERNA

Al fine di migliorare la qualità del documento di RBPCA, occorre sottoporre il testo preliminare (contenente la metodologia di sviluppo e le raccomandazioni formulate) alla revisione esterna da parte di due referee indipendenti, selezionati dai membri del CTS, sulla base di requisiti di autorevolezza e competenza nell'area clinico-assistenziale trattata. I referee dovranno esprimere osservazioni e commenti sui contenuti del documento, con particolare riferimento alla coerenza tra evidenze e raccomandazioni, alla formulazione e all'applicabilità di queste ultime. Il report della revisione esterna verrà esaminato dal panel di esperti, prima della finalizzazione del documento.

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA DELLE RBPCA

Nel sesto mese, prima della pubblicazione, il documento sarà inviato all'ISS che verificherà la conformità del processo e dell'approccio metodologico alle indicazioni del presente manuale. In una prima fase, per la valutazione della qualità del documento di RBPCA, si farà riferimento a strumenti già validati ovvero allo Strumento AGREE II (ref. https://www.iss.it/documents/20126/7949265/AGREE-II_ver-Ita.pdf/c1463a65-af13-5bfd-348e-c95adb65a449?t=1680083638646) e in una fase successiva a un nuovo strumento in via di produzione.

L'aggiornamento delle RBPCA è prevista almeno ogni tre anni, con la possibilità di intervenire prima, nel caso in cui il gruppo di lavoro segnali la pubblicazione di letteratura di rilievo relativa agli argomenti trattati. Nei successivi tre anni, il CTS/segreteria scientifica/metodologi avranno il compito di monitorare la letteratura e segnalare all'ISS se/quando le RBPCA siano da aggiornare.

MULTIDISCIPLINARIETÀ

È fortemente raccomandata la collaborazione multidisciplinare e multiprofessionale inter-societaria nella stesura delle BPCA, al fine di ottenere prodotti diffusamente condivisi, riducendo al minimo le differenze di gestione e di prospettiva. Le Società scientifiche capofila e co-capofila dovranno coinvolgere le altre società partecipanti, con l'obiettivo di raggiungere il massimo agreement sulle raccomandazioni. Si precisa, inoltre, che la società capofila ha un ruolo di coordinamento dei lavori e di riferimento e raccordo logistico con l'ISS, non di primazia sulle altre società; tutte le società invitate dall'ISS hanno un ruolo paritario nello sviluppo e votazione delle RBPCA.

STRUTTURA E CONTENUTI DEL DOCUMENTO DI BUONE PRATICHE CLINICO-ASSISTENZIALI

1. Descrizione del gruppo di sviluppo della RBPCA: CTS, panel di esperti, Gruppo di lavoro (metodologi, comitato di scrittura, segreteria tecnico-organizzativa) e revisori esterni, specificando i ruoli ricoperti dalle Società Scientifiche coinvolte.
2. Esplicita descrizione del processo e del metodo utilizzati per la stesura del documento, ripercorrendo e documentando i vari passaggi: livelli di agreement raggiunti nelle valutazioni dei quesiti; strategie di ricerca per ciascun database interrogato e Prisma flow della ricerca bibliografica; livello di agreement raggiunto per ciascuna raccomandazione.

3. Sintesi narrativa e tabellare delle evidenze.
4. Elenco delle raccomandazioni formulate e loro razionale.
5. Sintesi delle osservazioni emerse dalla revisione esterna.
6. Moduli di dichiarazione di conflitto di interesse, compilati e firmati da tutti i partecipanti allo sviluppo della RBPCA.
7. Dichiarazione di impegno a non pubblicare né divulgare la RBPCA, in tutto o in parte, prima del completamento del processo di valutazione.

Nota bene:

- La redazione del documento di RBPCA dovrà essere strutturata in conformità al formato per il reporting descritto come da Allegato 2 del Manuale Operativo “Procedure di invio e valutazione di raccomandazioni per le buone pratiche clinico-assistenziali” (<https://www.iss.it/web/guest/-/manuale-operativo-rbpca>).
- Prima dell’invio del documento di RBPCA all’ISS, si raccomanda alle Società Scientifiche proponenti, ai coordinatori e al CTS di verificare la conformità del documento rispetto alla checklist AGREE II (https://www.iss.it/documents/20126/7949265/AGREE-II_ver-Ita.pdf/c1463a65-af13-5bfd-348e-c95adb65a449?t=1680083638646).

ATTIVITÀ E TEMPI RICHIESTI

Box 2. Attività e tempi richiesti per la produzione di RBPCA	
I mese	• Costituzione del CTS • Selezione del panel di esperti e dei componenti del gruppo di lavoro • Individuazione dei revisori esterni indipendenti • Proposte dei quesiti clinici e votazione da parte del panel di esperti
II-III mese	Conduzione di revisioni sistematiche rapide della letteratura da parte dell’evidence review team e produzione di tabelle GRADE
IV mese	Elaborazione delle raccomandazioni e del loro razionale da parte del Panel
V mese	Preparazione del documento preliminare delle RBPCA e votazione da parte del Panel
VI mese	Valutazione della qualità metodologica e approvazione finale da parte dell’ISS.

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

1. Schunemann HJ, Hill SR, Kakad M, Bellamy R, Uyeki TM, Hayden FG, et al. WHO rapid advice guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(1):21-31.
2. Morgan RL, Florez I, Falavigna M, Kowalski S, Akl EA, Thayer KA, et al. Development of rapid guidelines: 3. GIN-McMaster Guideline Development Checklist extension for rapid recommendations. *Health Res Policy Syst.* 2018;16(1):63.
3. Schünemann HJ, Santesso N, Vist GE, Cuello C, Lotfi T, Flottorp S, et al. Using GRADE in situations of emergencies and urgencies: certainty in evidence and recommendations matters during the COVID-19 pandemic, now more than ever and no matter what. *J Clin Epidemiol.* 2020;127:202-207.
4. Thayer KA, Schunemann HJ. Using GRADE to respond to health questions with different levels of urgency. *Environ Int.* 2016;92-93:585-9.
5. Schunemann HJ, Brennan S, Akl EA, Hultcrantz M, Alonso-Coello P, Xia J, et al. The development methods of official GRADE articles and requirements for claiming the use of GRADE - A statement by the GRADE guidance group. *J Clin Epidemiol.* 2023;159:79-84.
6. Institute of Medicine Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*: The National Academies Press; 2011 [Available from: http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=13058].
7. Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2017;87:4-13.
8. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328(7454):1490.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008;336(7651):995-8.
10. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines 11-making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2012.
11. Schünemann HJ, Neumann I, Hultcrantz M, Brignardello-Petersen R, Zeng L, Murad MH, et al. GRADE Guidance article 35: Update on rating imprecision for assessing contextualized certainty of evidence and making decisions. *J Clin Epidemiol.* 2022.
12. Schunemann HJ. Interpreting GRADE's levels of certainty or quality of the evidence: GRADE for statisticians, considering review information size or less emphasis on imprecision? *J Clin Epidemiol.* 2016;75:6-15.
13. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):173-83.
14. Schunemann HJ, Moja L. Reviews: Rapid! Rapid! Rapid! ...and systematic. *Systematic reviews.* 2015;4(1):4.

15. Klerings I, Robalino S, Booth A, Escobar-Liquitay CM, Sommer I, Gartlehner G, et al. Rapid reviews methods series: Guidance on literature search. *BMJ Evid Based Med*. 2023;28(6):412-7.
16. Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016;353:i2016.
17. Moher J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schunemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, et al. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. *Health Res Policy Syst*. 2018;16(1):45.
18. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):719-25.
19. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):726-35.
20. Schunemann HJ, Nieuwlaat R. The INGuIDE International Guideline Training and Certification Programme. *Clinical and Public Health Guidelines*. 2024;1(1):e12008.
21. Garrity C, Hamel C, Trivella M, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, Devane D, Kamel C, Griebler U, King VJ; Cochrane Rapid Reviews Methods Group. Updated recommendations for the Cochrane rapid review methods guidance for rapid reviews of effectiveness. *BMJ*. 2024 Feb 6;384:e076335. doi: 10.1136/bmj-2023-076335. PMID: 38320771.
22. Schunemann, Holger J et al. "GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence." *Journal of clinical epidemiology* vol. 111 (2019): 105-114. doi:10.1016/j.jclinepi.2018.01.012
23. book.gradeapro.org
24. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schunemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PMID: 27365494.