

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

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

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

ABSTRACT

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

In risposta alle richieste dei suoi membri internazio-

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

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

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

Publicato 21 marzo 2016

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

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

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

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

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

* E-mail: schuneh@mcmaster.ca

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

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

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

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

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

METODI

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

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

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

^aNon esclusivo.

^bDa qualsiasi fonte condizionata o incondizionata

^cPossibile fonte di guadagno economico indiretto

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

^ePolitiche, religiose, ideologiche, etc

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

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

RISULTATI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In definitiva, le principali organizzazioni hanno riconosciuto:

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

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

LE RACCOMANDAZIONI DEL G-I-N

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONCLUSIONI

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

DISCLAIMER

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

RINGRAZIAMENTI

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

CONTRIBUTO DEGLI AUTORI

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

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

Stesura del manoscritto: Holger J Schünemann, Fergus Macbeth.

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

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

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

Supporto amministrativo, tecnico e logistico: Holger J Schünemann.

Raccolta e assemblamento dei dati: Holger J Schünemann.

ULTERIORI INFORMAZIONI

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

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

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

NOTE ALLA VERSIONE ITALIANA

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

TEAM CHE HA REALIZZATO LA VERSIONE ITALIANA

Responsabile scientifico

Antonino Cartabellotta, Fondazione GIMBE

Coordinamento editoriale

Marco Mosti, Fondazione GIMBE

Traduzione

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

Revisione editoriale

Elena Cottafava, Fondazione GIMBE

Roberto Luceri, Fondazione GIMBE

BIBLIOGRAFIA

1. Schünemann HJ, Osborne M, Moss J, Manthous C, Wagner G, Sicilian L, et al; ATS Ethics and Conflict of Interest Committee and the Documents Development and Implementation Committee. An official American Thoracic Society policy statement: managing conflict of interest in professional societies. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:564-80.
2. Davidoff F. Where's the bias?. *Ann Intern Med* 1997; 126:986-8.
3. Guyatt G, Akl EA, Hirsh J, Kearon C, Crowther M, Gutterman D, et al. The vexing problem of guidelines and conflict of interest: a potential solution. *Ann Intern Med* 2010;152:738-41.
4. Norris SL, Burda BU, Holmer HK, Ogden LA, Fu R, Bero L, et al. Author's specialty and conflicts of interest contribute to conflicting guidelines for screening mammography. *J Clin Epidemiol* 2012;65: 725-33.
5. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med* 1993;329:573-6.
6. Schünemann HJ, Woodhead M, Anzueto A, Buist S, Macnee W, Rabe KF, et al. A vision statement on guideline development for respiratory disease: the example of COPD. *Lancet* 2009;373:774-9.
7. Abramson J, Starfield B. The effect of conflict of interest on biomedical research and clinical practice guidelines: can we trust the evidence in evidence-based medicine? *J Am Board Fam Pract* 2005;18:414-8.
8. Boyd EA, Bero LA. Improving the use of research evidence in guideline development: 4. Managing conflicts of interests. *Health Res Policy Syst* 2006;4:16.
9. Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Board on Health Care Services, Institute of Medicine of the National Academies. *Clinical practice guidelines we can trust*. Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E, eds. Washington, DC: National Academies Pr; 2011. Disponibile a: www.nap.edu/openbook.php?record_id=13058. Ultimo accesso 21 marzo 2016.
10. Papanikolaou GN, Baltogianni MS, Contopoulos-Ioannidis DG, Haidich AB, Giannakakis IA, Ioannidis JP. Reporting of conflicts of interest in guidelines of preventive and therapeutic interventions. *BMC Med Res Methodol* 2001;1:3.
11. Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, Selph SS, Fu R. Conflict of interest disclosures for clinical practice guidelines in the national guideline clearinghouse. *PLoS One* 2012;7:e47343.
12. Norris SL, Holmer HK, Burda BU, Ogden LA, Fu R. Conflict of interest policies for organizations producing a large number of clinical practice guidelines. *PLoS One* 2012;7:e37413.
13. Boyd EA, Akl EA, Baumann M, Curtis JR, Field MJ, Jaeschke R, et al; ATS/ERS Ad Hoc Committee on Integrating and Coordinating Efforts in COPD Guideline Development. Guideline funding and conflicts of interest: article 4 in Integrating and coordinating efforts in COPD guideline development. An official ATS/ERS workshop report. *Proc Am Thorac Soc* 2012;9:234-42.
14. Akl EA, El-Hachem P, Abou-Haidar H, Neumann I, Schünemann HJ, Guyatt GH. Considering intellectual, in addition to financial, conflicts of interest proved important in a clinical practice guideline: a descriptive study. *J Clin Epidemiol* 2014;67:1222-8.
15. Neumann I, Akl EA, Valdes M, Bravo S, Araos S, Kairouz V, et al. Low anonymous voting compliance with the novel policy for managing conflicts of interest implemented in the 9th version of the American College of Chest Physicians antithrombotic guidelines. *Chest* 2013;144:1111-6.
16. Schünemann HJ, Wiercioch W, Etzeandia I, Falavigna M, Santesso N, Mustafa R, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ* 2014;186:E123-42.
17. World Health Organization. Declaration of interests for WHO experts— forms for submission. Disponibile a: www.who.int/about/declaration-of-interests/en. Ultimo accesso 21 marzo 2016.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Policy on conflicts of interest. Version 2.5. September 2014. Disponibile a: www.nice.org.uk/Media/Default/About/Who-we-are/Policies-and-procedures/code-of-practice-for-declaring-and-managing-conflicts-of-interest.pdf. Ultimo accesso 21 marzo 2016.
19. Stokes T, Graham T, Alderson P. Managing conflicts of interest in the UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Clinical Guidelines programme: qualitative study. Disponibile a: www.gin2014.com.au/program/Presentations/2_Friday/Friday%20Rm%20103%201630%20Tim%20Stokes.pdf. Ultimo accesso 21 marzo 2016.
20. U.S. Preventive Services Task Force. Procedure Manual: Section 1. December 2015. Disponibile a: www.uspreventiveservicestaskforce.org/Home/GetFile/6/301/procedure-ma

nual_2015/pdf.Ultimo accesso 21 marzo 2016.

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

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

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

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

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

26. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschlaeger G, Phillips S, van der Wees P; Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med* 2012; 156:525-31.