

CUBE GUIDELINES

LINEE GUIDA
DELLA SOCIETA' ITALIANA DI EMATOLOGIA:
MANUALE METODOLOGICO

Versione 2.1 – Gennaio 2019

a cura di Monia Marchetti e Atto Billio

INDICE

		pagina
1 – Introduzione		3
2 – Obiettivi		3
3 – Attori	2.1 Organizzazione generale	4
	2.2 Comitato Strategico (CSt)	
	2.3 Comitato Metodologico	
	2.4 Comitato Scientifico (CSc)	
	2.5 Comitato Esterno (CE)	
	2.6 Stakeholders	
	2.7 Segreteria tecnico-organizzativa	
	2.8 Formazione del comitato Scientifico	
3- Lo scope	3.1 Sviluppo dello scope	8
4 – Aspetti metodologici	4.1 Identificazione e selezione delle linee-guida internazionali	9
	4.2 Adozione e adattamento	
	4.3 Forza delle raccomandazioni	
5 – Aspetti procedurali	5.1 Numero di meetings e calendarizzazione	12
	5.2 Svolgimento dei meetings	
	5.3 Documentazione preliminare al meeting finale	
	5.4 Svolgimento del meeting finale	
	5.5 Raggiungimento del consenso	
	5.6 Archiviazione dei documenti	
6 - Disseminazione	6.1 App LG SIE	13
	6.2 Indicatori	
7- Aggiornamento LG		14
8 – Conflitto di interessi		14
9 – References		15
Appendice 1-AGREE checklist		16
Appendice 2 – Database linee-guida		18

1-Introduzione

La SIE ha maturato un'esperienza più che decennale di sviluppo di linee-guida basate sull'evidenza (dal 2002), da cui è emersa la consapevolezza della molteplicità di obiettivi, di formati e di tipologie informative intrinseche in una linea-guida nazionale. Da qui la volontà di denominare come CUBE GUIDELINES la nuova modalità di sviluppo delle linee-guida, adottata dal 2015.

2-Obiettivi

Gli obiettivi delle CUBE GUIDELINES SIE sono di fornire ai medici che assistono i pazienti emopatici strumenti decisionali ("raccomandazioni")

1. basati sull'evidenza
2. armonizzati con gli standard e le linee-guida internazionali
3. adatti alla realtà nazionale
4. in linea con le vigenti direttive AIFA
5. costantemente aggiornati
6. facilmente fruibili e integrabili nella pratica clinica

Lo sviluppo delle CUBE GUIDELINES e' ispirato ai seguenti principi:

1. priorità dell'evidenza
 - a. utilizzo delle migliori evidenze scientifiche disponibili in letteratura sugli argomenti pertinenti
 - b. impiego di metodologie evidence-based coerenti con i migliori standard di qualità
 - c. armonizzazione con le linee-guida elaborate da autorità scientifiche e governative internazionali
2. aderenza al contesto nazionale
 - a. epidemiologico
 - b. legislativo
 - c. organizzativo
3. approccio partecipativo
 - a. multidisciplinarietà

- b. coinvolgimento delle associazioni di pazienti
- c. coinvolgimento di esperti indipendenti e senza conflitti di interesse
- 4. trasparenza nel processo
 - a. di selezione dell'evidenza
 - b. di passaggio dall'evidenza alle raccomandazioni
 - c. di consenso sulle raccomandazioni
 - d. di assegnazione della forza alle raccomandazioni
- 5. efficacia della diffusione delle raccomandazioni
 - a. tramite formato multimediale
- 6. eticità del processo intesa come
 - a. garanzia di pari opportunità nelle composizioni dei gruppi di lavoro
 - b. dichiarazione trasparente dei conflitti di interesse potenziale degli esperti coinvolti
 - c. dichiarazione trasparente della SIE sull'origine dei finanziamenti utilizzati per la stesura delle linee guida
 - d. rispetto dei valori etici della società nel processo di produzione delle raccomandazioni

2 – Attori

2-1 Organizzazione generale

Il gruppo coordinatore dello sviluppo delle CUBE GUIDELINES include un Comitato Strategico (CSt), un Comitato Scientifico (CSc) e un Comitato Metodologico (CM). L'appoggio esterno è dato da un Comitato Esterno (CE) e dagli Stakeholders

2-2 Comitato Strategico (CSt)

2-2-1 Membri

Include il Presidente SIE in carica e 4 membri selezionati dal Presidente tra i precedenti presidenti e senior leaders di network nazionali.

2-2-2 Compiti del CSt

- a) Seleziona i membri del CM e del CSc
- b) Determina i ruoli, i compiti e le relazioni tra i vari gruppi coinvolti, in conformità alla metodologia prescelta
- c) Definisce un budget per lo sviluppo della linea-guida, delineando i costi previsti per ogni fase

- d) Contribuisce alla definizione dello scope
- e) Gestisce il Conflitto di interessi (Cdi)
- f) Definisce le modalità di coinvolgimento del CE
- g) Definisce le modalità di coinvolgimento degli Stakeholders
- h) Coordina lo sviluppo di un formato standard per la presentazione delle linee-guida, con una specifica struttura, titoli e contenuti
- i) Assicura l'archiviazione e la tracciabilità di tutti i documenti prodotti nel corso dello sviluppo delle linee-guida, inclusi quelli disponibili al pubblico
- j) Tiene le relazioni con la SIE e ISS
- k) Pianifica gli aggiornamenti delle linee-guida

2-3 Comitato Metodologico

2-3-1 Membri

Include 2 Working Groups (MWG) selezionati e coordinati ciascuno da un Esperto Metodologo (EM)

2-3.2 Compiti dell' Esperto Metodologo (EM)

- a) Educa i membri del CSc alla metodologia di sviluppo delle linee-guida
- b) Condivide con il CSt e il CSc lo scope della linea-guida e la definizione dei quesiti PICO
- c) Coordina l'adozione e l'adattamento delle raccomandazioni estratte dalle linee-guida internazionali selezionate
- d) Formula i quesiti PICO per aree orfane in accordo con il CSt e il CSc
- e) Coordina la formulazione ex-novo (metodologia GRADE) delle raccomandazioni relative ai quesiti PICO di aree orfane
- f) Presiede agli incontri del CSc senza diritto di voto e assicura che tutti i membri abbiano pari opportunità nel contribuire alla discussione
- g) Garantisce che il CSc operi entro gli ambiti di interesse della linea-guida
- h) Scrive le raccomandazioni preliminari e finali sulla base dei risultati delle discussioni e delle decisioni raggiunte dal CSc
- i) Riferisce al CSt sull'andamento dei lavori
- j) Appronta il documento preliminare della linea-guida
- k) Fornisce parere consultivo al CSt e al CSc sui feedback forniti dal CE e dagli Stakeholders

2-3.3 *Compiti del Working Group Metodologico (MWG)*

- a) Ricerca, seleziona e analizza le linee-guida internazionali elaborando rappresentazioni tabulari e algoritmiche dei contenuti e definendo il grado di aggiornamento e la qualità (AGREE II) delle linee-guida stesse
- b) Verifica il gap dell'evidenza dalla data di pubblicazione delle linee-guida selezionate e il momento dell'adattamento
- c) Estrae e implementa sul portale SIE gli strumenti operativi necessari per l'applicazione delle raccomandazioni (es. criteri diagnostici, criteri di risposta, score prognostici..)
- d) Ricerca sistematicamente la letteratura per aree orfane
- e) Redige i verbali dei meeting e archivia i documenti prodotti
- f) Coordina le peer-review da parte del CE
- g) Sviluppa gli aspetti medico-legali ed economici delle linee-guida
- h) Armonizza le raccomandazioni con la legislativa AIFA sui farmaci
- i) Cura la diffusione delle raccomandazioni in formato interattivo sul portale SIE
- j) Cura la diffusione delle raccomandazioni in formato "paper scientifico"
- k) Revisiona annualmente la validità delle raccomandazioni

2-4 *Comitato Scientifico (CSc)*

2-4.1 *Membri*

Include almeno 3 medici esperti selezionati in virtù della loro competenza

2-4.2 *Compiti del CSc*

- a) contribuisce alla definizione dello scope
- b) contribuisce alla formulazione dei quesiti PICO
- c) valuta criticamente e interpreta le evidenze per rispondere ai quesiti PICO
- d) sviluppa le raccomandazioni
- e) approva le raccomandazioni
- f) determina la forza delle raccomandazioni con la guida dell' EM
- g) sottoscrive il documento finale della LG per l'approvazione da parte del CSt
- h) tiene conto delle opinioni e dei commenti del CE e degli Stakeholders

2-5 *Comitato esterno (CE)*

E' composto da 3-5 membri SIE o esperti di altre discipline coinvolte nel problema clinico. Sono nominati dal CSt. Vengono coinvolti unicamente via mail.

2-5.1 Compiti del CE

- Revisiona il draft delle raccomandazioni e restituisce le osservazioni al CSc per integrazioni
- Partecipa al processo di validazione finale delle raccomandazioni sulle quali il CSc non ha raggiunto un consenso

2-6 Stakeholders

Appartengono a questa categoria

- Società scientifiche
- Associazioni e rappresentanti di cittadini, pazienti e famigliari/caregiver (es. AIL pazienti)
- Industria
- Istituzioni pubbliche nazionali e regionali
- Università
- Istituti di ricerca pubblici e private

2-6.1 Compiti degli stakeholders

- Esprimono commenti sulla bozza della linea-guida

2-7 Segreteria tecnico-organizzativa (STO)

E' composta da 1-2 membri

2-7.1 Compiti della STO

- Gestisce la fase amministrativa relativa a contratti e convenzioni
- Supporta il CSt nella fase di reclutamento del CSc
- Organizza gli incontri del CSc in presenza e le conferenze telefoniche
- Supporta il CSc e gli EM nella organizzazione delle consultazioni esterne
- Predispone la documentazione da distribuire alle riunioni del CSc
- Supporta gli EM nella gestione della tracciabilità e dell'archiviazione della documentazione relativa alla LG

2-8 Formazione del CSc

Tutti i membri del CSS ricevono una formazione iniziale da parte degli EM sui seguenti argomenti:

- principi chiave della produzione di linee-guida ISS
- processo di produzione di una linea guida ISS
- ruolo del Comitato Metodologico
- formulazione dei quesiti secondo il modello PICO
- revisione sistematica della letteratura

- applicazione del metodo GRADE-ADOLPMENT per la valutazione e la sintesi delle evidenze e la formulazione delle raccomandazioni
- gestione del conflitto di interessi

3 – Lo scope

Lo scope definisce quello di cui si occuperà la linea-guida ovvero:

- la popolazione target e il contesto di applicazione
- l'oggetto della linea-guida (es. diagnosi, terapia, monitoraggio)
- i quesiti chiave che saranno presi in considerazione
- il valore decisionale degli outcomes
- le prospettive economiche e di legislazione del farmaco

Lo scope è preparato dall'EM con il supporto del CSc

3-1 Sviluppo dello scope

Per lo sviluppo dello scope sono previsti i seguenti stadi:

stadio 1: selezione della popolazione target e dell'oggetto della linea-guida

stadio 2: identificazione delle aree critiche e di inappropriata

stadio 3: valutazione preliminare di linee-guida e revisioni sistematiche esistenti

stadio 4: selezione dei quesiti chiave sulla base dello stadio 2 e dello stadio 3

stadio 5: definizione degli outcome rilevanti e relativo rank

stadio 6: elaborazione del draft

stadio 7: approvazione e finalizzazione

Stadio 1: definizione del target

Il CCs propone di dedicare la linea-guida ad un contesto decisionale e clinico che l'EM contribuisce a definire in modalità PICO come popolazione target (+ eventuali sottopopolazioni) e tipologia di decisioni (oggetto della linea-guida).

Stadio 2: aree critiche

L'EM e il CCs valutano con attenzione il contesto nel quale si realizza attualmente in Italia l'azione sanitaria oggetto della linea guida:

- la tipologia di interventi erogati
- la variabilità nei modelli organizzativo-gestionali
- gli esiti clinico-assistenziali, organizzativi ed economici
- i costi dell'assistenza
- il quadro normativo e regolatorio

In particolare, l'EM e il CCs considerano le aree di maggiore inappropriata e le possibilità di errore (risk management) e di eventi avversi.

Stadio 3: Altre linee-guida

L'EM conduce un rapido scan dei principali produttori di linee-guida nel settore emato-oncologico (NCCN, BCSH, ESMO, ELN) o del settore specifico (EBMT, ISTH, ASBMT, ESCMID) e una ricerca EMBASE e Cochrane Library delle revisioni sistematiche completate negli ultimi 3 anni relativamente alla popolazione e all'oggetto definiti allo stadio 1. La ricerca di linee-guida viene estesa anche a quelle prodotte da altre società scientifiche, istituzioni o network cliniche, laddove non siano giudicate adeguate le linee-guida identificate al primo scan (vedi Appendice 2).

Stadio 4: Quesiti chiave

L'EM estrae dalle linee-guida e dalle revisioni sistematiche identificate allo stadio 3 i quesiti clinici. La lista viene raffinata dal CSc. Dopodichè viene assegnata una rilevanza relativa agli stessi sulla base dell'innovatività (es. nuovi farmaci), dell'impatto (clinico, economico, organizzativo) atteso della decisione considerata e sulla base dell'inappropriatezza stimata.

Stadio 4: Outcome rilevanti

L'EM propone un set limitato (max 4) di outcomes rilevanti (es. OS, PFS, SAE grado 3-4, qualità di vita) e decide con il CSc il loro "peso" decisionale relativo.

4 – Aspetti metodologici

In considerazione dello spreco di risorse insito nella duplicazione di linee guida di buona qualità metodologica, le CUBE GUIDELINES si configurano preferenzialmente come adattamento/adottamento nazionale di raccomandazioni desunte da linee guida internazionali di buona qualità in linea con l'estensione della metodologia GRADE denominata ADOLOPMENT (Figura 1), simile al metodo ADAPTE proposto dalla Guideline International Network. Tuttavia, in assenza di linee guida internazionali di buona qualità o in assenza di raccomandazioni specifiche lo sviluppo ex-novo delle raccomandazioni SIE si basa sul classico metodo GRADE.

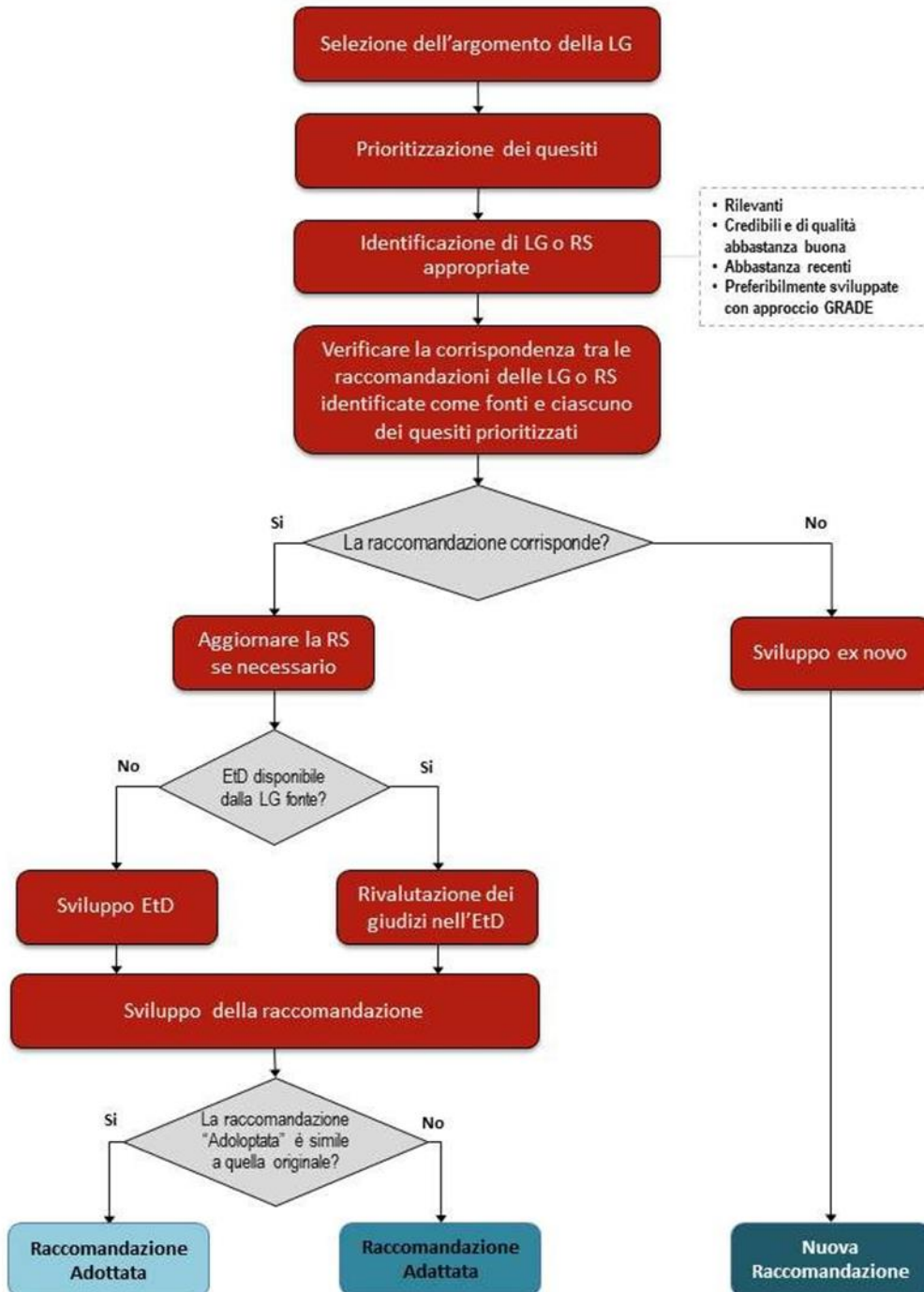


Figura 1
Processo di sviluppo di una linea-guida secondo il metodo GRADE-ADOLOPMENT.

Linea guida LG); Revisioni sistematiche (RS);Evidence to Decision (EtD)

Tradotta da: Journal of Clinical Epidemiology 2017 81, 101-110
DOI:110.1016/j.jclinepi.2016.09.009)

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

4-1 Identificazione e selezione delle linee-guida

Le linee-guida internazionali vengono identificate attraverso una ricerca sistematica basata sulle fonti citate in Appendice 2. Vengono escluse di norma a-priori le linee-guida non aggiornate negli ultimi 2 anni e quelle non rispondenti (almeno parzialmente) allo scope. Infine, viene valutata la qualità delle linee-guida selezionate applicando la checklist AGREE-II (Appendice 1). Abbiamo ritenuto che la dimensione 3 di AGREE-II, ovvero quella relativa al rigore metodologico, fosse quella più rilevante per giudicare le linee-guida candidate. Pertanto due valutatori indipendenti del MWG assegnano a ciascuno dei 14 item assegnando uno score da 1 (inadeguato) a 7 (adeguato). Lo score della dimensione 3 verrà poi calcolato sommando gli score del valutatore 1 e del valutatore 2 (sc^*) e standardizzandoli $(sc^*-14)/(98-14)$. Le linee-guida con score standardizzato $< 50\%$ verranno giudicate inadeguate. La linea-guida internazionale con lo score migliore verrà invece considerata il backbone per la produzione delle raccomandazioni pilota.

L'EM presenterà al CSc una tabella inclusiva delle raccomandazioni prodotte dalla linea-guida internazionale principale e le raccomandazioni fornite dalle altre linee-guida eventualmente selezionate. Per ogni raccomandazione verrà possibilmente fornita al CSc una tabella dell'evidenza così come prodotta originariamente dalle linee-guida selezionate.

4-2 Adozione e adattamento

Sulla base delle raccomandazioni fornite dalle linee-guida internazionali identificate, considerando sia il rigore metodologico nello sviluppo che la data dell'ultimo aggiornamento, il CSc decide se rigettare le raccomandazioni oppure apportare eventuali adattamenti della raccomandazione motivati da:

- considerazioni legislative e altre specificità nazionali
- limitazione del numero di opzioni raccomandabili
- evidenze scientifiche più recenti
- limitazioni nell'applicazione dell'evidenza a popolazioni diverse ("evidenza estesa")
- limitazioni nell'uso di endpoint intermedi

4-3 Forza delle raccomandazioni

IL CSc coadiuvato dal CM classifica ciascuna raccomandazione come forte o debole in accordo con i principi della metodologia GRADE e sulla scorta delle tavole di evidenza di cui sorpa. E' possibile il recepimento della forza della raccomandazione della linea-guida adottata, se prodotta con GRADE.

5 – Aspetti procedurali

5.1 Numero di meetings e calendarizzazione

Sono previsti incontri del CSc e del MWG, con o senza la presenza di un membro del CSt, soprattutto nella fase di definizione dello scope, della selezione delle linee-guida e dell'adattamento delle raccomandazioni. Durante i meeting viene inoltre svolta l'azione di formazione dei membri del CSc.

Il numero di meetings dipende dall'ampiezza e dalle caratteristiche dell'oggetto da discutere e può variare da 1 a 5, incontri della durata di 1 o 2 giorni ciascuno.

I meeting sono calendarizzati dal CSt e dagli EM e le convocazioni sono inviate tramite e-mail dalla segreteria tecnico-organizzativa almeno 1 mese prima dell'evento. La mancata presentazione di un membro del CSt può essere compensata da un membro supplente nominato dal CSt.

Alcuni meeting possono essere sostituiti da conference call o sessioni Skype.

5.2 Svolgimento del primo meeting

Il primo meeting viene organizzato dall'EM in modalita' di conferenza telefonica con il seguente programma:

- presentazione del programma e degli obiettivi del lavoro
- definizione dei compiti da svolgere da parte del CSc e del CM
- tempistica da rispettare
- presentazione della eventuale linea-guida di riferimento selezionata dall'EM
- presentazione dei PICO da parte dell'EM
- eventuale integrazione di PICO mancanti

5.3 Documentazione preliminare al meeting finale

- La preparazione della documentazione e' compito del MWG e consiste nella compilazione delle matrici di evidenza con la proposta dei PICO e delle relative raccomandazioni.
- La documentazione preparatoria al meeting e' valutata preliminarmente via mail dai membri del CSc con una tolleranza di 15 gg per la risposta con 1-3 rounds.
- I membri del CSc valutano criticamente la revisione delle evidenze per ciascun quesito, applicano il processo GRADE-Evidence to decision per formulare giudizi sulla direzione e la forza delle raccomandazioni

5.4 Svolgimento del meeting finale

Il meeting viene presieduto dall'EM e coadiuvato dal membro del MWG che ha il compito di redigere il verbale della discussione.

L'informazione riportata nel verbale include:

- sede del meeting
- elenco dei partecipanti
- giustificazioni per le eventuali assenze
- elenco degli argomenti discussi
- contenuti sintetici delle discussioni

5.5 Raggiungimento del consenso

Il CSc discute e cerca il consenso o vota la formulazione di ogni bozza di raccomandazione. Il consenso all'interno del CSS e' raggiunto attraverso un processo informale che viene documentato

5.6 Archiviazione dei documenti

Il MWG e' responsabile dell'archiviazione della seguente documentazione:

- dettagli sulla strategia di ricerca
- dettagli sulle LG o sugli studi inclusi ed esclusi
- tabelle delle evidenze
- matrici delle raccomandazioni
- verbali dei meeting

6 Disseminazione e applicazione

La strategia di disseminazione delle LG SIE e' basata su pubblicazioni in formato cartaceo (in versione estesa e in format pocket guide) e in versione flow-chart sull'app SIE. Il monitoraggio dell'applicazione delle raccomandazioni tramite audit prevede lo sviluppo di indicatori basati sulla linea-guida prodotta.

6-1 App LG SIE

- La versione flow-chart della linea-guida viene validata dal CSc e dal CM nel corso di un meeting telefonico previa visualizzazione su un sito Web di prova
- Il contenuto della flow-chart e' derivato dalla linea-guida con rappresentazione delle raccomandazioni secondo un codice di colori diverso per forza di raccomandazione
- La versione app-based contiene link per funzioni di utility clinica (calcolatori, score, criteri diagnostici, criteri di risposta, schemi terapeutici) già in buona parte sviluppati e disponibili sul sito <http://www.siematologia.it/score.html>

6-2 Indicatori

- L'EM propone un set minimo di indicatori per il monitoraggio dell'applicazione della linea-guida. Il CSc approva o modifica il set di indicatori e li propone a CSt per ratifica. La SIE propone un audit annuale alle strutture ematologiche aderenti per il monitoraggio dell'applicazione della linea-guida.

7 – Aggiornamento delle LG

Il Comitato Metodologico e' responsabile della revisione della linea-guida annuale basata su una ricerca sistematica della letteratura e sul relative reporting al CSS. Il CSc valuta l'evidenza sottoposta e suggerisce al CSt la necessita' di variazioni di contenuto della LG precedente. Il processo di consenso viene formalizzato tra il CSt, il CSc e il Comitato Metodologico.

8-Conflitto di interessi (Cdi)

Il progetto LG SIE inizialmente nato con "grant unrestricted" delle aziende farmaceutiche procederà supportato da fondi propri . Il Cdi è regolato dall'attuale codice di condotta della SIE.

In breve, la SIE richiede una dichiarazione annuale di potenziale Cdi ai seguenti individui:

- membri del CSt
- membri del CSc
- membri del Comitato Metodologico (CM)

Il CSt revisiona le dichiarazioni del CSc e del CM mentre il CSc revisiona le dichiarazioni del CSt. Le dichiarazioni di Cdi sono trasparenti e accessibili a tutti i membri del progetto linea-guida fin dall'avvio del progetto stesso e vengono pubblicate sul sito SIE nella sezione "Raccomandazioni" accanto alla linea-guida stessa.

Il tipo di Cdi da dichiarare relativamente agli ultimi 5 anni include i seguenti scenari:

- **PARTECIPAZIONE NELLO SVILUPPO DI ALTRE LINEE-GUIDA**
 - Coinvolgimento nella stesura di linee-guida analoghe a quella attualmente in sviluppo
- **INTERESSE PERSONALE SPECIFICO (rilevanti per la linea-guida in sviluppo):**
 - Coinvolgimento in progetti o studi clinici supportati da Aziende Farmaceutiche
 - Pay-back economico o non economico (grant, fellow-ship) da parte di Aziende Farmaceutiche
 - Possesso di azioni di spa e srl del settore farmaceutico

- INTERESSE PERSONALE NON SPECIFICO (non rilevante per la linea-guida in sviluppo) :
 - Coinvolgimento in progetti supportati da Aziende Farmaceutiche
 - Pay back economici e non economici (grant, fellow-ship) da parte di Aziende Farmaceutiche
 - Possesso di azioni di spa e srl del settore farmaceutico

- INTERESSE NON-PERSONALE SPECIFICO o NON SPECIFICO:
 - Coinvolgimento del Dipartimento in progetti sponsorizzati/supportati da parte di Aziende Farmaceutiche

- INTERESSE FAMILIARE (primo grado) SPECIFICO O NON SPECIFICO
 - Coinvolgimento consulenze o payback da parte di Aziende Farmaceutiche
 - Possesso di azioni di Aziende Farmaceutiche

9-REFERENCES

1. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. Accessible at <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>
2. ADAPTE manual version 2.0 accessible at <https://www.g-i-net>
3. Schuenemann HJ, Wiercioch W, Brozek J et al GRADE evidence to decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations GRADE-ADOLOPMENT J.Clin. Epidem. 2017; 81:101-10
4. CNEC Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica v.10.april 2018 accessible at <https://snlg.iss.it>

Appendix 1- AGREE-II checklist – Dimensione 3

Dimensione 3: RIGORE METODOLOGICO		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
<p>7. METODI DI RICERCA BIBLIOGRAFICA</p> <p><i>Riportare la strategia utilizzata per ricercare le evidenze scientifiche.</i></p>	<input type="checkbox"/> Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL) <input type="checkbox"/> Range temporale (es. dal 1 gennaio 2004 al 31 marzo 2016) <input type="checkbox"/> Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, <i>subheadings</i> , etc.) <input type="checkbox"/> Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice	
<p>8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE</p> <p><i>Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il rationale, se opportuno.</i></p>	<input type="checkbox"/> Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.) <input type="checkbox"/> Disegno di studio <input type="checkbox"/> Interventi (o esposizioni) <input type="checkbox"/> Confronti (se rilevante) <input type="checkbox"/> Outcome <input type="checkbox"/> Lingua di pubblicazione (se rilevante) <input type="checkbox"/> Contesto assistenziale (se rilevante)	
<p>9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE</p> <p><i>Descrivere punti di forza e limiti delle evidenze scientifiche. Prendere in considerazione sia i singoli studi, sia le evidenze complessive da tutti gli studi. Esistono strumenti che possono facilitare il reporting di questo concetto.</i></p>	<input type="checkbox"/> Disegno degli studi inclusi <input type="checkbox"/> Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati <input type="checkbox"/> Rilevanza degli outcome primari e secondari <input type="checkbox"/> Consistenza dei risultati tra i diversi studi <input type="checkbox"/> Direzione dei risultati tra i diversi studi <input type="checkbox"/> Entità dei benefici rispetto ai rischi <input type="checkbox"/> Applicabilità al contesto assistenziale reale	
<p>10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI</p> <p><i>Descrivere i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni e le modalità con cui si è giunti alle</i></p>	<input type="checkbox"/> Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. step del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in	

<p><i>decisioni finali. Specificare sia le aree di disaccordo, sia i metodi utilizzati per raggiungere il consenso.</i></p>	<p>considerazione, etc.)</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, risultati delle procedure di voto, etc.)<input type="checkbox"/> Modalità con cui il processo ha influenzato le raccomandazioni (es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle raccomandazioni finali, allineamento tra votazioni finali e raccomandazioni, etc.)	
---	--	--

Appendix 2- Database di line-guida ematologia

Modified from ADAPTE manual.

INTERNATIONAL GUIDELINE REPOSITORIES		
1-i	www.g-i-n.net	Guidelines International Network (G-I-N)
2-i	www.guidelines.gov	National Guidelines Clearinghouse (NGC)
3-i	www.library.nhs.uk/guidelinesfinder/	
4-i	www.icsi.org/knowledge/	Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
NATIONAL GUIDELINE REPOSITORIES		
1-n	www.nzgg.org.nz/	New Zeland Guidelines Group
2-n	www.nhmrc.gov.au/	AU
3-n	www.sign.ac.uk/guidelines/index.html	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
4-n	afssaps.sante.fr	Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante (AFSSAPS)
5-n	www.nice.org.uk/page.aspx?o=ourguidance	National Institute for Clinical Evidence (NICE)
6-n	mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp	
7-n	kaypahoito.fi	Finnish Medical Society Duodecim
8-n	doccismef.chu-rouen.fr/servlets/Simple?Mot=recommandations+professionnelles&aff=4&tri=50&datt=1&debut=0&rechercher.x=29&rechercher.y=18	CHU de Rouen – Catalogue & Index des Sites Médicaux Francophones (CISMef)
9-n	www.bmlweb.org/consensus.html	Bibliothèque médicale AF Lemanissier
10-n	www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/cancer/index.php?id=76,105,0,0,1,0	Direction de la lutte contre le cancer – Ministère de la Santé et des services sociaux du Québec
11-n	www.fnclcc.fr/-sci/sor/index.htm	SOR: Standards, Options et Recommandations
12-n	rnao.org aezq.de	Registrered Nurses Association of Ontario cfor Quality in Medicine (Germany)
13-n	cancercare.on.ca	Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative
14-n	www.gacguidelines.ca	Ontario Guidelines Advisory Committee (GAC) Recommended Clinical Practice Guidelines
15-n	www.cadth.ca	Canadian Agency for Drugs and Technology in Health
16-n	cancer.gov	National Cancer Institute
HEMATOLOGY-ONCOLOGY SOCIETIES		
1-s	www.siematologia.it	SIE
2-s	www.bcshguidelines.com	BCSH
3-s	www.leukemia-net.org	ELN
4-s	www.sisetonline.org	SISSET
5-s	www.dgho.de www.onkopedia-guidelines.info	DGHO DGHO & OeGHO
6-s	www.hematology.org	ASH
7-s	www.nccn.org	National Comprehensive Cancer Network
8-s	www.asco.org	ASCO (US)
9-s	www.esmo.org	ESMO
10-s	www.aieop.org	AIEOP
11-s	www.ehaweb.org/eha-partners/collaborations/national-societies/listing-of-national-societies/	EHA list of European Societies