



# Porównanie metodyki tworzenia wytycznych

wybranych towarzystw naukowych  
w dziedzinie onkologii

Tytuł:

Porównanie metodyki tworzenia wytycznych wybranych towarzystw naukowych w dziedzinie onkologii.

Autorzy:

Aleksandra Chromiec<sup>1</sup>, Paulina Hałasa<sup>1</sup>, Jarosław Gruszka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa.

Warszawa, sierpień 2019

Projekt okładki:

Anna Widlarz-Duda



Fundusze Europejskie



Rzeczpospolita  
Polska

Unia Europejska  
Europejskie Fundusze  
Strukturalne i Inwestycyjne



Dzieło w całości chronione jest prawem autorskim. Żadna z części tej książki nie może być w jakiegokolwiek formie publikowana bez uprzedniej zgody Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dotyczy to również sporządzania fotokopii, mikrofilmów, tłumaczenia oraz przenoszenia danych do systemów komputerowych.

Niniejsza publikacja stanowi utwór w rozumieniu ustawy z dnia 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1062 z późn. zm.), do którego autorskie prawa majątkowe przysługują Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Cytowanie fragmentów tego utworu powinno być w związku z art. 29 ustawy z dnia 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych (Dz. U. z 2021r. poz. 1062 z późn. zm.) opatrzone informacją na temat jego źródła w następującej postaci: [tytuł utworu, AOTMiT, Warszawa, data wydania] i nie powinno prowadzić do wypaczenia znaczenia treści informacji zawartych w utworze.

Korzystanie z utworu w inny sposób niż jego cytowanie, wymaga zgody Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. W przypadku naruszenia prawa autorskiego zastosowanie mają przepisy ustawy z dnia 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1062 z późn. zm.).

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa  
[www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl)



## Spis treści

<b>1. Abstrakt.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Wprowadzenie .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Materiały i metody .....</b>	<b>6</b>
<b>4. Wyniki .....</b>	<b>7</b>
4.1. Analiza dokumentów metodycznych tworzenia wytycznych organizacji ESMO, NCCN i NICE .....	7
4.1.1. European Society for Medical Oncology – ESMO .....	7
4.1.2. National Comprehensive Cancer Network – NCCN .....	10
4.1.3. The National Institute for Health and Care Excellence – NICE.....	14
4.2. Porównanie wytycznych ESMO, NCCN i NICE dla raka jelita grubego pod kątem rygoru metodologicznego – studium przypadku .....	18
<b>5. Podsumowanie .....</b>	<b>20</b>
<b>6. Bibliografia .....</b>	<b>22</b>

## 1. Abstrakt

Wytyczne praktyki klinicznej pełnią istotną funkcję podczas procesu diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów cierpiących na choroby nowotworowe. Istnieje wiele towarzystw naukowych i innych organizacji, które regularnie publikują zalecenia postępowania, jednak różnią się one pod względem metodyki opracowywania dokumentów. Celem niniejszej publikacji jest przedstawienie oraz porównanie metodyki opracowania wytycznych praktyki klinicznej przez organizacje ESMO, NCCN i NICE, a także przedstawienie studium przypadku dotyczącego wytycznych klinicznych raka jelita grubego z odniesieniem do oceny poprawności metodyki opracowania zaleceń przy użyciu narzędzia AGREE II (ocena w domenie 3). Porównanie metodyki tworzenia wytycznych pozwoliło na ukazanie istotnych różnic w podejściu do tworzenia zaleceń postępowania, które widoczne są między innymi w sposobie doboru dowodów naukowych, sposobie formułowania zaleceń czy ustalania konsensusu eksperckiego. Wynik przeprowadzonej oceny metodyki za pomocą formalnych narzędzi (AGREE II) nie musi odzwierciedlać rzeczywistego wykorzystania zaleceń danej organizacji przez klinicystów ani ich wartości merytorycznej.

*Słowa kluczowe: wytyczne, zalecenia, nowotwory, metodyka, onkologia kliniczna*

### Abstract

Clinical practice guidelines play an important role in diagnosis and management of cancer patients. There are many scientific societies and other organizations that publish clinical guidelines on the regular basis, but they differ with regard to methodology of document formation. The aim of this work is to characterize and compare the methodology of clinical guidelines creation by ESMO, NCCN and NICE, as well as presenting case study concerning the comparison of colon cancer guidelines with appraisal of their methodological rigor using AGREE II tool (Domain 3). The comparison of the methodologies made it possible to shed the light on considerable differences in the ways in which scientific evidence is selected, the guidelines are agreed on and expert consensus is reached. The results of the assessment of the methodology using formal tools such as AGREE II may not reflect the real-world value of the guidelines or their use by clinicians.

Key words: guidelines, recommendations, neoplasms, methodology, clinical oncology

## 2. Wprowadzenie

Wytyczne praktyki klinicznej to wtórne, opracowane w sposób systematyczny zbiory zaleceń, które mają na celu ułatwienie lekarzowi i pacjentowi podejmowanie decyzji w danych sytuacjach klinicznych. Wytyczne stanowią podsumowanie aktualnej wiedzy medycznej, z jednoczesnym uwzględnieniem korzyści i szkód, jakie mogą wynikać z przeprowadzenia procedury diagnostycznej lub z zastosowania danej terapii. Rekomendacje powinny być ponadto poparte dowodami naukowymi (1). Podobnie jak przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne lub decyzyjne, należą do tak zwanych opracowań wtórnych, tzn. syntezują aktualną, dostępną wiedzę (2).

Metodyka opracowywania wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przedstawiana jest najczęściej w formie dokumentów bądź informacji zamieszczonych na oficjalnych stronach internetowych i odnosi się do ogółu zaleceń publikowanych przez dane towarzystwo. Dodatkowe informacje, np. zastosowana strategia wyszukiwania, mogą być zamieszczone w ramach wytycznych odnoszących się do konkretnych jednostek chorobowych.

Wytyczne publikowane przez poszczególne organizacje mogą znacznie różnić się między sobą pod względem jakości, a niektóre z opracowań mogą nie spełniać podstawowych standardów we wspomnianym zakresie. Należy zaznaczyć, że jakość wytycznych ma wpływ na potencjalne korzyści, jakie niesie ze sobą ich wykorzystywanie w praktyce klinicznej.

Jednym z narzędzi pozwalających na ocenę poprawności metodycznej i przejrzystości procesu tworzenia wytycznych jest instrument AGREE II. Zgodnie z intencją twórców AGREE II, narzędzie dedykowane jest świadczeniodawcom, w celu oceny danych wytycznych przed rozpoczęciem stosowania się do wynikających z nich zaleceń, autorom wytycznych (uporządkowanie metodologii, ich wewnętrzna i zewnętrzna ocena), decydentom i dydaktom (3).

Korzystanie z wytycznych praktyki klinicznej stanowi nieodłączny element procesu diagnostyczno-terapeutycznego. Stosowanie się do zaleceń w nich zawartych jest szczególnie istotne w przypadku pacjentów cierpiących na choroby nowotworowe ze względu na ich złożony charakter. Właściwe stosowanie się do wytycznych, które oparte są na wiarygodnych dowodach naukowych umożliwia optymalizację diagnostyki i leczenia pacjentów onkologicznych. Mnogość wytycznych opracowanych przez organizacje bądź towarzystwa naukowe, charakteryzujące się często różną wartością merytoryczną oraz jakością metodyki tworzenia zaleceń, umożliwia klinicystom dobór ścieżek postępowania spośród dostępnych rekomendacji. Z tego względu niezwykle istotne jest, aby proces diagnostyczno-terapeutyczny przebiegał z wykorzystaniem zaleceń jak najlepszej jakości.

Do towarzystw naukowych publikujących wytyczne w zakresie onkologii należą m.in. ESMO, NCCN i NICE.

European Society for Medical Oncology (dalej: ESMO) jest europejską organizacją non-profit, zrzeszającą ponad 20 000 ekspertów w dziedzinie onkologii z ponad 150 krajów. Aktualna siedziba organizacji znajduje się w Szwajcarii. W 1975 roku w Nicei we Francji odbył się pierwszy kongres towarzystwa Société de Médecine Interne Cancerologique, zrzeszającego początkowo chirurgów oraz radiologów onkologicznych. W roku 1980 nastąpiło jego przekształcenie w towarzystwo paneuropejskie, przyjmując przy tym nową nazwę organizacji European Society for Medical Oncology (ESMO), obowiązującą do dnia dzisiejszego (4).

National Comprehensive Cancer Network (dalej: NCCN) to organizacja typu non-profit, skupiająca 28 wiodących centrów opieki onkologicznej w Stanach Zjednoczonych. NCCN zostało utworzone w 1993 roku jako stowarzyszenie 13 organizacji członkowskich, których współpraca miała zapewnić wysokiej jakości i efektywną kosztowo opiekę nad pacjentami onkologicznymi w Stanach Zjednoczonych. Do zadań organizacji należy tworzenie standardów postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w chorobach nowotworowych. NCCN zwraca uwagę na znaczenie ciągłego zwiększania jakości opieki oraz tworzenie wytycznych praktyki klinicznej do użytku pacjentów, klinicystów i innych osób odpowiedzialnych za podejmowanie decyzji dotyczących diagnostyki i terapii pacjentów (5, 6). Wytyczne National Comprehensive Cancer Network (7) odnoszą się do 97% nowotworów, jakie dotyczą obywateli Stanów Zjednoczonych. Ponadto organizacja opracowuje również oddzielne wytyczne dotyczące prewencji najczęstszych chorób nowotworowych, badań przesiewowych, jak również leczenia podtrzymującego.

National Institute for Health and Care Excellence (dalej: NICE) – organizacja powstała w 1999 roku w Wielkiej Brytanii. Jej rolą jest poprawa jakości usług National Health Service (dalej: NHS) oraz innych instytucji publicznej opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii poprzez utworzenie opartych na dowodach rekomendacji dla pracowników systemu opieki zdrowotnej i opieki społecznej, opracowanie narzędzi oceniających działania systemu opieki zdrowotnej i zapewnienie dostępu do usług informacyjnych w celu udostępnienia pracownikom szybkiego i łatwego dostępu do wiarygodnych informacji. Organizacja, oprócz tworzenia wytycznych, zapewnia również praktyczne wsparcie ich wdrożenia do codziennej praktyki klinicznej (8).

Celem niniejszej publikacji jest przedstawienie oraz porównanie metodyki opracowywania wytycznych przez wybrane towarzystwa naukowe publikujące wytyczne praktyki klinicznej. Opracowaniem objęto wytyczne z dziedziny onkologii jako strategicznego obszaru w systemie opieki zdrowotnej. W dalszej części przedstawiono wyniki oceny zaleceń przy użyciu narzędzia AGREE II. Wybrano zalecenia dotyczące leczenia jednego z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Europie – raka jelita grubego. W analizie uwzględniono wyniki badania ankietowego, przeprowadzonego przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach realizacji zlecenia Ministra Zdrowia dotyczącego opracowania rozwiązań w zakresie świadczenia kompleksowej opieki onkologicznej w raku jelita grubego.

### 3. Materiały i metody

W niniejszym opracowaniu opisano metodykę procesu tworzenia wytycznych przyjętą przez organizacje i towarzystwa publikujące wytyczne w dziedzinie onkologii.

Zestawienie ze sobą organizacji ESMO, NCCN i NICE wynika z ich różnorodnego charakteru. ESMO oraz NICE to organizacje europejskie, przy czym pierwsza jest towarzystwem paneuropejskim, która skupia klinicystów praktykujących w wielu krajach, a co za tym idzie – uwzględnia różne punkty widzenia czy realia. Druga natomiast jest organizacją brytyjską, która tworzy wytyczne dla NHS (National Health Service) i jest podporządkowana pod brytyjski system opieki zdrowotnej. NCCN to stowarzyszenie skupiające wiodące centra opieki onkologicznej w Stanach Zjednoczonych.

Wszystkie informacje dotyczące metodyki opracowywania wytycznych zostały opisane na podstawie dokumentów dostępnych na oficjalnych stronach internetowych organizacji: ESMO (<https://www.esmo.org>), NCCN (<https://www.nccn.org/>) i NICE (<https://www.nice.org.uk>).

Opis przyjętej przez organizacje ESMO, NCCN i NICE metodyki posłużył następnie do ich zestawienia i porównania ze sobą (za pomocą syntezy jakościowej), co pozwoliło na wskazanie części wspólnych oraz elementów różniących opisywane procesy. Skupiono się na arbitralnie przyjętych elementach procesu tworzenia zaleceń.

#### Studium przypadku

W ramach studium przypadku analizie i ocenie pod względem jakości, zgodnie z Domeną 3 narzędzia AGREE II – Stosowanie się do metodyki (Rygor metodologiczny), poddano najnowsze wersje wytycznych dotyczących raka jelita grubego, opracowane przez ESMO, NCCN i NICE. Otrzymane wyniki odniesiono do wyników badania ankietowego przeprowadzonego w ramach opracowania analitycznego „Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia raka jelita grubego”.

## 4. Wyniki

### 4.1. Analiza dokumentów metodycznych tworzenia wytycznych organizacji ESMO, NCCN i NICE

#### 4.1.1. European Society for Medical Oncology – ESMO

Za opracowanie wytycznych odpowiedzialny jest Komitet Wytycznych ESMO (*ESMO Guidelines Committee*), do którego pozostałych zadań należy m.in.: przeglądanie i aktualizowanie wytycznych, organizacja konferencji konsensusowych ESMO i publikowanie wytycznych dotyczących konsensusu, rozpowszechnianie publikacji w wersji drukowanej i online na stronach internetowych *Annals of Oncology*, *ESMO* i *OncologyPRO*, organizacja interaktywnych sesji wytycznych na kongresach ESMO, współpraca z innymi towarzystwami w celu opracowania multidyscyplinarnych wytycznych dotyczących praktyki klinicznej.

W opublikowanym na stronie ESMO dokumencie, dotyczącym metodologii opracowywania wytycznych, duża część wskazanych informacji odnosi się do wymagań wobec części strukturalnej tekstu, zakresu informacji, jakie opracowanie powinno zawierać, a także sposobu formatowania zawartych w opracowaniach ścieżek diagnostycznych, tabel oraz algorytmów, a także tytułu publikacji. W oddzielnych dokumentach przedstawiono także szczegółowe informacje dotyczące metod osiągnięcia konsensusu, a także sposobów organizacji konferencji.

#### Struktura sekcji tematycznych wytycznych diagnostyczno-terapeutycznych ESMO

Metodyka opracowania zaleceń ESMO wskazuje, iż struktura w tekście powinna być tożsama dla wszystkich publikowanych dokumentów. Wskazuje się następujące tytuły sekcji tematycznych z zachowaniem odpowiedniej kolejności:

1. Zapadalność i epidemiologia,
2. Diagnostyka oraz patologia/biologia molekularna,
3. Ocena stadium choroby oraz ocena ryzyka,
4. Postępowanie w przypadku choroby miejscowej lub lokoregionalnej,
5. Postępowanie w przypadku choroby w zaawansowanym stadium lub metastazy,
6. Badanie follow-up, powikłania długoterminowe oraz przeżycie,
7. Metodyka,
8. Konflikt interesów,
9. Bibliografia.

W ramach wyżej wymienionych części opracowania wymagane jest zamieszczenie określonych tabel oraz algorytmów:

1. Tabela z ścieżką diagnostyczną,
2. Tabela ze schematem klasyfikacji do stadium choroby (z preferencją wykorzystania klasyfikacji TNM – *tumor node metastasis*) oraz grupami klasyfikacyjnymi,
3. Ustandaryzowany przez ESMO algorytm z opisanym procesem postępowania w danej jednostce chorobowej lub strategią terapeutyczną, w zależności od czynników ryzyka lub stadium nowotworu,
4. Opcjonalne schematy terapeutyczne lub prognozowe,
5. Tabele zawierające spersonalizowane podsumowanie zaleceń medycznych (*Personalised medicine synopsis table*),
6. Tabela z podsumowaniem wszystkich zaleceń,
7. Tabele wielkości korzyści klinicznych (*ESMO – Magnitude of Clinical Benefit*), z uzyskanym wynikiem skali ESMO-MCBS (jeśli nie wskazano wcześniej w tekście),
8. Tabela z poziomem jakości dowodów oraz stopniem rekomendacji.

Powyższy układ tekstu może nie być odpowiedni dla niektórych wytycznych ESMO (m.in. dla wytycznych skupiających się na genetyce nowotworów lub opiece wspomagającej/paliatywnej). W tych przypadkach struktura dokumentu wygląda następująco:



1. Zapadalność,
2. Ocena/diagnoza,
3. Postępowanie w danej jednostce chorobowej i monitorowanie procesu leczenia,
4. Badanie follow-up.

Metodyka ESMO uwzględnia również wymagania dotyczące konstrukcji tytułu dokumentu, zgodnie z przykładem:

*Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*

W przypadku publikacji, które nie przedstawiają zaleceń z zakresu diagnostyki, leczenia oraz badania follow-up, tytuły powinny być dostosowane do treści, zgodne z następującą strukturą:

*Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines*

### **Autorzy**

Grupa opracowująca wytyczne powinna składać się z 5 do 15 autorów, włączając w to redaktora tematycznego opracowania. Autor koordynujący odpowiedzialny jest za koordynację procesu oraz przekazanie manuskryptu wytycznych praktyki klinicznej. W skład zespołu opracowującego wytyczne powinni wchodzić eksperci z różnych dziedzin, w tym: onkolodzy, chirurdzy onkologiczni, radiolodzy oraz inni, jeśli istnieje taka potrzeba. Wśród autorów powinni znaleźć się eksperci pochodzący z różnych instytucji i krajów (zarówno europejskich, jak i światowych), aby mogły zostać uznane jako wytyczne europejskie i globalne.

### **Objętość opracowania**

Wytyczne ESMO objęte są ograniczeniem ilości tekstu zawartego w opracowaniu. W metodologii wskazano, iż dokument nie powinien przekraczać 12 000 słów. Powinien natomiast skupiać się przede wszystkim na rekomendacjach terapeutycznych. Bibliografia nie powinna zawierać więcej niż 150 pozycji. W przypadku przekroczenia tej wartości, autorzy opracowania mogą zostać poproszeni o usunięcie części pozycji literaturowych.

### **Medycyna personalizowana**

Informacje dotyczące koncepcji medycyny spersonalizowanej powinny być zamieszczone w adekwatnych rozdziałach wytycznych. W końcowej części wytycznych, przed ostatnim rozdziałem poświęconym badaniom follow-up, powinny zostać zamieszczone tabele stanowiące podsumowanie zwalidowanych biomarkerów wykorzystywanych przy: klasyfikacji choroby, znaczeniu prognostycznym/predykcyjnym oraz podejmowaniu decyzji w zakresie dalszego leczenia, możliwych do wykonania/celowanych. Podsumowanie powinno być zamieszczone w formie tabelarycznej, zawierającej informacje o wykorzystywanym biomarkerze, metodyce wykorzystania, zastosowaniu oraz poziomie jakości dowodów i stopniu rekomendacji.

### **Badanie przesiewowe, długoterminowe implikacje, przeżycie**

W tym rozdziale należy przedstawić wszystkie rekomendacje dotyczące prowadzenia badań follow-up oraz długoterminowej toksyczności leczenia, guzów wtórnych, konsekwencji psychospołecznych, rehabilitacji, a także innych kwestii związanych z przeżyciem.

### **Metodyka**

Wymagane jest zawarcie klauzuli zawierającej deklarację o zgodności opracowania dokumentu w oparciu o metodykę opublikowaną na stronie towarzystwa oraz doborze odpowiedniej literatury przez autorów będących ekspertami w danej dziedzinie. Należy wskazać, w których tabelach zostały przedstawione: podsumowanie rekomendacji, wyniki oceny wykonanej za pomocą narzędzia *European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale* (dalej: ESMO-MCBS) (wraz z deklaracją o wykorzystaniu aktualnej wersji narzędzia) ze wskazaniem, iż ocena przeprowadzona została przez odpowiednią grupę roboczą oraz poddana walidacji. Ponadto wymagane jest wskazanie tabeli, w której wykorzystano odpowiedni system oceny poziomu jakości dowodów/stopnia rekomendacji lub w przypadku braku tych informacji – deklaracji o uznaniu rekomendacji jako standardową praktykę stosowaną przez ekspertów oraz członków grupy *ESMO Faculty*. Ostatnia deklaracja dotyczy poddania pierwowzoru wytycznych anonimowemu procesowi recenzji.

Wytyczne recenzowane są przez 3 niezależnych ekspertów, członków grup *ESMO Faculty* oraz reprezentantów

organizacji pacjenckich. Po zakończeniu recenzji, wersja robocza publikacji wraz z recenzją *ESMO Faculty* przekazywana jest do ewaluacji w celu publikacji w czasopiśmie *Annals of Oncology*.

### **Konflikt interesów**

Każdy autor zobowiązany jest do zadeklarowania występowania bądź braku występowania konfliktu interesów, z uwzględnieniem nazw instytucji, z którymi jest powiązany, a także pełnionych w nich funkcji. Deklaracja o konflikcie interesów nie powinna dotyczyć wyłącznie aktualnie opracowywanych wytycznych.

### **Odwołania do dowodów naukowych**

Autorzy powinni odwoływać się do najbardziej aktualnych i opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych, metaanaliz i/lub przeglądów systematycznych. Artykuły przeglądowe mogą być używane jako cytaty w celu podsumowania danych, jednakże preferowane jest, aby to badania RCT lub metaanalizy były wykorzystywane jako poparcie rekomendacji. Badania wykorzystane do obliczenia wyniku ESMO-MCBS powinny również zostać zamieszczone w bibliografii, która nie powinna przekraczać 150 pozycji.

### **Standaryzowany algorytm ESMO**

Organizacja ESMO kładzie duży nacisk na opracowanie wystandaryzowanego (według ESMO) algorytmu obrazującego ścieżkę terapeutyczną lub zarządzanie procesem leczenia w zależności od stadium, czynników ryzyka, charakterystyki choroby lub charakterystyki molekularnej choroby. ESMO wskazuje, jakie kolory powinny zostać wykorzystane do oznaczenia poszczególnych elementów na schemacie:

- purpurowy – bloki ogólne/nagłówki,
- czerwony – operacje,
- zielony – radioterapie,
- niebieski – terapia ogólnoustrojowa,
- turkusowy – inne leczenie.

### **Podsumowanie rekomendacji**

W wytycznych powinno zostać zamieszczone kompletne podsumowanie (w wersji tabelarycznej) rekomendacji z każdej sekcji tematycznej opracowania, z uwzględnieniem poziomu jakości dowodów oraz stopni rekomendacji w sposób tożsamy z poniższym przykładem:

Tabela X. Podsumowanie rekomendacji

#### **Zapadalność oraz epidemiologia**

Rekomendacja 1 [poziom jakości dowodów, stopień rekomendacji]

#### **Diagnostyka oraz patologia**

Rekomendacja 2 [poziom jakości dowodów, stopień rekomendacji]

#### **Określenie stadium nowotworu oraz ocena ryzyka**

Rekomendacja 3 [poziom jakości dowodów, stopień rekomendacji]

#### **Leczenie**

Rekomendacja 4 [poziom jakości dowodów, stopień rekomendacji]

Rekomendacja 5 [poziom jakości dowodów, stopień rekomendacji]

### **Narzędzie „ESMO-MCBS” – skala wielkości korzyści klinicznych**

ESMO-MCBS jest wystandaryzowanym, uniwersalnym oraz zwalidowanym narzędziem wykorzystywanym do stratyfikacji wielkości korzyści klinicznych wynikających z zastosowania terapii nowotworowych. Przy opracowaniu rekomendacji, obliczenia wykonywane są przez grupę roboczą *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (dalej: MCBS), następnie wyniki przekazane są do weryfikacji i akceptacji przez Komitet wytycznych ESMO. Wynik ESMO-MCBS powinien być przedstawiany w tekście, tabelach podsumowujących rekomendacje oraz algorytmach za każdym razem wraz poziomami rekomendacji oraz stopniami jakości dowodów. Jednocześnie powinna być zamieszczona oddzielna tabela podsumowująca wyniki wszystkich zaleceń i uwzględniająca: zastosowaną interwencję, opis populacji pacjentów, opis badania, opis grupy kontrolnej, wynik punktu końcowego wraz z 95% przedziałem ufności, jakość życia/toksyczność leczenia, wynik MCBS (9).

### **Poziomy jakości dowodów, stopień rekomendacji, ESMO-MCBS**

Zamieszczenie informacji o poziomie jakości dowodów jest obowiązkowe. Obok rekomendacji powinna być przedstawiona uwaga dotycząca poziomu jakości dowodów oraz stopnia rekomendacji przy wykorzystaniu narzędzia *Infectious Diseases Society of America–United States Public Health Service IDSA-USPHS*.

Poziom jakości dowodów (*Level of Evidence – LoE*) opisuje jakość dostępnych badań w odpowiedzi na pytanie kliniczne. Oceniany jest na podstawie dostępnych badań, wielkości populacji, metodologii, ryzyka popełnienia błędu systematycznego oraz heterogeniczności badań. Stopień rekomendacji (*Grade of Recommendation – GoR*) jest parametrem, który łączy dwa elementy: jakość dostępnych dowodów oraz istotność kliniczną/skale korzyści lub szkód wynikająca z zastosowania terapii.

### **Konferencje ESMO**

Istotną rolę w procesie opracowania wytycznych ESMO odgrywają konferencje, w tym konferencja dotycząca ustalenia konsensusu eksperckiego, na której prezentowana oraz poddana dyskusji jest wersja robocza opracowania. Następnie odbywa się faza głosowania przy wykorzystaniu zmodyfikowanej metody delfickiej. Wyniki wykorzystywane są przy opracowaniu finalnej wersji przekazanej do opublikowania.

### **Aktualizacja**

W przypadku pojawienia się znaczących informacji, które powodują, iż istnieje konieczność aktualizacji zaleceń, osobą odpowiedzialną za koordynację procesu jest redaktor tematyczny. Aktualizacje wydane w trybie pilnym publikowane są online pod nazwą *eUpdate*, a także w czasopiśmie *Annals of Oncology* (co 4-6 miesięcy). Szczegółowe informacje dotyczące procedury aktualizacji przedstawione są na stronie internetowej ESMO pod adresem: <http://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology> (4, 10).

## **4.1.2. National Comprehensive Cancer Network – NCCN**

W skład grupy roboczej ds. tworzenia wytycznych (*NCCN Guidelines Development Group*) wchodzi Komitet Sterujący (*NCCN Guidelines Steering Committee*), Panele specyficzne dla wytycznych i Zespół Zarządczy (*NCCN Headquarters Team*), który wspiera aktywność pozostałych grup.

W skład Panelu wchodzi przewodniczący Panelu, wiceprzewodniczący i grupa przedstawicieli z instytucji członkowskich NCCN.

Komitet Sterujący (*Steering Committee*) składa się z przedstawicieli wszystkich instytucji członkowskich NCCN i zapewnia nadzór nad procesem planowania i powstawania wytycznych oraz ustala tematy nowych wytycznych i politykę ich tworzenia tak, aby zapewnić spójność w zakresie metodyki we wszystkich Panelach, dla wszystkich jednostek chorobowych. Komitet Sterujący odpowiedzialny jest ponadto za nadzór przeglądu instytucjonalnego, zapewniając pełny udział wszystkich członków w procesie tworzenia wytycznych i koordynację wdrażania wytycznych w poszczególnych instytucjach. Członkowie Komitetu są nominowani przez poszczególne instytucje, zazwyczaj przez reprezentanta rady dyrektorów i wyznaczają przedstawicieli do każdego Panelu wytycznych (zazwyczaj odbywa się to w porozumieniu z przewodniczącym Panelu i kadram wyższego szczebla wytycznych NCCN).

Przewodniczący lub wiceprzewodniczący Panelu dla poszczególnych wytycznych sprawuje nadzór nad czynnościami związanymi z procesem powstawania treści specyficznych dla danego Panelu i bierze udział w doborze przedstawicieli instytucjonalnych o odpowiedniej wiedzy klinicznej. Ponadto sprawuje pieczę nad przebiegiem posiedzenia i upewnia się, że poruszane tematy są zgodne z ustalonym porządkiem obrad oraz zasadami i procedurami przyjętymi przez NCCN. Jest również odpowiedzialny za wykluczenie z obrad posiedzenia, prezentacji, przeglądów i dyskusji oraz głosowania członków, którzy wykazują znaczący konflikt interesów w obszarze, którego owa dyskusja dotyczy.

Panele specyficzne dla wytycznych składają się z przedstawicieli instytucji członkowskich, którzy aktywnie uczestniczą w procesie przeglądu dowodów naukowych oraz obradach i głosowaniu w trakcie trwania posiedzenia. Skład Panelu powinien uwzględniać przedstawicieli wszystkich podstawowych specjalności medycznych i ekspertów w dziedzinie, której dotyczą konkretne wytyczne oraz – jeśli to możliwe – rzecznika praw pacjenta oraz lekarza podstawowej opieki zdrowotnej.

Zespół Zarządczy (*NCCN Headquarters Guidelines Team*) to zespół zajmujący się m.in. wsparciem logistycznym i merytorycznym zespołów tworzących wytyczne. Ponadto we współpracy z członkami Panelu wytycznych NCCN są odpowiedzialni za opracowanie i aktualizacje algorytmów postępowania i towarzyszącej im sekcji dyskusyjnej tak, aby odzwierciedlały zalecenia Panelu.

## **Proces aktualizacji wytycznych NCCN**

Wytyczne NCCN są przeglądane i aktualizowane co najmniej raz w roku tak, aby zawarte w nich zalecenia uwzględniały najbardziej aktualne dowody naukowe. Coroczny proces aktualizacji wytycznych jest przeważnie prowadzony w trakcie odbywającego się raz w roku przeglądu instytucjonalnego dla każdej z wytycznych.

Spotkania Panelu organizowane są w razie potrzeby przez cały rok i dotyczą omówienia nowych dowodów naukowych z badań nad istniejącymi substancjami lub regulacji dotyczących dopuszczenia do użycia nowych leków lub innych substancji, co może wpłynąć na zmianę standardów praktyki klinicznej. O konieczności ustalenia spotkania decyduje przewodniczący lub wiceprzewodniczący Panelu oraz członków zespołu zarządczego wytycznych NCCN.

Istotne dla poszczególnych wytycznych problemy czy pytania kliniczne identyfikowane są w trakcie corocznego przeglądu instytucjonalnego przez przewodniczącego lub wiceprzewodniczącego Panelu, w wyniku przeglądu literatury lub na podstawie wniosków złożonych przez podmioty zewnętrzne. Najnowsze dowody naukowe lub dane kliniczne, które mogą mieć wpływ na dyskusję dotyczącą pytań istotnych klinicznie są zgłaszane w trakcie przeglądu instytucjonalnego lub procesu składania wniosków przez podmioty zewnętrzne i/lub są zbierane przez przewodniczącego Panelu lub kadrę zespołu zarządczego z poprzednich publikacji.

### **Przegląd instytucjonalny**

Przegląd instytucjonalny (*Institutional Review*) stanowi podstawę procesu aktualizacji wytycznych, w trakcie którego są one weryfikowane przez ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii i innych, w zależności od przeznaczenia wytycznych. Przegląd odbywa się w instytucjach członkowskich NCCN i prowadzi do identyfikacji dowodów naukowych lub danych, które mogą mieć wpływ na zmianę standardów opieki bądź interpretację przyjętych dowodów naukowych. Komentarze zestawiane są przez członków zespołu zarządczego wytycznych NCCN i pozwalają na zidentyfikowanie pytań klinicznych i problemów, które następnie poruszane są na corocznym spotkaniu Panelu. Przegląd instytucjonalny może stanowić podstawę do weryfikacji lub zmian rekomendacji zawartych w wytycznych.

### **Przegląd literatury**

Przegląd przeprowadzany jest w bazie PubMed w celu zidentyfikowania literatury opublikowanej po aktualizacji najnowszej wersji wytycznych oraz w celu odnalezienia publikacji uzyskanych w wyniku przeprowadzenia bardziej rygorystycznego przeglądu. Publikacje uzyskane ze źródeł dodatkowych (np. dostępne w formie elektronicznej, przed drukiem, streszczenia spotkań), które zostaną uznane za istotne dla tworzenia Wytycznych, mogą zostać włączone do procesu.

### **Składanie wniosków przez podmioty zewnętrzne (*Submission request*)**

Podmioty zewnętrzne, takie jak rzecznicy praw pacjentów (*Patient advocates*), klinicyści niezwiązani z instytucjami członkowskimi NCCN, przedstawiciele branży przemysłowej i/lub płatnicy mogą składać wnioski dotyczące włączenia do dyskusji przez Panel danych zagadnień. Wnioski muszą być złożone co najmniej 3 tygodnie przed planowaną datą posiedzenia Panelu dotyczącego konkretnych wytycznych tak, aby przewodniczący Panelu miał możliwość wcześniejszego zapoznania się z materiałami zamieszczonymi we wniosku.

### **Spotkania Panelu: przegląd dowodów naukowych i dyskusja**

Spotkania Panelu mogą mieć charakter konferencji lub telekonferencji. Spotkania, które organizowane są częściej niż raz w roku niemal zawsze odbywają się online. Biorą w nich udział członkowie zespołu zarządczego wytycznych NCCN, których zadaniem jest tworzenie protokołu ze spotkania (z uwzględnieniem dyskusji i głosów oddanych przez członków Panelu) oraz nagranie przebiegu spotkania. Wszystkie spotkania Panelu są moderowane przez przewodniczącego lub wiceprzewodniczącego Panelu. Spotkanie może odbyć się wówczas, gdy obecnych jest co najmniej 50% członków Panelu.

Podczas corocznego spotkania dochodzi do omówienia komentarzy przedstawionych w trakcie przeglądu instytucjonalnego i opublikowanych dowodów naukowych oraz – jeżeli to możliwe – rozpatrzenia wniosków składanych przez podmioty zewnętrzne. W celu ułatwienia dyskusji dopuszcza się prezentowanie przez przewodniczącego Panelu lub wyznaczonych przez niego członków wyników badań klinicznych bądź też innych dowodów zgromadzonych w wyniku analizy najnowszych doniesień naukowych, kluczowych prezentacji z konferencji towarzystw medycznych i danych pochodzących z procesu składania wniosków przez podmioty zewnętrzne. Sama dyskusja odbywająca się w ramach Panelu oraz zmiany w wytycznych nie ograniczają się do sugestii czy komentarzy wynikających z przeglądu instytucjonalnego czy złożonych wniosków.

Dyskusja może skutkować wprowadzeniem zmian w wytycznych. Głosowanie członków Panelu odbywa się wówczas, gdy z przeprowadzonej dyskusji wynika znacząca zmiana (zmiana kategorii dowodów naukowych,

zmianach w sposobie prowadzonej terapii, ocenie stadium zaawansowania choroby, follow-up lub monitorowaniu pacjenta lub zmiany w kolejności i czasie prowadzonego leczenia). Wszystkie wnioski zewnętrzne wymagają głosowania Panelu. Wyniki głosowania dotyczące leków, substancji biologicznie czynnych lub biomarkerów oraz wniosków składanych przez podmioty zewnętrzne są transparentne i publikowane na stronie NCCN.

### **Tworzenie rekomendacji do wytycznych NCCN (*Development of Guidelines Recommendations*)**

Rekomendacje uwzględnione w wytycznych NCCN są formułowane na podstawie krytycznej analizy dowodów naukowych, wiedzy klinicznej i konsensusu Panelu wielodyscyplinarnego, składającego się z onkologów, ekspertów klinicznych i innych pracowników naukowych w przypadku, gdy nie istnieją dowody naukowe wysokiej jakości. Panele są odpowiedzialne za ocenę skuteczności leczenia, użyteczności testów oraz szkodliwości danych interwencji. Rekomendacje lub zmiany wprowadzone w istniejących już wytycznych są formułowane po dokonaniu przeglądu oraz omówieniu dostępnych dowodów naukowych. Dyskusja dotycząca interpretacji dowodów naukowych zwieńczona jest głosowaniem dotyczącym formy oraz zasadności ich implementacji do istniejących wytycznych. Następnym tego procesu jest opracowanie przez przewodniczącego Panelu oraz jego członków sformułowań zaleceń w algorytmach postępowania.

Rekomendacje zamieszczone w wytycznych nie muszą odnosić się do wszystkich pacjentów w danej sytuacji klinicznej. Wytyczne mogą nie uwzględniać sytuacji klinicznych, które odnoszą się do mniej niż 5% pacjentów. Wytyczne NCCN nie uwzględniają pojedynczej ścieżki postępowania, dostarczają natomiast szereg rozwiązań, których wybór uzależniony jest od klinicysty podejmującego decyzje o najbardziej odpowiedniej dla pacjenta formie leczenia. W sytuacjach, gdy zgodnie z opinią Panelu jedna lub więcej niż jedna interwencja przewyższa efektywnością i/lub wykazuje mniejszą toksyczność niż pozostałe opcje, może być opatrzona sformułowaniem „jest preferowana”. W wielu przypadkach algorytm uwzględnia zastosowanie kilku równorzędnych rozwiązań, a kolejność ich opisu nie odzwierciedla preferencji jego twórców (chyba, że zostało to wskazane).

### **Tworzenie sekcji dyskusyjnej**

Sekcja dyskusyjna stanowi naukowe potwierdzenie (wraz z uzasadnieniem) rekomendacji przedstawionych w algorytmach. Za jej opracowanie odpowiedzialni są członkowie zespołu zarządczego wytycznych NCCN, przewodniczący i wiceprzewodniczący Panelu oraz jego członkowie. Sekcja zawiera spis dokumentów (włączając w to materiały z konferencji medycznych), na których oparto rekomendacje.

### **Poziom dowodów i konsensus**

Ze względu na fakt, iż jakość dowodów naukowych, jakie są dostępne w przypadku chorób nowotworowych jest bardzo zróżnicowana, kluczowym elementem tworzenia rekomendacji klinicznych dla obszarów, w których brakuje optymalnych dowodów naukowych jest uwzględnienie opinii eksperckiej. Z tego względu wytyczne NCCN oparte są zarówno na dostępnych danych klinicznych, jak i stopniu zgodności uzyskanego w ramach posiedzenia Panelu, który przed wydaniem opinii bierze pod uwagę dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa (oceniając bilans korzyści i szkód wynikających z zastosowania danej interwencji, z uwzględnieniem korzyści wynikających z zastosowania terapii, jej skuteczności, bezpieczeństwa oraz toksyczności).

Określenie poziomu dowodów uzależnione jest od czynników omawianych w ramach obrad panelu, do których zaliczają się:

- jakość dowodów naukowych (np. projekt badania czy sposób syntezy danych);
- ilość danych (np. liczba badań, rozmiar próby badawczej);
- zgodność danych (podobne lub różniące się między badaniami wyniki).

Poziom konsensusu w obrębie Panelu jest zależny od procentowego rozkładu głosów jego członków.

Część wytycznych NCCN, poza uwagami dotyczącymi kategorii dowodów naukowych i stanowiska NCCN, zawiera również informacje dotyczące kategorii preferencji (instytucjonalnej oraz członków Panelu). Jej celem jest wskazanie użytkownikom wytycznych, która z interwencji jest uważana za optymalną oraz opisanie szeregu rekomendowanych interwencji, które mogą odnosić się do różnych sytuacji klinicznych oraz preferencji pacjentów.

### **System klasyfikacji zaleceń NCCN**

System klasyfikacyjny zaleceń NCCN dzieli się na 4 kategorie: 1, 2A, 2B oraz 3. Różnice między nimi widoczne są w zakresie poziomu jakości dostępnych dowodów, a także co do zgodności osiągniętej w konsensusie.

### Kategoria i stanowisko zespołu NCCN

- Kategoria 1: Zalecenia oparte są na dowodach naukowych o dużej wiarygodności (*high-level evidence*); osiągnięto jednogłośny konsensus, że stosowanie danej interwencji jest odpowiednie;
- Kategoria 2A: Zalecenia oparte są na dowodach naukowych o mniejszej wiarygodności (*lower-level evidence*); osiągnięto jednogłośny konsensus, że stosowanie danej interwencji jest odpowiednie;
- Kategoria 2B: Zalecenia oparte są na dowodach o mniejszej wiarygodności (*lower-level evidence*); osiągnięto konsensus, że stosowanie danej interwencji jest odpowiednie;
- Kategoria 3: Oparta na dowodach różnej wiarygodności (*any level of evidence*), osiągnięto znaczne różnice zdań odnoszące się do zasadności stosowania interwencji.

Jednogłośny konsensus NCCN opisany w kategorii 1 i 2A oznacza, że co najmniej 85% członków Panelu głosowało, że zastosowanie interwencji jest odpowiednie. Konsensus NCCN opisany w kategorii 2B oznacza, że za zasadnością stosowania danej interwencji głosowało od 50 do 85% członków Panelu. W przypadku, gdy zanotowano znaczne różnice zdań w kontekście zasadności stosowania interwencji, niezależnie od jakości poziomów naukowych, wymaga się co najmniej 25% głosów oddanych przez członków Panelu, by mogła ona być uwzględniona i opisana jako rekomendacja kategorii 3. W przypadku, gdy w obrębie wytycznych rekomendacja nie posiada przypisanej kategorii należy przyjąć, że jest to kategoria 2A.

### Kategorie dotyczące preferencji:

- Interwencja preferowana: interwencja cechująca się lepszą skutecznością, bezpieczeństwem i oparta na dowodach o wyższej jakości oraz – jeśli dotyczy – większą przystępnością cenową;
- Inne rekomendowane interwencje: inne interwencje, które mogą być w pewnym stopniu mniej skuteczne, wykazujące większą toksyczność i oparte na dowodach o niższej wiarygodności lub o znacznie mniejszej przystępności cenowej dla zbliżonych efektów;
- Użyteczne w niektórych okolicznościach: inne interwencje, które mogą być użyte w odniesieniu do wybranej populacji pacjentów (zdefiniowanej w wytycznych).

### **Transparentność procesu tworzenia wytycznych i postępowanie w przypadku konfliktu interesów**

Dokument mający na celu zapewnienie przejrzystości procesu aktualizacji i tworzenia wytycznych NCCN umieszczany jest na stronie internetowej i zawiera zmiany (wraz z ich uzasadnieniem), jakich dokonano w kategoriach rekomendacji lub informacje o włączeniu leków czy innych substancji biologicznie czynnych, streszczenie dyskusji, źródła bibliograficzne, z których wynikają określone zmiany, wyniki głosowania Panelu dotyczącego każdej wskazanej zmiany oraz informacje o wnioskach pochodzących od podmiotów zewnętrznych.

Udział przewodniczących oraz członków Panelu w procesie tworzenia i aktualizacji wytycznych jest dobrowolny. Proces tworzenia wytycznych jest wspierany wyłącznie przez składki pochodzące od instytucji członkowskich NCCN – zewnętrzne wsparcie (np. ze strony przemysłu) kosztów związanych w sposób bezpośredni z opracowaniem wytycznych nie jest akceptowane. Członkowie oraz przewodniczący Panelu nie otrzymują wynagrodzenia za zaangażowanie w proces tworzenia wytycznych.

Wielu ekspertów oraz klinicystów, którzy nie są zatrudnieni w przemyśle farmaceutycznym i biotechnologicznym (w tym niektórzy członkowie Panelu NCCN) współpracuje z przemysłem, np. w formie konsultacji w Komitetach doradczych, co wiąże się z otrzymywaniem wynagrodzenia. Wyżej zdefiniowane powiązania finansowe członków Panelu mogą być odebrane jako potencjalny konflikt interesów. W celu zapewnienia spójności procesu tworzenia i aktualizacji wytycznych oraz ich obiektywności, NCCN opracowało politykę ujawniania relacji finansowych oraz postępowania w przypadku potencjalnego konfliktu interesów. Polityka nakłada na członków Panelu obowiązek ujawniania relacji finansowych i zakłada, że w przypadku zaistnienia istotnego konfliktu interesów członek taki zostanie odsunięty od obrad i/lub głosowania w trakcie spotkania Panelu. Obowiązek ujawniania zależności finansowych dotyczy każdego członka Panelu wytycznych NCCN, jak również członków zespołu zarządczego NCCN, członków Komitetu Sterującego i zarządu dyrektorów NCCN. Formularze dotyczące konfliktu interesów aktualizowane są 2 razy w roku.

### **Tworzenie instrumentów pomocniczych dla wytycznych NCCN**

W celu zwiększenia użyteczności wytycznych NCCN tworzonych jest szereg narzędzi, takich jak:

- *NCCN Evidence Blocks* – służą prezentacji wizualnej 5 kluczowych miar (*measures*) dostarczających istotnych informacji, które odnoszą się do konkretnych rekomendacji zawartych w wytycznych NCCN. Należą do nich skuteczność stosowania schematu/czynnika, bezpieczeństwo stosowania schematu/czynnika, jakość dowodów, spójność dowodów oraz przystępność cenowa stosowania

schematu/leczenia. Każda z miar poddawana jest przez członków Panelu ocenie (w skali od 1 do 5), a na podstawie wyników tworzona jest tabela 5x5;

- *NCCN Framework* – to narzędzie, które tworzone jest w celu dostosowania ścieżek leczenia (na podstawie dowodów naukowych) do zasobów leczenia. Opracowywany jest przez członków Panelu, którzy posiadają doświadczenie w leczeniu pacjentów w obszarach charakteryzujących się średnimi i niskimi zasobami, a następnie sprawdzany przez klinycystów z całego świata, którzy na co dzień zajmują się leczeniem pacjentów na obszarach o niskich zasobach;
- *NCCN Harmonized Guidelines* – to opracowania, które w ramach opisanych schematów postępowania uwzględniają skuteczne opcje leczenia w przypadku obszarów o ograniczonych zasobach i optymalny sposób opieki, jaką owe obszary dążą do zapewnienia;
- *International Adaptations/Translations* – to wytyczne NCCN opracowane dla regionów Azji, Europy, Ameryki Łacińskiej, Rosji, Bliskiego Wschodu i Afryki Północnej (11).

### **4.1.3. The National Institute for Health and Care Excellence – NICE**

#### **Analiza tematu (scoping)**

Tytuł wytycznych (podany w analizie tematu) powinien odzwierciedlać treść wytycznych. Analiza tematu określa zakres wytycznych, a jej przygotowanie jest pierwszym krokiem w opracowaniu wytycznych organizacji NICE. Analiza obejmuje:

- określenie populacji docelowej,
- opis zakresu wytycznych,
- identyfikację kluczowych problemów i kluczowych pytań klinicznych,
- opis perspektywy ekonomicznej, którą należy zastosować.

Opracowanie analizy tematu przeprowadza się w 7 etapach:

1. Zapoznanie się z tematem wytycznych,
2. Zrozumienie kontekstu,
3. Identyfikacja populacji i kluczowych kwestii,
4. Planowanie ścieżek postępowania,
5. Konsultacje dotyczące zidentyfikowanych populacji i kluczowych kwestii z interesariuszami,
6. Konsultacja w sprawie szkicu analizy,
7. Stworzenie ostatecznej analizy tematu po zakończeniu konsultacji, publikacja na stronie organizacji NICE.

Zakres roboczy analizy przygotowujący jest przez zespół deweloperski (w skład którego wchodzi administratorzy, koordynatorzy i kierownicy projektów, zapewniający Komitetowi wsparcie administracyjne i zarządcze. Ponadto są oni odpowiedzialni za planowanie pracy, organizację spotkań, współpracę z interesariuszami oraz wszystkimi zainteresowanymi osobami, którzy biorą udział w procesie tworzenia wytycznych). Potrzebna wiedza specjalistyczna zapewniana jest przez przewodniczącego Komitetu i jego członków, doradcę tematycznego oraz osoby spoza środowiska naukowego. W proces zaangażowany jest również lider zespołu tworzącego ścieżki postępowania, lider zespołu zaangażowania publicznego oraz zespół wdrożeniowy, a także lider zespołu ds. standardów jakości (gdy taki zespół jest powiązany z procesem). Istnieje również możliwość zaangażowania członka zespołu identyfikującego i weryfikującego dowody, osoby przeprowadzającej analizę ekonomiczną oraz pracowników odpowiadających za zapewnienie jakości.

Zakres roboczy i ostateczna wersja analizy zatwierdzana jest przez starszego stażem członka zespołu odpowiadającego za zapewnienie jakości.

#### **Komitet decyzyjny**

Zwołanie skutecznego Komitetu decyzyjnego (dalej: Komitetu) jest jednym z najważniejszych etapów tworzenia wytycznych, a w jego skład muszą wchodzić:

- lekarze ogólni, specjaliści określonych dziedzin i/lub pracownicy naukowci;

- członkowie spoza środowiska naukowego (pacjenci korzystający z usług, członkowie rodzin/opiekunowie oraz członkowie opieki środowiskowej lub sektora wolontariatu z odpowiednim doświadczeniem).

Członkowie Komitetu są wybierani ze względu na swoją wiedzę i doświadczenie, natomiast nie reprezentują organizacji, do której należą. Są również niezależni od organizacji NICE. Członkowie spoza środowiska naukowego powinni reprezentować ogólne doświadczenia osób dotkniętych chorobą, zamiast popierać swoje poglądy wywodzące się z osobistych doświadczeń. W większości przypadków organizacje mające bezpośrednią zależność finansową z interwencjami i świadczeniami, które mogą być objęte przez wytyczne, nie posiadają swojego reprezentanta w Komitecie z powodu istnienia potencjalnego konfliktu interesów, ale przyczyniają się do opracowania wytycznych jako zarejestrowani interesariusze.

W przypadku niektórych tematów ważne jest uwzględnienie ekspertów z innych dziedzin, tj. epidemiologia, statystyka, ekonomia. Istnieje również możliwość rekrutacji do zespołu członków posiadających wiedzę specjalistyczną w zakresie określania wymogów kadrowych. Jeżeli wytyczne zawierają zalecenia dotyczące usług, należy uwzględnić specjalistów doświadczonych w zakresie ich zlecenia i świadczenia. W miarę możliwości Komitet powinien dążyć do różnorodności członków w celu wypełniania polityki równości NICE. Równość i przeciwdziałanie dyskryminacji są brane pod uwagę na każdym etapie rekrutacji. Preferuje się włączanie do zespołu członków pochodzących z różnych części Anglii, ale wszystko zależy od posiadanej przez nich wiedzy i nie wyklucza to kandydatów pochodzących z krajów Wielkiej Brytanii.

Każdy członek Komitetu ma równy status w procesie tworzenia wytycznych. Praca Komitetu może być wspierana przez zaproszonych do dyskusji ekspertów. Biegli nie mają prawa głosu w trakcie tworzenia wytycznych.

Do obowiązków Komitetu należy:

- poprawa i uzgadnianie pytań klinicznych, które mają zostać uwzględnione podczas przeglądu dowodów (w razie potrzeby),
- doradztwo w trakcie opracowania protokołu przeglądu i alternatywnych analiz,
- rozpatrywanie zebranych dowodów,
- opracowanie zaleceń,
- określenie czynników, które mogą pomóc lub zaszkodzić we wdrażaniu zaleceń do praktyki,
- doradztwo w sprawie wsparcia wdrażania zaleceń do praktyki.

Decyzje dotyczące opracowania wytycznych są podejmowane wspólnie przez wszystkich członków Komitetu. W ramach prowadzonego procesu dopuszcza się różne metody osiągnięcia konsensusu, co w każdym przypadku musi zostać udokumentowane. Ze względu na różny sposób działania Komitetów trudno jest wskazać konkretny sposób podejmowania decyzji, który zależy od preferencji jej członków. W większości przypadków dzieje się to na drodze nieformalnego konsensusu.

Rolą przewodniczącego Komitetu podczas obrad jest:

- zapewnienie wszystkim członkom (w tym członkom niepełnosprawnym) możliwości przedstawienia swojej opinii;
- umożliwienie prowadzenia debaty na temat przyjętych założeń;
- zapewnienie, że prowadzone dyskusje są otwarte i konstruktywne.

Przewodniczący musi zapewnić wszystkim członkom Komitetu wystarczającą ilość czasu na wyrażenie swoich poglądów, bez poczucia zastraszania lub zagrożenia. Jego rolą jest też weryfikacja poparcia określonych zaleceń. Jeśli Komitet nie może dojść do konsensusu w konkretnym obszarze, należy udokumentować wszystkie powody, a sformułowane zalecenia powinny odzwierciedlać wszelkie niepewności z nimi związane.

W wyjątkowych okolicznościach niektóre Komitety mogą zdecydować się na stosowanie formalnych procedur głosowania lub formalnych metod konsensusu (na przykład, gdy członkowie nie osiągnęli zgodności lub brakuje dowodów). NICE nie określa konieczności zastosowania konkretnej metody, jednak wskazuje konieczność odnotowania jej w protokole z posiedzenia oraz wytycznych wraz z czynnikami branymi pod uwagę. Należy rozważyć poglądy wszystkich członków Komitetu, niezależnie od metody zastosowanej do osiągnięcia konsensusu.

W wyjątkowych sytuacjach Komitet może zweryfikować szerszy pogląd na temat najlepszej praktyki (np. jeżeli przeszukanie literatury nie wskazało żadnego dowodu odnoszącego się do pytania klinicznego) za pomocą



formalnego konsensusu ze specjalistami spoza składu Komitetu. Stosowanie tych metod i uczestnictwo szerszej grupy ekspertów powinno być omawiane indywidualnie w każdym przypadku z członkami personelu NICE, odpowiedzialnymi za zapewnienie jakości wytycznych oraz z przewodnikiem programu *NICE Public Involvement Program*. Ostateczna decyzja dotycząca zasadności metody podejmowana jest przez pracowników NICE, którzy są odpowiedzialni za zapewnienie jakości. Jeśli zostanie podjęta decyzja, że takie metody mogą zostać wykorzystane, należy je jasno udokumentować i opisać w wytycznych.

### Pytania kliniczne

Pytania kliniczne prowadzą do przeprowadzenia odpowiedniego przeglądu literatury. Zajmują się tylko kluczowymi zagadnieniami objętymi w wytycznych i są zazwyczaj konstruowane na podstawie schematu, takiego jak PICO (populacja pacjentów – P, interwencja – I, komparator – C, wyniki – O) lub SPICE (*Setting Priorities Using Information on Cost-Effectiveness*).

Liczba pytań klinicznych zależy od tematu i obszerności analizy problemu. Ważne jest jednak, aby:

- opracowanie liczby postawionych pytań było wykonalne;
- były możliwe do opracowania w dostępnym czasie i przy dostępnych zasobach;
- były wystarczająco szczegółowe we wszystkich obszarach zawartych w wytycznych.

Pytania kliniczne są zazwyczaj opracowywane przez zespół deweloperski, a następnie udoskonalane i uzgadniane ze specjalistami oraz osobami z doświadczeniem w danym temacie (np. członkami Komitetu). Umożliwia to efektywne planowanie wyszukiwania literatury. Pytania mogą być dopracowywane po przeszukaniu dowodów naukowych, a wszelkie zmiany w ich treści powinny być uzgadniane z członkami zespołu ds. jakości i udokumentowane w opisie przeglądu systematycznego.

Pytania kliniczne mogą się znacznie różnić, zarówno pod względem liczby uwzględnionych badań, jak i złożoności analiz. Pojedyncze pytanie kliniczne może obejmować złożone porównanie kilku interwencji z wieloma badaniami podstawowymi, a z drugiej strony może dotyczyć skutków pojedynczej interwencji uwzględniając przy tym kilka badań podstawowych, spełniających kryteria włączenia. Ich liczba dla każdej rekomendacji będzie się zatem różnić w zależności od tematu i jego złożoności.

Do głównych zagadnień, których dotyczą pytania kliniczne należą:

- efektywność interwencji,
- efektywność kosztowa,
- dokładność testów diagnostycznych,
- prognozyka choroby,
- poglądy i doświadczenia osób korzystających lub świadczących usługi, członków rodziny pacjentów, ich opiekunów oraz opinii publicznej,
- świadczenie usług i potrzebna kadra,
- epidemiologia,
- wdrożenie zaleceń do praktyki klinicznej.

### Wyszukiwanie dowodów, selekcja oraz analiza

Systematyczna identyfikacja dowodów jest niezbędnym krokiem w opracowaniu wytycznych NICE. Wykonane w ten sposób wyszukiwanie powinno być dokładne, przejrzyste i powtarzalne. Protokoły z przeprowadzonego procesu powinny zostać opracowane przez specjalistę ds. informacji (*information specialist*) i uzgodnione z członkami zespołu zajmującego się przeglądami systematycznymi oraz członkami zespołu deweloperskiego.

Wyszukiwania powinny obejmować różne bazy danych, strony internetowe i inne źródła, w zależności od tematu i rodzaju poszukiwanych dowodów. Wybór włączonych źródeł powinien być jasno uzasadniony i uwzględniać tylko te, które mogą dostarczyć odpowiednie wyniki. W przypadku przeglądu skuteczności interwencji farmakologicznych priorytetowo powinny być traktowane: *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*, *EMBASE* i *MEDLINE*, natomiast w kontekście innych technologii przeszukuje się również: *PsycINFO (psychology and psychiatry)*, *ASSIA (Applied Social Sciences Index and Abstracts)*, *Social Policy and Practice*, *Social Care Online*, *Sociological Abstracts*, *HMIC (Health Management Information Consortium)* oraz *HealthTalkOnline*. Źródła szarej literatury (raporty, dane pochodzące z bieżących badań) i streszczenia konferencji mogą być przydane w niektórych tematach.

Strategia wyszukiwania powinna zazwyczaj składać się z kombinacji nagłówków tematycznych i terminów wolnotekstowych, wyszukiwanych w tytułach i abstraktach publikacji dostępnych w bazach. Podczas ich identyfikacji należy wziąć pod uwagę różnice między indeksowaniem haseł słownikowych dla każdej bazy (MeSH w MEDLINE, Emtree w Embase). Ze względu na fakt, iż nie wszystkie wyszukiwane informacje są przypisane do haseł słownikowych, należy używać również terminów wolnotekstowych. Wyszukiwania powinny być ograniczone do badań w języku angielskim, z wyjątkiem szczególnych okoliczności, np. braku wystarczających dowodów w języku angielskim.

Dobór odpowiednich dowodów musi być przeprowadzony w sposób sprecyzowany i przejrzysty. Badania zidentyfikowane podczas wyszukiwania literatury muszą zostać poddane przeglądowi, który skutkuje ich ograniczeniem do najbardziej odpowiednich informacji, będących odpowiedzią na pytania kliniczne w oparciu o najlepsze dowody naukowe.

Proces analizy odnalezionych dowodów obejmuje 6 głównych etapów:

1. Określenie protokołu przeglądu dowodów (dokument określający kontekst, cel i planowane metody przeglądu dowodów),
2. Identyfikacja i wybór odpowiednich dowodów,
3. Wydobycie i synteza odpowiednich wyników,
4. Ocena jakości,
5. Interpretacja wyników,
6. Opracowanie stanowiska przedstawiającego dowody naukowe.

### **Analiza ekonomiczna**

Ocena ekonomiczna porównuje koszty i konsekwencje zastosowania alternatywnych interwencji. Formalna ocena opłacalności może pomóc decydentom w zapewnieniu maksymalnego zysku z ograniczonych zasobów. Jeśli zasoby są wykorzystywane do wdrożenia interwencji lub świadczeń, które nie są opłacalne, korzyści wynikające z danej interwencji są mniejsze dla całej populacji.

Szczególnie ważne dla członków Komitetu jest zrozumienie, że analiza ekonomiczna nie polega jedynie na oszacowaniu potencjalnych konsekwencji kosztowych wynikających z zalecenia, ale dotyczy oceny kosztów w odniesieniu do korzyści (w tym korzyści dla jakości życia) i szkód dla np. alternatywnych interwencji. Społeczne skutki implementacji interwencji są zwykle uznawane przez NICE za ważniejsze niż opłacalność ekonomiczna.

Zalecenia zawarte w wytycznych powinny być wypadkową szacowanych kosztów interwencji lub świadczeń i oczekiwanych korzyści, w porównaniu z alternatywą (efektywność kosztowa), a nie wyłącznie oparta na całkowitym koszcie lub wpływie ich wdrożenia na zasoby. Jeśli więc dowody sugerują, że interwencja, świadczenie lub program zapewniają znaczące korzyści przy akceptowalnym koszcie na osobę, otrzymają one prawdopodobnie pozytywną rekomendację (nawet, jeśli wdrożenie jej w kontekście całej populacji wymaga dużych nakładów finansowych). W stosownych przypadkach NICE przeprowadza oddzielną analizę kosztów i publikuje ją wraz z wytycznymi, jako część wsparcia dla wdrożenia wytycznych.

### **Formułowanie zaleceń, prace końcowe**

Sposób prezentacji wytycznych musi obejmować:

- kontekst wytycznych: zapotrzebowanie na konkretne wytyczne, epidemiologia (jeżeli dotyczy), obecna praktyka i kontekst polityczny;
- metody stosowane podczas opracowywania wytycznych;
- wykorzystane dowody: szczegóły dowodów, wszelkie analizy i modelowanie oraz ograniczenia dowodów;
- informacje o sposobie opracowania zaleceń, w tym powiązanie ich z dowodami;
- zalecenia;
- zalecenia odnoszące się do przyszłych rozważań i badań;
- informacje na temat wytycznych: czy stanowią aktualizacje, w tym zakres zmian w stosunku do starszych wytycznych, skład członków Komitetu i wszystkich innych zespołów biorących udział w tworzeniu wytycznych, interesariuszy wraz z deklaracjami tych osób;

- standardowe informacje o prawach autorskich, zastrzeżeniach oraz oświadczenie o opiece skoncentrowanej na pacjencie (*statement about person-centred care*), jeżeli dotyczy danego tematu;
- informacje o najtrudniejszych zmianach w praktyce oraz sugestie, które mogą pomóc użytkownikom wytycznych w rozwiązaniu tych problemów.

Podczas formułowania zaleceń należy:

- uzgadniać proces z Komitetem;
- skupiać się na działaniach, które należy podjąć, a w stosownych przypadkach określić osoby, które muszą podjąć takie działanie;
- uwzględniać wszystkie niezbędne dla czytelników informacje;
- odzwierciedlać siłę zaleceń;
- podkreślać zaangażowanie osób korzystających z usług, w stosownych przypadkach zaangażowanie opiekunów i społeczeństwa w podejmowaniu decyzji;
- skupiać się na pacjencie;
- używać zwykłego języka, unikać niejasnych sformułowań i żargonu;
- stosować styl jednolity dla wszystkich wytycznych NICE oraz innych publikowanych dokumentów;
- przestrzegać standardowych porad NICE.

Siła zaleceń zależy od pewności autorów co do sformułowanego zalecenia. Wyróżnia się:

- zalecenia dotyczące działań lub interwencji, które muszą lub nie mogą być zalecane (*must/must not*);
- zalecenia dotyczące działań lub interwencji, które powinny lub nie powinny być stosowane (*should/should not, offer/do not offer, advise, ask about, commission*);
- zalecenia dotyczące działań lub interwencji, które mogą być stosowane (*could*).

Po wprowadzeniu uzgodnionych zmian oraz w odpowiedzi na uwagi konsultacyjne od zarejestrowanych i zainteresowanych stron, wytyczne są weryfikowane przez pracowników NICE odpowiedzialnych za zapewnienie jakości wytycznych. Ich zadaniem jest sprawdzenie zasadności i poprawności wprowadzonych zmian w stosunku do przekazanych uwag. Za śledzenie wszystkich zmian odpowiedzialny jest zespół deweloperski. Ścieżka NICE, informacje dla społeczeństwa i wszelkie zasoby pomocnicze są zmieniane zgodnie ze zmianami w wytycznych i również podlegają kontroli jakości. Następnie wytyczne są zatwierdzane przez organizację NICE oraz publikowane w drodze:

- udostępnienia poufnej kopii wstępnej interesariuszom, od których pochodziły uwagi;
- publikacji wytycznych, ścieżek postępowania oraz informacji do opinii publicznej;
- publikacji informacji ułatwiających implementację wytycznych.

### Aktualizacja

Planując aktualizację wytycznych, organizacja NICE ustala priorytety tematów na podstawie potrzeb użytkowników w zakresie nowych i zaktualizowanych wytycznych. Proces uwzględnia analizę poprzednich strategii wyszukiwania, na podstawie której buduje się nową strategię (12).

## 4.2. Porównanie wytycznych ESMO, NCCN i NICE dla raka jelita grubego pod kątem rygoru metodologicznego – studium przypadku

Tworzenie wytycznych jest zadaniem czasochłonnym, pracochłonnym i wymagającym odpowiedniej wiedzy. Biorąc pod uwagę ich wykorzystanie, niezwykle istotną cechą wytycznych jest ich wiarygodność, która warunkowana jest szeregiem czynników. Kryteria jakości mówiące o rzetelności wytycznych opracowane zostały przez zespół autorów wytycznych oraz badaczy pod nazwą instrumentu *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation* (dalej: AGREE II) (12), który uwzględnia 23 kryteria jakości, zgrupowane w 6 domenach. Łączna liczba punktów uzyskana w wyniku przeprowadzonej oceny informuje o ich jakości.

Zgodnie z kryteriami zawartymi w instrumencie AGREE II, zalecenia są uznawane za wartościowe wykorzystania w praktyce w momencie, gdy:

- odpowiadają na określone, istotne pytania kliniczne i dotyczą ściśle określonej populacji (Domena 1);
- są przygotowane przez zespół, w skład którego wchodzi przedstawiciele grup zawodowych, których owe wytyczne dotyczą. Ponadto uwzględniają punkt widzenia pacjentów, mają jasno określone grono odbiorców i są przez nich wypróbowane (Domena 2);
- są opracowane przy wykorzystaniu poprawnej metodyki – zawarte w nich zalecenia są jasno powiązane z dowodami naukowymi zebranymi w sposób systematyczny. Ponadto ważne jest, aby kryteria doboru danych i sposób formułowania zaleceń oraz procedura aktualizacji była jasno opisana. Zalecenia powinny uwzględniać zarówno korzyści zdrowotne stosowania danej interwencji, jak i skutki uboczne oraz zagrożenia. Ważnym elementem walidacji wytycznych jest ich recenzja, dokonywana przez ekspertów zewnętrznych (Domena 3);
- wytyczne są sformułowane w sposób przejrzysty i jednoznaczny, z uwzględnieniem różnych ścieżek postępowania możliwych do zaimplementowania w danej sytuacji klinicznej. Dodatkowo ważne jest, aby były uzupełnione o narzędzia, które ułatwią ich stosowanie (Domena 4);
- autorzy wytycznych uwzględnili omówienie barier i skutków ekonomicznych stosowania zaleceń oraz kryteria monitorowania i kontroli jakości (Domena 5);
- wytyczne charakteryzują się niezależnością redakcyjną i zawierają informacje dotyczące występowania potencjalnego konfliktu interesów (Domena 6) (14).

*Stosowanie się do metodyki (Rygor metodologiczny)* jest jedną z ważniejszych części instrumentu AGREE II. W ramach niniejszej publikacji dokonano oceny najbardziej aktualnych wersji wytycznych dotyczących raka jelita grubego opracowanych przez ESMO, NICE i NCCN. Sumaryczny wynik przeprowadzonej oceny obliczono zgodnie z zasadami obliczania wyników AGREE II: wynik poszczególnych domen obliczany jest przy pomocy wzoru:  $(x-y)/(z-y)$ , gdzie  $x$  stanowi wynik oceny danej domeny,  $y$  stanowi minimalną liczbę punktów możliwą do uzyskania w domenie, a  $z$  – maksymalną liczbę punktów możliwą do uzyskania. W poniższej tabeli przedstawiony został procentowy wynik oceny w tej domenie zaleceń dotyczących procesu diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z rakiem jelita grubego.

**Tabela 1. Ocena w domenie 3 narzędzia AGREE II wybranych towarzystw naukowych**

AGREE II Domena 3: „Stosowanie się do metodyki (Rygor metodologiczny)”	Liczba otrzymanych punktów		
	ESMO <sup>15,16,17</sup>	NCCN <sup>18,19</sup>	NICE <sup>20</sup>
Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w sposób systematyczny	5	14	21
Kryteria doboru dowodów naukowych są jasno opisane	6	13	17
Mocne strony i ograniczenia wszystkich dowodów naukowych zostały przejrzysto opisane	3	4	16
Metody formułowania zaleceń są jasno opisane	14	13	16
Przy formułowaniu zaleceń uwzględniono korzyści zdrowotne, skutki uboczne i zagrożenia	14	12	21
Zalecenia zostały sformułowane w wyraźnym powiązaniu z dowodami naukowymi	16	15	18
Przed publikacją wytyczne zostały zrecenzowane przez ekspertów zewnętrznych	14	11	21
Podano procedurę aktualizacji wytycznych	9	17	11
<b>Suma uzyskanych punktów</b>	<b>81</b>	<b>99</b>	<b>141</b>
<b>Wynik</b>	<b>40%</b>	<b>52%</b>	<b>81%</b>

Źródło: opracowanie własne

Przedstawione w tabeli powyżej wyniki wskazują, iż pod kątem metodyki najlepszy wynik osiągnęły wytyczne opracowane przez organizację NICE (81%). Najmniej punktów uzyskały natomiast zalecenia sformułowane przez ESMO (40%). Wytyczne NCCN pod kątem metodyki zostały ocenione na 52%. Największe rozbieżności między uzyskanymi wynikami stwierdzono w obszarze dotyczącym wyszukiwania, syntezy i opisu dowodów naukowych. Wyniki przeprowadzonej oceny wskazują, że wytyczne opracowane przez NICE są najlepsze pod kątem stosowania się do metodyki (Rygor metodologiczny).

Odnosząc wyniki powyższej oceny do badania ankietowego, opublikowanego w raporcie „Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia raka jelita grubego” w biuletynie informacji publicznej AOTMiT (15) można zauważyć, że ocena jakości wytycznych pod względem rygoru metodologicznego nie musi przekładać się na powszechność stosowania się klinicystów do zawartych w nich zaleceń. Wytyczne ESMO, mimo najsłabszego wyniku, są dokumentami wskazanymi przez respondentów ankiety jako zalecenia najczęściej wykorzystywane w procesie diagnostyczno-terapeutycznym. Wytyczne NICE – mimo najlepszej oceny w domenie 3 – były zaleceniami najrzadziej wykorzystywanymi w praktyce klinicznej przez ankietowanych (z 3 wymienionych).

## 5. Podsumowanie

Przedstawiona w niniejszym opracowaniu metodyka tworzenia wytycznych, opracowana przez ESMO, NCCN i NICE, została opisana na podstawie oficjalnych dokumentów organizacji lub informacji zawartych na ich stronach internetowych. Przyjęta przez towarzystwa naukowe metodyka różni się od siebie pod wieloma względami.

Najbardziej szczegółowy opis metodyki posiada organizacja NICE, która w ramach instrukcji tworzenia wytycznych uwzględnia charakterystykę każdego procesu wchodzącego w skład poszczególnych etapów: analizę tematu, tworzenie Komitetu i jego zadania, opracowanie pytań klinicznych oraz planowanie przeglądu literatury, przegląd literatury oraz analiza zebranych dowodów, analiza ekonomiczna, wykorzystanie innych wytycznych, formułowanie zaleceń, proces walidacji wytycznych, finalizacja i publikacja, narzędzia służące implementacji wytycznych oraz proces ich aktualizacji. ESMO określa przede wszystkim wymagania dotyczące struktury tekstów i elementów (zawartość tabel i algorytmów), które powinny być uwzględnione w wytycznych. Towarzystwo stawia wymagania dotyczące struktury tytułu, nakłada ograniczenia dotyczące długości oraz zakresu cytowanych referencji, określa dokładną liczbę autorów opracowujących wytyczne, a także definiuje wymagania odnoszące się do wizualnej formy przedstawienia zaleceń. Informacje w zakresie metodyki opracowania zaleceń są ograniczone. W oddzielnym dokumencie opisany jest sposób organizacji konferencji i ustalenia konsensusu. Opis metodyki tworzenia wytycznych przez NCCN skupia się w dużej mierze na wskazaniu etapów procesu aktualizacji istniejących już zaleceń, z uwzględnieniem struktury dokumentu wytycznych, jak i zadań realizowanych przez poszczególne grupy wchodzące w skład organizacji. Metodyka określa m.in. zasady tworzenia rekomendacji do wytycznych NCCN, zasady tworzenia sekcji dyskusyjnej, opis systemu klasyfikacji zaleceń, informacje dotyczące transparentności procesu opracowywania wytycznych i postępowania w przypadku konfliktu interesów oraz charakterystykę instrumentów pomocniczych dla wytycznych NCCN.

Rekomendacje opracowane przez wszystkie towarzystwa naukowe powstają na podstawie dowodów naukowych oraz konsensusu eksperckiego. ESMO dopuszcza pełną dowolność doboru dowodów naukowych. Jednocześnie wskazuje, iż zalecenia powinny być oparte na najbardziej aktualnych publikacjach naukowych, o możliwie najwyższej wiarygodności. Metodyka nie narzuca konieczności zamieszczania strategii wyszukiwania i słów kluczowych. W przypadku NICE istotna jest identyfikacja dowodów przy wykorzystaniu systematycznego przeglądu literatury we wskazanych bazach publikacji naukowych, a także zastosowanie powtarzalnej i wolnej od błędów strategii wyszukiwania. Towarzystwo NCCN deklaruje, iż publikowane przez nich wytyczne dotyczą obecnie 97% nowotworów, jakie dotyczą mieszkańców Stanów Zjednoczonych. W związku z tym proces ich tworzenia polega głównie na aktualizacji już istniejących zaleceń. W przypadku braku wystarczających dowodów naukowych, wszystkie towarzystwa opierają swoje zalecenia na konsensusie eksperckim.

Wszystkie organizacje w ramach metodyki uwzględniają procedurę aktualizacji wytycznych. W przypadku ESMO odbywa się ona w momencie publikacji nowych dowodów naukowych bądź istotnych informacji opublikowanych na stronie Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA). Aktualizacja wytycznych NICE odbywa się na podstawie ustalonego zapotrzebowania użytkowników i polega na ponownym przeglądzie dowodów naukowych. Proces prowadzony przez towarzystwo NCCN może być skutkiem otrzymania wniosków składanych przez podmioty zewnętrzne, komentarzy wynikających z przeglądu instytucjonalnego lub danych pochodzących z najnowszej literatury, konferencji naukowych bądź być następstwem zatwierdzenia nowych leków przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration, FDA). Proces aktualizacji wytycznych w NCCN uwzględnia przegląd literatury w bazie Pubmed oraz konsensus ekspercki.

Wszystkie towarzystwa jasno opisują metody formułowania zaleceń. ESMO do osiągnięcia konsensusu eksperckiego wykorzystuje zmodyfikowaną metodę Delficką, NICE nie narzuca metody osiągania konsensusu (może być zarówno formalna, jak i nieformalna), natomiast w przypadku NCCN poziom konsensusu zależy od procentowej ilości głosów członków Panelu. Z opisu umieszczonego na stronie internetowej tego towarzystwa nie wynika metoda głosowania.

Rekomendacje zawarte w wytycznych wszystkich organizacji uwzględniają informacje dotyczące poziomu dowodów naukowych, na jakich oparto dane zalecenia lub ich siłę. NCCN dokonuje klasyfikacji zaleceń na 4 grupy, a przyporządkowanie do nich zależy od jakości dowodów i poziomu konsensusu eksperckiego. ESMO kładzie duży nacisk na wykorzystanie autorskiego i wystandaryzowanego narzędzia - ESMO-MCBS, którego wynik zestawiany jest z zaleceniami, razem z poziomem jakości dowodów i stopniem rekomendacji. W przypadku organizacji NICE wykorzystywana jest skala, w której siła zaleceń zależy od pewności autorów co do sformułowanego zalecenia. Wyróżnia się: zalecenia dotyczące działań lub interwencji, które muszą lub nie mogą być stosowane, które powinny lub nie powinny być stosowane oraz takie, które mogą być stosowane.

Organizacje ESMO i NICE w swojej metodyce zamieszczają informacje dotyczące prowadzenia procesu recenzji zewnętrznej wytycznych. Wytyczne ESMO poddawane są procesowi anonimowej recenzji. Towarzystwo NICE

publikuje wersję roboczą swoich dokumentów na stronie organizacji celem przeprowadzenia recenzji przez interesariuszy brytyjskiego systemu opieki zdrowotnej. W przypadku metodyki opracowywania zaleceń przez NCCN nie odnaleziono natomiast informacji w tym zakresie.

Uzyskane wyniki oceny jakości wytycznych przy wykorzystaniu instrumentu AGREE II (ocena w domenie 3) najbardziej aktualnych wytycznych ESMO, NCCN i NICE, dotyczących diagnostyki i leczenia raka jelita grubego, pozwalają stwierdzić, że pod kątem metodyki najlepszy wynik osiągnęły wytyczne opracowane przez organizację NICE (141/168 pkt), najgorszy zaś – ESMO (81/168 pkt). Badanie ankietowe, opracowane przez AOTMiT (15), dotyczące wykorzystania wytycznych w praktyce klinicznej w podmiotach zajmujących się leczeniem raka jelita grubego wskazało natomiast, że to wytyczne ESMO są zaleceniami, na których w swojej praktyce klinicznej opierają się klinicyści w procesie diagnostyczno-leczniczym pacjentów z rakiem jelita grubego.

Podsumowując, metodyka opracowania wytycznych jest istotnym elementem procesu ich tworzenia. Na stopień wykorzystania wytycznych w praktyce klinicznej oraz uznanie ich wartości przez klinicystów ma wpływ wiele czynników, do których zaliczyć można m.in. ocenę jakości metodyki ich tworzenia. Sam wynik owej oceny nie musi jednak świadczyć o jakości merytorycznej opracowania i stopniu uznania ich wartości w przez praktyków klinicznych. Do czynników wpływających na wykorzystanie wytycznych w praktyce klinicznej zaliczyć można m.in.: wartość merytoryczną opracowań, stopień, w jakim uwzględniony w nich proces diagnostyczno-terapeutyczny jest możliwy do odzwierciedlenia w danym kraju czy podobieństwo systemów opieki zdrowotnej.

## 6. Bibliografia

1. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); What are clinical practice guidelines? <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390308/> (dostęp w dniu 13.04.19).
2. Cook D.: Wytyczne praktyki klinicznej – próba syntezy wiedzy medycznej <https://www.mp.pl/artykuly/14492,wytyczne-praktyki-klinicznej-proba-syntezy-wiedzy-medycznej> (dostęp w dniu 13.04.19).
3. <http://www.aotm.gov.pl/www/12832-2/> (dostęp w dniu 15.05.19)
4. ESMO, <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology> (dostęp w dniu 15.05.19)
5. NCCN, About NCCN <https://www.nccn.org/about/default.aspx> (dostęp w dniu 16.05.19)
6. NCCN, NCCN History <https://www.nccn.org/about/history.aspx> (dostęp w dniu 16.05.19)
7. NCCN, About the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines) <https://www.nccn.org/professionals/default.aspx> (dostęp w dniu 20.05.19)
8. NICE, About, <https://www.nice.org.uk/about> (dostęp w dniu 15.05.19)
9. ESMO, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale <https://www.esmo.org/Policy/ESMO-MCBS> (dostęp w dniu 29.05.19)
10. European Society for Medical Oncology: SOPs/Instructions for Authors and templates for standard ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores
11. NCCN, Development and Update of the NCCN Guidelines <https://www.nccn.org/professionals/development.aspx> (dostęp w dniu 12.07.19)
12. NICE, <https://www.nice.org.uk/media/default/about/what-we-do/our-programmes/developing-nice-guidelines-the-manual.pdf> (dostęp w dniu 30.05.19)
13. Brouwers M.C., Kho M.E., Browman G.P. i in. dla AGREE Next Steps Consortium, AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare, „CMAJ” 2010;182:E839–842
14. Gajewski P., Jaeschke R., Bożek J. i in.: Czy wytyczne praktyki klinicznej mogą sprowadzić na manowce <https://www.mp.pl/artykuly/33676,czy-wytyczne-praktyki-klinicznej-moga-sprowadzic-na-manowce.html> (dostęp w dniu 25.05.19)
15. Schmoll, H. J., et al. "ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making." *Annals of oncology* 23.10 (2012): 2479-2516
16. Glynne-Jones, R., et al. "Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of Oncology* 28.suppl\_4 (2017): iv22-iv40
17. Yoshino, T., et al. "Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO–ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS." *Annals of Oncology* 29.1 (2017): 44-70
18. National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer 2.2019. National Comprehensive Cancer Network [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf) [data dostępu: 26 czerwca 2019]
19. National Comprehensive Cancer Network Rectal Cancer 2.2019. National Comprehensive Cancer Network [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf) [data dostępu: 26 czerwca 2019]
20. National Institute for Health and Care Excellence. (2018). "Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer" NICE
21. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia raka jelita grubego. Opracowanie analityczne AOTMiT, nr: WS.434.4.2018 [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/089/RPT/WS.434.4.2018\\_RAPORT\\_ORJG\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.434.4.2018_RAPORT_ORJG_BIP.pdf) (dostęp w dniu 15.05.19)

Kontakt:

Aleksandra Chromiec, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa; [a.chromiec@aotm.gov.pl](mailto:a.chromiec@aotm.gov.pl)



**BIBLIOTEKA  
AOTMiT**

