RARE-BESTPRACTICES: A PLATFORM FOR SHARING BEST PRACTICES FOR THE MANAGEMENT OF RARE DISEASES

Cristina Morciano, Paola Laricchiuta, Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Linee generali e obiettivi

Il Centro Nazionale per le Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è coordinatore del progetto "RARE-Bestpractices: a platform for sharing best practices for the management of rare diseases" (www.rarebestpractices.eu/). RARE-Bestpractices è finanziato nell'ambito del settimo programma quadro (FP7/2007-2013 Grant Agreement n. 305690) nel settore relativo alla condivisione delle conoscenze e delle migliori pratiche per la gestione delle malattie rare (HEALTH.2012.2.4.4-3). Partecipano al progetto esperti di metodologie di sviluppo di documenti di sintesi delle evidenze (linee guida, revisioni sistematiche, documenti di health technology assessment), ed esperti nell'ambito della epidemiologia e della clinica delle malattie rare provenienti da 15 organizzazioni appartenenti a 9 Paesi europei: Italia, Belgio, Bulgaria, Francia, Germania, Spagna, Svezia, Paesi Bassi, Regno Unito.

I Gruppi di lavoro e organizzazioni che partecipano al progetto distinti per Paese, sono:

- *Coordinatore*
  CNMR-ISS
  Project leader: Domenica Taruscio
  Gruppo di coordinamento:Cristina Morciano, Paola Laricchiuta
- *Italia*
  Centro Cochrane Italiano: Graziella Filippini, Cinzia Del Giovane, Silvia Minozzi, Roberto D'Amico
  Consiglio Nazionale delle Ricerche: Pierpaolo Mincarone, Carto Giacomo Leo, Saverio Sabina, Roberto Guarino, Fabio Palazzo
- *Belgio*
  The European Academy of Paediatrics: Josè Ramet, Elisabeth Siderius
- *Bulgaria*
  Bulgarian Association for Promotion of Education and Science: Rumen Stefanov, Georgi lskrov
- *Francia*
  EURORDIS, European Organisation for Rare Diseases: Yann Le Cam, Juliette Senecat, Monica Ensini, Mathieu Boudes
- *Germania*
  Università di Friburgo: Hoiger Schunemann, Joerg Meerpohl
- *Paesi Bassi*
  Università di Maastricht: Angela Brand, Henk van Kranen

- *Regno Unito*
  Jamarau LTD: Joanne Auld
  Healthcare lmprovement Scotland: Karen Ritchie, Michele Hilton Boon, Jan Manson, Jenny Harbour, Lorna Thomson
  London School of Economics and Political Science: Panos G. Kanavos, David Todrup, Elena Nicod, Victoria Tzouma
  Università di Newcastle Upon Tyne: Kate Bushby, Antonio Atalaia
- *Spagna*
  Fundación Canaria de investigación y Salud Spain: Pedro Serrano-Aguilar, Lilisbeth Peresteio-Perez, Maria M.Trujillo-Martin, Jeanette Pérez-Ramos, Amado Rivero-Santana
  lnstitute of Rare Diseases Research lnstituto de Salud Carlos III: Manuel Posada, Manuel Hens-Pérez, lgnacio Abaitua, Verónica Aionso
- *Svezia*
  Karolinska lnstitutet: Thomas Sejersen

Gli obiettivi del progetto sono i seguenti:
- sviluppare una banca dati di linee guida valutate secondo criteri di qualità validati a supporto di pazienti, professionisti della salute, decisori politici;
- sviluppare una banca dati di raccomandazioni di ricerca per identificare e disseminare le esigenze di ricerca sulle malattie rare;
- esplorare l'adattabilità del metodo di sviluppo di linee guida GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org/) alle peculiarità delle linee guida per le malattie rare;
- ideare e realizzare attività di formazione e informazione basate sui risultati del progetto rivolte alle principali parti interessate per diffondere conoscenze nel campo delle linee guida sulle malattie rare e promuovere il concetto di "qualità di una linea guida";
- individuare e confrontare i criteri e i processi utilizzati nelle valutazioni costo-efficacia a supporto delle decisioni di finanziamento di selezionati farmaci orfani in alcuni Paesi membri; analizzare gli esiti di tali criteri e processi (es. in termini di differenze nella tempistica di accesso ai farmaci orfani);
- collaborare con l'*International Rare Diseases Research Consortium*, IRDiRC (www.irdirc.eu) in relazione alla traduzione dei risultati della ricerca in strategie orientate alle esigenze dei pazienti e all'individuazione delle esigenze di ricerca.

RARE-Bestpractices e le linee guida per le malattie rare

Le linee guida per l'assistenza sanitaria sono state definite come "distillati di conoscenza" indispensabili al trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica assistenziale (Woolf SH, 2008). Sviluppate con metodologie rigorose e riproducibili sono strumenti riconosciuti di miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria. Quando accompagnate dalla versione per il pubblico sono a supporto di un processo decisionale condiviso tra medico e paziente rispetto a scelte di gestione di un disturbo o di una malattia. Il loro ruolo è anche quello di evidenziare aree di incertezza o di assenza di prove di efficacia e di renderle esplicite attraverso raccomandazioni per la ricerca.

Diverse sono le organizzazioni e i gruppi che sviluppano linee guida: istituzioni accademiche, agenzie governative, società scientifiche, associazioni di pazienti, compagnie farmaceutiche. Diversa è anche la struttura dei documenti, la metodologia adottata nel produrli e

diverse ancora sono le denominazioni con cui questi documenti sono disseminati: conferenze di consenso, protocolli, documenti di indirizzo etc.). Ancora diverso e discutibile è il rigore e la trasparenza dei processi di sviluppo adottati.
Il risultato è quello di una disorientante ipertrofia di informazioni che riguarda anche la gestione di alcune malattie rare (es. RARE-Bestpractices ha reperito per la gestione della malattia di Gaucher 17 linee guida) che solamente una valutazione critica attraverso strumenti validati può trasformare in knowledge. Al contrario per altre condizioni si assiste ad una cronica mancanza di linee guida e revisioni sistematiche e le informazioni per la gestione dei pazienti risultano sparse e difficilmente accessibili alla comunità delle malattie rare.

In questo contesto il progetto intende facilitare la comunicazione e la cooperazione nel settore delle linee guida e promuovere lo sviluppo di linee guida "di qualità" attraverso la creazione di un sistema di risorse accessibili al pubblico. Valore aggiunto di queste iniziative è che si tratta di forme di cooperazione transnazionali in cui è possibile far evolvere le conoscenze individuali e locali nello spirito di un progetto collaborativo qual è RARE-Bestpractices a beneficio della comunità delle malattie rare italiana, europea e mondiale.

Programma delle attività

Il progetto iniziato nel gennaio 2013 durerà quattro anni ed è articolato in otto principali linee di lavoro (Work Package, WP, Figura 1):

- WP1: Scientific coordination, networking, leader Domenica Taruscio, Centro Nazionale Malattie Rare, ISS (Italia)
- WP2: Platform infrastructure, leader Joanne Auld, Jamarau LTD (Regno Unito)
- WP3: Agree upon methodology for production of guidelines on clinical management of rare diseases, leader Thomas Sejersen, Karolinska Institutet (Svezia)
- WP4: Collection of best practices and research recommendations on rare diseases, leader Karen Ritchie, Health Improvement Scotland (Regno Unito)
- WP5: Rare diseases technologies and value assessment, leader Panos Kanavos, London School of Economics and Political science (Regno Unito)
- WP6: Dissemination, leader Cristina Morciano, Centro Nazionale Malattie Rare, ISS (Italia)
- WP7: Collaboration with the International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) leader, Domenica Taruscio, Centro Nazionale Malattie Rare, ISS (Italia)
- WP8: Project management, leader Pierpaolo Mincarone, Consiglio Nazionale delle Ricerche (Italia).

In sintesi WP3, WP4 e WP5 sono responsabili della sperimentazione del GRADE nello sviluppo di linee guida per le malattie rare (WP3), della collezione di linee guida esistenti e di raccomandazioni di ricerca per le malattie rare (WP4), della indagine e della valutazione dei criteri e processi adottati nelle decisioni di finanziamento dei farmaci orfani in alcuni selezionati Paesi membri (WP5). WP2 si occupa di realizzare l'infrastruttura tecnica della piattaforma che include di base il sito web del progetto, una web community e due basi di dati. La comunicazione esterna dei risultati del progetto e l'interazione con altri progetti/reti/ organizzazioni sono gestite dal WP6, in particolare per l'interazione con *Eucerd Joint Action*, Europlan II e con il *Commission Expert Group On Rare Disease*s. WP7 è dedicata a stabilire collaborazioni con l'International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC). Il lavoro svolto nell'ambito del WP1 e del WP8 riguarda le attività del progetto rispettivamente per la parte di coordinamento scientifico e amministrativo. WP1 è anche responsabile per l'organizzazione di corsi di formazione.

Figura 1. Organizzazione delle attività di RARE-Bestpractices

Principali risultati relativi al periodo 2013-2015

Banca dati delle linee guida per le malattie rare

Trovare linee guida aggiornate e di qualità sulle malattie rare non è semplice. Le banche dati attualmente esistenti e siti web includono documenti molto eterogenei. È questa la considerazione alla base dell'idea di includere nel progetto la creazione di una banca dati per rendere accessibile una collezione di linee guida per le malattie rare con un esplicito giudizio di valutazione sulla qualità.

L'obiettivo è quello di offrire ai pazienti e le loro famiglie, ai professionisti della salute e ai responsabili di politiche sanitarie linee guida aggiornate e valutate criticamente. Lo sviluppo

della banca dati è stato preceduto da un'analisi dell'utilità delle banche dati esistenti nel collezionare linee guida sulle malattie rare (Hilton-Boon *et al.*, 2014). Gli autori hanno concluso che le linee guida per le malattie rare non sono ben rappresentate nelle banche dati esistenti e hanno sviluppato una strategia di ricerca ad hoc per la loro identificazione. Quale strumento semplice ed efficace la strategia di ricerca sarà resa disponibile per gli utenti della piattaforma RARE-Bestpractices che desiderano individuare autonomamente specifiche linee guida sulle malattie rare.

Questa strategia di ricerca è stata utilizzata per recuperare linee guida relative a una prima collezione di 40 patologie. Si è inoltre costituito un gruppo di lavoro multidisciplinare e internazionale per valutare criticamente le linee guida individuate. Il gruppo di lavoro è composto dai partecipanti al progetto e da ricercatori nel campo delle malattie rare provenienti da 9 Paesi quali Australia, Italia, Francia, Regno Unito, a, Romania, Lithuania, Svezia, Irlanda, Slovenia coinvolti grazie all'organizzazione di attività di capacity building di RARE-Bestpractices (vedi il paragrafo dedicato a questo argomento).

Banca dati delle raccomandazioni per la ricerca sulle malattie rare

Nel corso degli ultimi anni un tema che è stato considerato frequentemente dalle comunità scientifica è la necessità di individuare meccanismi espliciti per definire le priorità della ricerca biomedica. È stata invocata una nuova strategia di governance della ricerca che favorisca la trasparenza del processo, possa rispondere alle esigenze dei pazienti e di coloro che li assistono e si generi partendo da una analisi sistematica degli studi sia in corso che pubblicati (Liberati, 2011; Chalmers, 2014).

In questo contesto e basandosi sulle non molte precedenti esperienze (la James Lind Alliance Priority Setting Partnerships ad esempio) i ricercatori dell'ISS hanno sviluppato l'idea di creare una base di dati che contenga le raccomandazioni per la ricerca sulle malattie rare prodotte nell'ambito di revisioni sistematiche e linee guida. Il processo di revisione sistematica degli studi consente infatti di individuare i gap della ricerca per quanto riguarda le popolazioni, gli interventi e gli esiti considerati. Al momento la banca dati prevede di includere raccomandazioni per la ricerca individuate nel corso di revisioni sistematiche prodotte dalla Cochrane Collaboration.

Valutare l'utilizzo del metodo GRADE nella produzione di linee guida per le malattie rare

Due workshop sono stati organizzati dal gruppo di lavoro dell'Università di Friburgo per esplorare le problematiche relative allo sviluppo di raccomandazioni per le malattie rare e per valutare l'uso della metodologia sviluppata dal GRADE Working Group. Sono stati coinvolti nel processo i partner del progetto, i rappresentanti dei pazienti e sono stati invitati esperti del settore e membri del gruppo di lavoro GRADE. I risultati di questo lavoro sono stati presentati per la pubblicazione in una rivista scientifica peer-reviewed (Pai *et al.*). La metodologia concordata sarà sperimentata per la produzione di raccomandazioni per due diverse patologie rare.

Attività di *capacity building* e utilizzo di linee guida

Un recente studio condotto dallo *European Observatory on Health Systems and Policies* (Legido-Quigley, 2012) rileva che la produzione e implementazione di linee guida negli Stati

Membri è carente da diversi punti di vista. Pochi sono i Paesi che hanno sviluppato sistemi ben organizzati e sostenuti da leggi locali e nazionali, capaci di offrire meccanismi per assicurare la qualità, l'utilizzo e l'implementazione dei documenti prodotti. La maggior parte dei Paesi si affida ad iniziative sporadiche, basate su processi di sviluppo non trasparenti; altri pur avendo competenze e risorse mancano di un coordinamento da parte di un organizzazione governativa centrale. Tuttavia l'uso e la produzione di linee guida sono attività indicate quali attività cardine degli *European Reference Network* nella direttiva europea che regolamenta l'assistenza sanitaria transfrontaliera e dai successivi atti legislativi.

È in questo contesto e nell'ottica di potenziare le capacità di analisi critica di chi utilizza linee guida che si pongono le iniziative di capacity building di RARE-Bestpractices. Queste sono state concepite con il triplice scopo di:

- diffondere gli obiettivi e i risultati preliminari di RARE-Bestpractices
- promuovere una cultura delle linee guida secondo concetti di qualità e di valutazione critica di una linea contribuire alla costituzione degli European Reference Network nello sviluppo delle loro capacità di produzione e uso di linee guida per le malattie rare.

Il primo di questi eventi, "Health care guidelines on rare diseases. Quality assessment", si è svolto a Roma il 23-24 febbraio 2015. Il corso è stato organizzato dall'ISS in collaborazione con il partner di progetto *Health Improvement Scotland* (HIS) ed ha coinvolto come docenti metodologi di linee guida ed esperti di malattie rare e politiche sanitarie di ISS, HIS, degli *Association of Comprehensive Cancer Centres* dei Paesi Bassi, dell'Università di Glasgow e un rappresentante della Commissione Europea. Hanno partecipato al corso medici e biologi provenienti da 7 diversi Paesi europei (Italia, Francia, Romania, Lituania, Svezia, Irlanda, Slovenia). Il programma del corso è disponibile all'indirizzo: http://www.iss.it/binary/cnmr4/cont/Programme_GL_assessment_2015_01_15.pdf

RARE-Bestpractices e farmaci orfani

Il gruppo di lavoro della *London School of Economics and Political Science* ha condotto con il supporto dei partner di RARE-Bestpractices un'indagine relativa alla tipologia delle metodologie e politiche adottate per valutare i farmaci orfani. Lo studio, che ha incluso otto Paesi membri (Inghilterra, Francia, Germania, Italia, Polonia, Scozia, Spagna, Svezia), ha anche esplorato come le metodologie/ politiche adottate sono impiegate a supporto delle decisioni di finanziamento dei farmaci orfani. I risultati mostrano che esiste una ampia variabilità su questi temi tra i Paesi analizzati, variabilità che può essere considerata una componente delle differenze di accesso ai farmaci orfani da parte dei pazienti (Tordrup, 2014). Una seconda fase della ricerca prevede di verificare come sono condotte le valutazioni critiche dei farmaci (17 casi studio) a partire dall'analisi del contenuto di documenti di sintesi delle evidenze e linee guida e di verificare l'esito di queste valutazioni.

Ricadute del progetto per l'ISS e coerenza con gli obiettivi del Piano Nazionale Malattie Rare

Le attività realizzate e da realizzare nell'ambito del progetto sono in coerenza con le attività di ricerca e sviluppo dell'ISS nel settore delle linee guida. Sono inoltre coerenti con gli obiettivi del Piano nazionale malattie rare 2013-2016, ovvero:

1. con le attività di sviluppo di percorsi diagnostici-terapeutici (Piano nazionale malattie rare 2013-2016: paragrafo 3.4 Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale) con particolare

riferimento all'utilizzo di linee guida quale base per lo sviluppo di protocolli e all'utilizzo di evidenze scientifiche per la verifica dell'appropriatezza degli accertamenti diagnostici;
2. con le misure da adottare per potenziare la ricerca sulle malattie rare (Piano nazionale malattie rare 2013-2016: paragrafo 3.6 Ricerca), con particolare riferimento ai seguenti obiettivi:
    a. costruire un sistema di tracciabilità delle ricerche sulle malattie rare e concentrare prioritariamente le risorse dedicate alla ricerca sulle malattie rare sulle aree meno sviluppate e indirizzate ai bisogni dei pazienti;
    b. sviluppare e potenziare gli strumenti a supporto della ricerca e dell'attività clinica delle malattie rare (EMB, linee guida, protocolli, epidemiologia dei piccoli numeri, ecc.) e sviluppare strategie per disseminare i risultati e trasferirli nella praticaclinica;
3. con le attività di formazione (Piano nazionale malattie rare 2013-2016: paragrafo 3.7 La formazione) laddove indicato che queste dovrebbero essere estese allo sviluppo di strumenti e metodi atti a sostenere lo sviluppo di linee guida per la gestione clinica dei pazienti e a garantire la diffusione e l'attuazione delle linee guida già esistenti e disponibili anche in ambito internazionale.

Le pubblicazioni realizzate nell'ambito del progetto non citate in Bibliografia sono:

Hilton Boon M, Ritchie K, Manson J. for the RARE-Bestpractices Consortium. Improving the retrieval and dissemination of rare disease guidelines and research recommendations: a RARE-Bestpractices initiative. Rare Diseases and Orphan Drugs. An International Journal of Public Health 2014; 1(1):20-29.

Morciano C, Laricchiuta P, Taruscio D, Schunemann H. European Reference Networks and guideline development and use: challenges and opportunities. Public Health Genomics (under review)

Sejersen T, Del Giovane C, Filippini G, Leo CG, Meerpohl JJ, Mincarone P, Minozzi S, Saverio S, Schünemann H, Senecat J, Taruscio D, and the RARE-Bestpractices Consortium. Methodology for production of best practice guidelines for rare diseases. Rare Diseases and Orphan Drugs. An International Journal of Public Health 2014; 1(1):10-19

Taruscio D, Morciano C, Laricchiuta P, *et al.* RARE-Bestpractices: a platform for sharing best practices for the management of rare diseases. Rare Diseases and Orphan Drugs. An International Journal of Public Health 2014; 1(1):5-8

Bibliografia

Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B *et al.* How to increase value and reduce waste when research priorities are set. Lancet. 2014 Jan 11;383(9912):156-65.

Hilton Boon M, Ritchie K, Manson J for the RARE-Bestpractices Consortium. Improving the retrieval and dissemination of rare disease guidelines and research recommendations: a RARE-Bestpractices initiative. Rare Diseases and Orphan Drugs. An International Journal of Public Health 2014; 1(1):20-29

Legido-Quigley H, Panteli D, Brusamento S *et al.* Clinical guidelines in the European Union: mapping the regulatory basis, development, quality control, implementation and evaluation across member states. Health Policy. 2012 Oct;107(2-3):146-56

Liberati A. Need to realign patient-oriented and commercial and academic research. Lancet. 2011 Nov 19;378(9805):1777-8

Pai M, Iorio A, Meerpohl J, Taruscio D, Laricchiuta P, Mincarone P, Morciano C, Leo C, Sabina S, Akl E, Treweek S, Djulbegovic B, Schunemann H. Developing Methodology for the Creation of Clinical Practice Guidelines for Rare Diseases: A Report from RARE-Bestpractices" Rare Diseases (under review)

Tordrup D, Tzouma V, Kanavos P. Orphan drug considerations in Health Technology Assessment in eight European countries. Rare Diseases and Orphan Drugs. An International Journal of Public Health 2014; 1(3):83-97

Woolf SH. The meaning of translational research and why it matters. JAMA. 2008;299(2):211- 213