

## LINEE GUIDA E MALATTIE RARE

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

### Introduzione

La produzione di linee guida per l'assistenza sanitaria è cresciuta rapidamente a partire dagli anni '80 (Alonso-Coello, 2010). In tutti i Paesi europei esistono iniziative di elaborazione di linee guida, sebbene molto spesso esse non facciano parte di sistemi strutturati e sostenuti a livello legale. (Legido-Quigley, 2013).

Accanto ai limiti e alla qualità spesso carente delle linee guida, oggetto di un florido dibattito in letteratura (Kung, 2012; Shaneyfelt, 2012; Lenzer, 2013; Sniderman, 2009; Shaneyfelt, 2009; Alonso-Coello, 2010; Woolf, 1999) sono stati messi in luce anche gli enormi potenziali benefici. Le linee guida, se di qualità, accelerano il trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica clinica, riducono la variabilità non giustificata nei comportamenti dei professionisti della salute, migliorano gli esiti del paziente, offrono una sintesi aggiornata dei benefici e rischi di un intervento, possono essere un riferimento nei processi di audit, se corredate da una versione divulgativa informano il paziente, sono uno strumento di formazione dei professionisti della salute. Le linee guida consentono inoltre di definire le aree per le quali manca conoscenza e di orientare ricerca e finanziamenti verso queste aree (Woolf, 1999; IOM, 2011; Legido-Quigley, 2013)

Le linee guida hanno un forte potenziale per le malattie rare, permettendo di riunire le conoscenze e le competenze disponibili, di assicurare un utilizzo efficiente delle risorse esistenti e di contribuire al miglioramento degli esiti e della assistenza del paziente. Il valore delle linee guida nel campo delle malattie rare è stato recentemente riconosciuto dalla Commissione Europea. La Direttiva 2011/24/EU, oltre a definire le regole per facilitare l'accesso ad una assistenza transfrontaliera di elevata qualità, incoraggia lo sviluppo degli European Reference Network(ERN) nell'area delle malattie rare. Tra le condizioni che gli ERN dovranno soddisfare per la loro designazione vi è l'offerta di un elevato livello di expertise e la capacità di "elaborare linee guida per la pratica clinica" (art. 12 della Direttiva 2011/24/EU e successive Decisione Delegata 2014/286/EU e Decisione di esecuzione 2014/287/EU) (Unione Europea, 2011; Commissione Europea, 2014a,b).

In Italia, il Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 in più punti richiama l'importanza della produzione di linee guida per le malattie rare come supporto per la ricerca e la gestione delle malattie rare e come base per la definizione dei protocolli diagnostico-terapeutici. Il Piano incoraggia, inoltre, la formazione allo sviluppo e uso delle linee guida per le malattie rare.

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è stato particolarmente attivo nella produzione di linee guida per le malattie rare e, in particolare nell'ultimo quinquennio, ha svolto, a livello nazionale e internazionale, attività di ricerca, promozione e formazione allo sviluppo e uso di linee guida per le malattie rare. Di fatto ha quindi contribuito già da tempo e contribuisce tuttora agli obiettivi che sono stati inclusi nel Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016.

## **Sviluppo di linee guida**

L'elaborazione di linee guida per le malattie rare impegna il CNMR sin dalla sua costituzione. Questa attività è sostenuta dal Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), nato nel 2006 da una convenzione tra la Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute e l'ISS (<http://www.snlg-iss.it/>). Di seguito viene presentata una breve descrizione delle linee guida prodotte e in corso di elaborazione.

## **Diagnosi delle epidermolisi bollose ereditarie**

Gruppo ampio ed eterogeneo di patologie rare che clinicamente si caratterizzano per la fragilità cutanea e delle mucose e da formazione di lesione bollose a seguito di traumatismi anche minime. L'età di esordio, l'estensione delle lesioni, la prognosi, gli esiti variano notevolmente in funzione della forma clinica. Molto variabile è anche l'interessamento di altri apparati rispetto alla cute e agli annessi cutanei quali l'apparato gastro-enterico, respiratorio, genito-urinario, muscolo scheletrico.

Per tutti questi motivi è stata realizzata questa linea guida al fine di migliorare la possibilità di una diagnosi appropriata e tempestiva di queste patologie ma soprattutto il più possibile specifica sulla base delle conoscenze medico-scientifiche attualmente disponibili.

La linea guida, pubblicata nel marzo 2011, è stata realizzata attraverso un coordinamento congiunto del CNMR, Laboratorio di biologia molecolare e cellulare - Istituto dermatologico dell'Immacolata – IRCSS, Sezione di biologia e genetica, Dipartimento di scienze biomediche e biotecnologiche Facoltà di medicina e chirurgia Università degli studi di Brescia, Associazione per la ricerca sull'epidermolisi bollosa – DEBRA Italia Onlus. Oltre a rappresentare un strumento utile per questo gruppo di patologie, questa linea guida fornisce raccomandazioni che, su alcuni argomenti come il counselling genetico e la comunicazione, possono essere utilizzate trasversalmente ([http://www.iss.it/binary/lgmr4/cont/LG\\_epidermolisi\\_finale.pdf](http://www.iss.it/binary/lgmr4/cont/LG_epidermolisi_finale.pdf)).

## **Assistenza alle persone con emiplegia alternante e loro familiari**

Questa patologia è caratterizzata da episodi parossistici emiplegici o distonici, risolti dal sonno. La malattia, pur avendo le caratteristiche proprie delle malattie rare (bassa prevalenza, andamento cronico, esiti invalidanti, elevato peso socio-economico) non è inserita nell'elenco allegato al DM 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative spese sanitarie". Anche per questo è stata accolta l'istanza dell'AISEA (Associazione Italiana Sindrome da Emiplegia Alternante) per l'elaborazione di questa linea guida. L'AISEA ha collaborato con il CNMR per la realizzazione del documento, pubblicato nel marzo 2009. La linea guida è focalizzata non solo su aspetti sanitari, ma anche su altre realtà, quali la scuola il lavoro e in generale gli ambiti comunitari ([http://www.iss.it/binary/lgmr4/cont/LG\\_emiplegia\\_completo.pdf](http://www.iss.it/binary/lgmr4/cont/LG_emiplegia_completo.pdf)).

## Gestione dell'aniridia congenita

L'aniridia è caratterizzata da ipoplasia congenita dell'iride di grado variabile, sino a completa aplasia bilaterale. Si associa precocemente a nistagmo, fotofobia, ambliopia e grave riduzione dell'acuità visiva. Può presentarsi come anomalia oculare isolata senza un apparente coinvolgimento sistemico, oppure può essere parte di uno spettro sindromico più complesso.

Questa linea guida ha affrontato sia gli aspetti clinici di diagnosi e trattamento con particolare attenzione agli aspetti genetici sia aspetti più prettamente socio-sanitari con particolare riguardo alla scuola, andando così a coprire tutto lo spettro dell'assistenza. Coordinata dal CNMR e con il fondamentale contributo dell'Associazione Aniridia Italia, questa linea guida è stata pubblicata nell'Aprile 2013. ([http://www.iss.it/binary/lgmr4/cont/LGANiridia24\\_04Web.pdf](http://www.iss.it/binary/lgmr4/cont/LGANiridia24_04Web.pdf)).

## Polimiosite, dermatomiosite e miosite da corpi inclusi

La polimiosite, dermatomiosite e miosite da corpi inclusi sono affezioni muscolari acquisite a eziologia sconosciuta e patogenesi autoimmune caratterizzate da un processo infiammatorio a carico della muscolatura scheletrica. Nella dermatomiosite alle manifestazioni muscolari si associano tipiche manifestazioni cutanee. La miosite da corpi inclusi è caratterizzata dalla presenza di inclusioni proteiche presenti nel citoplasma delle cellule colpite e riscontrabili all'esame microscopico della biopsia di muscolo.

La linea guida affronterà i temi della diagnosi e del monitoraggio della polimiosite, dermatomiosite e miosite da corpi inclusi. Il progetto di sviluppo della linea guida, in corso, è nato da una collaborazione tra CNMR, UO Reumatologia di Pisa e Regione Toscana.

Ricerca

Con lo scopo di discutere lo stato dell'arte delle linee guida sulle malattie rare e di identificare le specifiche problematiche legate al loro sviluppo, il 23 e 24 febbraio 2012 il CNMR ha organizzato il workshop internazionale "Clinical practice guidelines for rare diseases", tenuto presso l'ISS. Durante i due giorni di workshop, esperti in materia di malattie rare, metodologi di linee guida, esperti di politiche sanitarie, pazienti e loro rappresentanti hanno avuto l'occasione di condividere e scambiare le loro esperienze e conoscenze. Diverse le istituzioni, organizzazioni e reti nazionali e internazionali coinvolte. Tra le altre: *European Commission Directorate General Health and Consumers* (DG SANCO), *European Union Committee of Experts on Rare Diseases* (EUCERD, oggi *European Expert Group on Rare Diseases*), WHO, *Guidelines International Network* (G-I-N), IOM, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Healthcare Improvement Scotland* (HIS), SNLG, *European Organization for Rare Diseases* (EURORDIS), Uniamo Federazione Italiana Malattie Rare onlus.

Questa attività ha avuto anche lo scopo di fondare le basi per la creazione di un network di esperti per facilitare la collaborazione nel campo della produzione e diffusione di linee guida per le malattie rare. Molti dei partecipanti al workshop sono stati, infatti, coinvolti in RARE-Bestpractices – Platform for sharing best practices for management of rare diseases (<http://www.rarebestpractices.eu/>), un progetto collaborativo quadriennale finanziato dal Settimo Programma Quadro dell'Unione Europea (gennaio 2013-dicembre 2016). RARE-Bestpractices è coordinato dal CNMR e coinvolge in totale 15 partner appartenenti a 9 Paesi membri (Taruscio, 2014). I relativi dettagli sono forniti nella sezione del presente rapporto dedicata al progetto.

## Formazione

Il CNMR è fortemente impegnato nel promuovere il miglioramento delle conoscenze relative al processo di elaborazione delle linee guida e intende favorire la creazione di competenze in questo specifico settore sia tra coloro che intendono dedicarsi allo sviluppo di linee guida sia tra coloro che intendono utilizzarle. Di seguito si descrivono gli eventi formativi organizzati dal CNMR in questo ambito. I dettagli relativi al International Course “Health care guidelines on rare diseases: Quality assessment” (23-24 febbraio 2015), organizzato nell’ambito delle attività di capacity building del progetto RARE-Bestpractices, sono forniti nella sezione del presente rapporto dedicata al progetto.

### **Corso “Linee guida per le malattie rare: introduzione ai metodi di sviluppo”**

Svolto dal 21 al 23 novembre 2011 presso l’ISS, è stato il primo corso organizzato dal CNMR in questo ambito. Il corso, nazionale, ha coinvolto professionisti sanitari interessati all’apprendimento dei principi della metodologia di elaborazione di documenti basati sulle prove di efficacia. I 30 partecipanti, prevalentemente medici, hanno potuto acquisire nozioni relative alla elaborazione delle strategie di ricerca per l’interrogazione di banche biomediche di letteratura scientifica, alla formulazione di un quesito clinico, all’interpretazione della letteratura scientifica.

### **International Summer School “Clinical practice guidelines on rare diseases”, prima edizione**

A partire dal 2012 l’attività di formazione del CNMR si è aperta alla comunità internazionale, anche in risposta alle disposizioni sullo sviluppo degli ERN della Direttiva europea che regola l’assistenza sanitaria transfrontaliera (Unione Europea, 2011). La International Summer School “Clinical practice guidelines on rare diseases”, tenuta presso l’ISS dal 9 al 11 luglio 2012, è il primo risultato di questo processo.

Alla scuola hanno partecipato professionisti della salute e rappresentanti dei pazienti interessati ad apprendere le fasi principali del processo di sviluppo e di valutazione di una linea guida per le malattie rare. Nove sono stati i Paesi europei ed extraeuropei di provenienza dei partecipanti (Italia, Polonia, Grecia, Spagna, Croazia, Canada, Germania, Malta, Russia).

Durante i tre giorni di corso si sono alternati docenti provenienti non solo dal mondo accademico e della ricerca, ma anche dalle maggiori organizzazioni e agenzie internazionali che producono linee guida e altri documenti basati sulle prove di efficacia (Associazione per la ricerca sull’Efficacia dell’Assistenza Sanitaria Centro Cochrane Italiano, HIS, German Cochrane Center e GRADE Working Group).

Diverse le tematiche affrontate. I partecipanti hanno potuto ripercorrere il processo di elaborazione di una linea guida, acquisendo conoscenze riguardo la definizione degli scopi e dei destinatari di una linea guida, la formazione del gruppo di lavoro, la formulazione di quesiti, la conduzione di un’appropriata strategia di ricerca. Una sessione dell’ultimo giorno è stata dedicata alla presentazione del GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, <http://www.gradeworkinggroup.org/>), un approccio sistematico ampiamente utilizzato a livello internazionale per valutare e comunicare la qualità delle prove scientifiche e la forza delle raccomandazioni. Sempre nell’ultimo giorno è stato presentato AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*, <http://www.agreetrust.org/>), lo strumento per la valutazione della qualità delle linee guida validato e riconosciuto a livello

internazionale (Brouwers 2010a,b). La struttura del corso è stata concepita per facilitare un clima informale e interattivo, abbinando a brevi presentazioni frontali l'approfondimento e la pratica attraverso esercitazioni di gruppo. Il team internazionale di docenti ha seguito i discenti anche durante le sessioni pratiche, proponendo spunti utili per la discussione e stimolando il confronto diretto con i partecipanti.

Questa esperienza di apprendimento è stata nel complesso valutata positivamente dai discenti. Tra gli aspetti della scuola considerati maggiormente positivi dai partecipanti vi sono la scelta dei docenti, le sessioni pratiche e l'ambiente interattivo e amichevole. Altri aspetti considerati positivi sono la scelta dei temi proposti in agenda, i materiali distribuiti prima e durante il corso, la chiarezza delle presentazioni, la gratuità del corso. Non sono mancati suggerimenti per migliorare la qualità del corso, tra gli altri: introdurre una lecture di statistica, incrementare ancora la lunghezza del corso, approfondire alcuni argomenti.

### **International Summer School “Clinical practice guidelines on rare diseases”, seconda edizione**

Considerato il successo della prima edizione, il CNMR ha organizzato la seconda edizione della scuola, che si è svolta presso l'Istituto Superiore di Sanità dal 8 al 12 luglio 2013. L'agenda è stata parzialmente modificata rispetto a quella proposta nella prima edizione. Sono aumentati i giorni di corso (da 3 a 5). A seguito della lettura introduttiva sul ruolo delle linee guida nel miglioramento degli esiti di salute e della qualità dell'assistenza sanitaria, già presente nella prima edizione, è stato predisposto un approfondimento sulle strategie e le politiche di coinvolgimento del paziente nelle agenzie dedicate alla produzione e diffusione di linee guida. Un'intera giornata di corso è stata dedicata alla presentazione del GRADE. L'ultimo giorno di corso è stato dedicato alla descrizione degli standard e tool disponibili per lo sviluppo e la valutazione delle linee guida, permettendo ai partecipanti un cambio di prospettiva, dallo sviluppo di linee guida, alla valutazione critica delle linee guida già prodotte.

Il gruppo dei docenti è stato in parte costituito dagli esperti presenti alla prima edizione della scuola, provenienti da Associazione per la ricerca sull'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria Centro Cochrane Italiano e HIS, in parte da nuovi docenti provenienti da McMaster University, Comprehensive Cancer Centre the Netherlands, e dall'associazione dei pazienti Lungfonds.

Anche in questa edizione della scuola internazionale i partecipanti, provenienti da dieci Paesi (Italia, Lituania, Romania, Ungheria, Slovacchia, Egitto, Austria, Regno Unito, Polonia, Spagna), hanno particolarmente apprezzato le sessioni pratiche dedicate agli esercizi di gruppo che hanno consentito, oltre alla discussione sugli argomenti affrontati, anche la conoscenza reciproca e lo scambio di esperienze tra colleghi di nazionalità diverse.

## **Conclusioni**

Il CNMR è impegnato nella elaborazione e promozione di linee guida per le malattie rare, nella formazione al loro sviluppo e uso, nella ricerca nel campo delle metodologie di elaborazione delle linee guida. Il CNMR ha promosso la creazione di collaborazioni in questo ambito, a livello nazionale e internazionale, coinvolgendo strutture sanitarie, associazioni di pazienti, istituzioni accademiche, network, organizzazioni professionali.

Le attività del CNMR realizzate e da realizzare sono coerenti con le attività di ricerca e sviluppo dell'ISS nel settore delle linee guida. Sono inoltre in linea con gli obiettivi del Piano Nazionale Malattie Rare, che incoraggia la produzione di linee guida per le malattie rare:

- richiamandone l'importanza nella ricerca e nella pratica clinica (punto 3.6);
- sostenendo la contestualizzazione delle raccomandazioni contenute nelle linee guida agli ambiti locali per la definizione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (punto 3.4);
- incentivando la formazione allo sviluppo di linee guida per le malattie rare e all'uso di quelle già prodotte (punto 3.7).

## Bibliografia

- Alonso-Coello P, Irfan A, Solà I, *et al.* The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: asystematic review of guideline appraisal studies. *Qual Saf Health Care.* 2010 Dec;19(6):e58.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, *et al.* (2010a). Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. *CMAJ.* 2010;182(10):1045-52.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, *et al.* (2010b) Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *CMAJ* 2010;182(10):E472-8
- Commissione Europea (2014a): Commission Delegated Decision 2014/286/EU of 10 March 2014 setting out criteria and conditions that European Reference Networks and healthcare providers wishing to join a European Reference Network must fulfill. *Official Journal of the European Union L147/ 57: 71-78*
- Commissione Europea (2014b): Commission Implementing Decision 2014/287/EU of 10 March 2014 setting out criteria for establishing and evaluating European Reference Networks and their Members and for facilitating the exchange of information and expertise on establishing and evaluating such Networks *Official Journal of the European Union L147/ 57: 79-87.*
- Institute of Medicine of the National Academies. Clinical practice guidelines we can trust. 2011. [http://www.nap.edu/openbook.php?record\\_id=13058&page=1](http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=13058&page=1); ultima consultazione 08/05/2015.
- Kung J, Miller RR, Mackowiak PA, Failure of Clinical Practice Guidelines to Meet Institute of Medicine Standards: two more decades of little, if any, progress. *Arch Intern Med.* 2012;172(21):1628-1633.
- 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
- Lenzer J, Hoffman J, Furberg C, Ensuring the integrity of clinical practice guidelines: a tool for protecting patients, *BMJ*;347:f5535.
- Shaneyfelt T, In Guidelines We Cannot Trust, Comment on “Failure of Clinical Practice Guidelines to Meet Institute of Medicine Standards”, *Arch Intern Med.* 2012;172(21): 1634.
- Shaneyfelt TM, Centor RM. Reassessment of clinical practice guidelines: go gently into that good night. *JAMA.* 2009 Feb 25;301(8):868-9.
- Sniderman AD, Furberg CD. Why guideline-making requires reform. *JAMA.* 2009; 301(4):429-431.
- Taruscio D, Morciano P, Laricchiuta P, *et al.* RARE-Bestpractices: a platform for sharing best practices for the management of rare diseases. *RARE Journal,* 2014; 1 (1): 5-9.
- Unione Europea (2011). Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross border health care.” *Official Journal of the European Union L88: 48-65*
- Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, *et al.*, Potential Benefits, limitations and harms of clinical guidelines. *BMJ.* 1999;318:527-30.