

Kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen: wat, wanneer en hoe?

Aanbevelingen voor het maken van een kwaliteitsdocument en verslag van het achterliggende onderzoek



Colofon:

Het document 'Kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen: wat, wanneer en hoe?' is een uitgave van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Het is opgesteld in samenwerking met de Federatie Medisch Specialisten en met ondersteuning van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Alle rechten voorbehouden

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen via onderstaande contactgegevens.

Financiering

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Vrijwaring

De auteurs hebben de grootst mogelijk zorg besteed aan de samenstelling van dit document. Desondanks accepteren zij geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden in de informatie, noch voor schade, overlast of ongemak dan wel andersoortige gevolgen die voortvloeien uit of samenhangen met het gebruik van de informatie.

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde**Domus Medica**

Mercatorlaan 1200
3528 BL UTRECHT
088 - 282 33 06
nvk@nvk.nl
www.nvk.nl

© 2025



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Initiatief en autorisatie:

Initiatief:

- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

In samenwerking met:

Primair betrokken WV-en:

- Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Orthopaedische Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en TBC
- Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen
- Nederlandse Vereniging voor Allergologie
- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie
- Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland

Secundair betrokken WV-en:

- Nederlandse Vereniging van Maag- Darm- Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en heelkunde hoofd-halsgebied
- Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Overige organisaties:

- Vereniging Spierziekten Nederland
- VSOP
- NFK
- Stichting Kind en Ziekenhuis

VOOR EEN UITGEBREIDER VERSLAG ZIE DE PROJECTRAPPORTAGE KWALITEITSDOCUMENTEN VOOR ZELDZAME AANDOENINGEN.

Samenstelling stuurgroep:

- Dr. R. (Roel) Bakx, Chirurg, Adviescommissie Richtlijnen
- C.W. (Silvia) van Breukelen, VSOP
- Dr. R.J.H. (Robbert) Ensink, KNO-arts, Adviescommissie Richtlijnen
- C. (Charlotte) van Esch, MSc, Spierziekten Nederland
- Prof. dr. R.C.M. (Raoul) Hennekam, Emeritus Hoogleraar Kindergeneeskunde en Translationele Genetica, Universiteit van Amsterdam, NVK
- Dr. C.D. (Cor) de Kroon, Gynaecoloog, NVOG
- Dr. J.G. (Janneke) Langendonk, Internist, NIV
- H. (Hester) Rippen, K&Z
- Dr. V.J.M. (Virginie) Verhoeven, Klinisch geneticus, VKGN
- Dr. B.P.C. (Bart) van de Warrenburg, Neuroloog, NVN
- Drs. A. (Anne Marie) van Wermeskerken, voorzitter, Kinderarts, NVK

Projectgroep:

- Drs. A. (Anne Marie) van Wermeskerken, voorzitter, Kinderarts, NVK
- I. (Ilse) van Herk, senior beleidsadviseur NVK
- M. (Marieke) Hermesen, MSc adviseur Federatie Medisch Specialisten
- I.J. (Iméze) Hieltjes, MSc junior adviseur Kennisinstituut
- Dr. C. (Charlotte) Gaasterland, adviseur Kennisinstituut
- Dr. J.H. (Hanneke) van der Lee, senior adviseur Kennisinstituut

Inhoud

1. Aanbevelingen	6
1.1. Aanbevelingen voor het ontwikkelen van een kwaliteitsdocument voor een zeldzame aandoening	6
1.2. Flowchart	7
1.3. Aanbevelingen voor het maken van een ander soort kwaliteitsdocument	9
2. Ontwikkeling van een richtlijn voor een zeldzame aandoening	10
3. Achtergrond	11
Inleiding	11
Methoden	11
Resultaten	12
Scoping review	12
Pilots	12
Discussies met experts	12
Referenties	14

1. Aanbevelingen

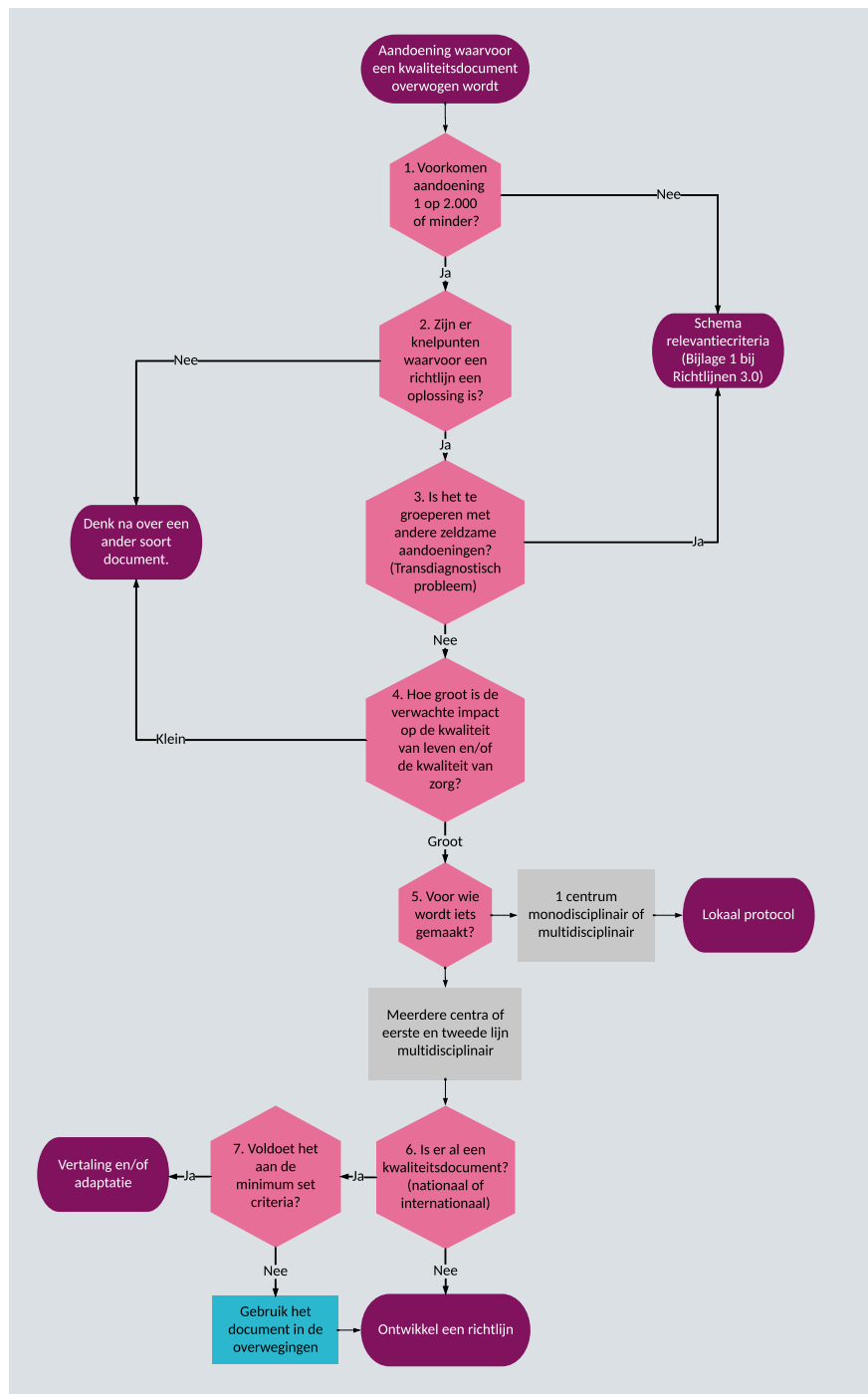
1.1. AANBEVELINGEN VOOR HET ONTWIKKELEN VAN EEN KWALITEITSDOCUMENT VOOR EEN ZELDZAME AANDOENING

Deze aanbevelingen gelden in de eerste plaats voor de Nederlandse situatie, maar wanneer het gaat om zeldzame aandoeningen is internationale samenwerking onmisbaar. Uiteraard dienen patiënten en hun vertegenwoordigers altijd betrokken te worden.

1. Onderzoek voorafgaand aan de beslissing om een kwaliteitsdocument op te stellen goed wat het probleem is en of een richtlijn wel de oplossing biedt voor dit probleem. Gebruik hiervoor ter ondersteuning onderstaande flowchart. Als er bij zorgverleners te weinig kennis is over een bepaalde zeldzame aandoening en als de 'diagnostic delay' het belangrijkste knelpunt is, is een richtlijn niet altijd de meest zinvolle oplossing; het opstellen van een tekstboek, klinische handleiding, zorgpad, standpunt of consensusdocument kan hier een betere optie zijn.
2. Wanneer wordt gekozen voor een tekstboek, klinische handleiding, zorgpad, standpunt of consensusdocument: Wees transparant over de methode van ontwikkeling van het document. Beschrijf in elk geval:
 - a. Wie het document heeft geschreven
 - b. Wat de eventuele belangen en functies waren van de ontwikkelaars van het document
 - c. Hoe het document tot stand is gekomen (in een methoden paragraaf)
3. Wanneer een richtlijn toch het juiste instrument is, volg dan de GRADE methode en zorg dat de richtlijn, ook voor een zeldzame aandoening, voldoet aan de AGREE II criteria, met daarbij extra aandacht voor:
 - a. Het definiëren en prioriteren van knelpunten, bijvoorbeeld op basis van ongewenste praktijkvariatie
 - b. Het in kaart brengen van de eventuele belangen die spelen (dit is zeker ook bij zeldzame aandoeningen belangrijk)

1.2. FLOWCHART

Figuur 1: Flowchart om te overwegen wat voor soort kwaliteitsdocument voor een zeldzame aandoening (al dan niet) gewenst is.



Het al dan niet voorhanden zijn van evidence kan geen reden zijn om geen richtlijn of ander kwaliteitsdocument te maken. Wel is het essentieel dat er in het veld bereidheid is om tot consensus te komen. De in Figuur 1 weergegeven flowchart laat zien welke aspecten belangrijk zijn bij de keuze voor het starten van een richtlijnproject voor een zeldzame aandoening.

Hieronder volgt een toelichting van de flowchart.

1. Een zeldzame aandoening is gedefinieerd als een aandoening die voorkomt bij 1 op 2000 mensen of minder (1). Dit afkappunt wordt daarom in de flowchart als eerste gebruikt om niet-zeldzame aandoeningen te excluderen. De flowchart is in de eerste plaats bedoeld voor zeldzame aandoeningen.
2. Knelpunten waarvoor een richtlijn een oplossing kan zijn, zijn problemen die in de praktijk door behandelaars of patiënten worden ervaren, zoals bijvoorbeeld verschil in beleid tussen ziekenhuizen (ongewenste praktijkvariatie) of onduidelijkheid over de beste behandeling.
Er zijn knelpunten waarbij een richtlijn niet helpt. Voorbeelden hiervan zijn 1) versnipperde zorg: een bepaalde ingreep wordt in te veel centra gedaan waardoor de expertise niet goed ontwikkeld wordt; 2) diagnostic delay: de aandoening is onvoldoende bekend bij klinici en wordt te laat gediagnostiseerd. Bij het eerste voorbeeld kan in overleg met de centra een volumenorm worden opgesteld; een gebrek aan bekendheid of informatie kan beter worden opgelost door middel van nascholing of door een tekstboek.
3. Als een bepaald symptoom of probleem te groeperen is binnen meerdere zeldzame aandoeningen, is het mogelijk efficiënter om een richtlijn te maken voor een 'transdiagnostisch' of ziekte-overstijgend probleem. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn als er knelpunten worden ervaren bij verschillende vergelijkbare zeldzame aandoeningen, of bij knelpunten rondom symptomen die bij verschillende zeldzame aandoeningen aanwezig kunnen zijn, zoals slaapproblematiek bij individuen met verstandelijke beperking, of transitie van kinder- naar volwassenenzorg. Om de relevantie van deze onderwerpen vast te stellen, verwijzen we naar het bestaande Schema relevantiecriteria (Bijlage 1 bij Richtlijnen 3.0) (2).
4. Het evalueren van de impact van een potentiële richtlijn op de kwaliteit van leven of de kwaliteit van zorg is cruciaal om te bepalen of de investering gerechtvaardigd is. Als van een document een kleine impact wordt verwacht, dan is het niet wenselijk om een richtlijn te ontwikkelen, gezien de grote investering die het vraagt.
5. Als een document gemaakt wordt voor een aandoening die door één of meer disciplines in één centrum behandeld wordt, dan is een lokaal protocol meer geschikt en veel efficiënter dan een landelijke richtlijn. Is het kwaliteitsdocument bestemd voor meerdere centra of bijvoorbeeld zowel eerste- en tweedelijnszorg, dan is een nationale (of internationale) richtlijn mogelijk wel geschikt. Het is bij deze beslissing belangrijk dat wordt ingeschat of een lokaal protocol gemaakt kan worden om het knelpunt op te lossen, of dat dit betrokkenheid van landelijke partijen en een uitgebreidere methodiek zoals die van een richtlijn vraagt.
6. Als alle voorgaande stappen van de flowchart doorlopen zijn, en er nog geen (internationale) richtlijn bestaat voor deze zeldzame aandoening, is het waarschijnlijk zinvol om een richtlijn te ontwikkelen, mits daarvoor voldoende financiering kan worden verkregen.
7. Mocht er al wel een richtlijn beschikbaar zijn, bijvoorbeeld internationaal, dan is het belangrijk om te kijken of dit document voldoet aan de minimum set kwaliteitscriteria (zie Projectrapportage hoofdstuk 3). Ook als dat niet het geval is, kan de bestaande informatie misschien wel gebruikt worden bij de overwegingen van de nieuw te ontwikkelen richtlijn. Als het bestaande document wel voldoet aan de minimum set kwaliteitscriteria en geen vertaling of aanpassing nodig heeft (3), dan wordt aanbevolen om de bestaande richtlijn te implementeren.

1.3. AANBEVELINGEN VOOR HET MAKEN VAN EEN ANDER SOORT KWALITEITSDOCUMENT

Wanneer de knelpunten zodanig zijn dat een richtlijn daarvoor geen oplossing kan bieden, of als de verwachte impact op de kwaliteit van leven of de kwaliteit van zorg niet groot is, wordt er aanbevolen om geen richtlijn te ontwikkelen voor de betreffende zeldzame aandoening. Dit is altijd een arbitraire afweging, waarbij alle stakeholders betrokken dienen te worden.

Mocht de behoefte blijven bestaan aan een kwaliteitsdocument voor een bepaalde zeldzame aandoening, dan is de eerste stap om na te gaan voor welke doelgroep dit document gemaakt wordt, en wat deze doelgroep nodig heeft. Houd hierbij de hieronder genoemde principes in gedachten, waarbij het vooral gaat om transparantie.

1. Vermeld alle deelnemers die hebben meegewerkt aan het document, zodat voor alle stakeholders in het veld duidelijk is van wie het document afkomstig is, en of zij vertegenwoordigd zijn bij de ontwikkeling van het document.
2. Het is essentieel om de eventuele belangen van de deelnemers in kaart te brengen, zodat mogelijke belangenverstrengeling inzichtelijk is en lezers de (on)afhankelijkheid van de schrijvers van het document kunnen beoordelen. Mocht er sprake zijn van (de schijn van) belangenverstrengeling, dan dient duidelijk beschreven te worden hoe hiermee omgegaan is tijdens de ontwikkeling van het kwaliteitsdocument. Een deelnemer met mogelijke belangenverstrengeling kan bijvoorbeeld uitgesloten worden van het nemen van beslissingen over aanbevelingen die samenhangen met de mogelijke belangen.
3. De methode moet volledig transparant worden gerapporteerd, waarbij elke stap wordt beschreven om de reproduceerbaarheid van de resultaten te waarborgen en om updates mogelijk te maken. Dit vergroot de betrouwbaarheid en geloofwaardigheid van het document.

2. Ontwikkeling van een richtlijn voor een zeldzame aandoening

Wanneer er wel een richtlijn voor een zeldzame aandoening wordt ontwikkeld, dan dienen de hieronder beschreven fasen en stappen gevolgd te worden. Deze fasen en stappen zijn identiek aan de procesbeschrijving voor de ontwikkeling van een richtlijn van het Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten; zie Figuur 2.

Er zijn twee belangrijke aandachtspunten bij het ontwikkelen van een richtlijn voor een zeldzame aandoening.

1. Patiëntvertegenwoordigers spelen bij richtlijnen voor zeldzame aandoeningen een belangrijke rol, omdat zij in de praktijk vaak te maken hebben met behandelaars die weinig kennis hebben van hun specifieke aandoening. Bij het afvaardigen van werkgroepleden kan het efficiënt zijn als de voorzitter suggesties voor namen doorgeeft aan de wetenschappelijke verenigingen.
2. Het uitvoeren van een overkoepelende search in plaats van een search per opgestelde uitgangsvraag en PICO, is alleen aan te raden wanneer er zeer weinig tot geen relevante literatuur wordt verwacht. Wanneer er meer dan ca. 500 artikelen worden gevonden in een overkoepelende search, is het selecteren en indelen van de artikelen bij het juiste onderwerp eerder meer werk dan minder.

Figuur 2: procesbeschrijving voor de ontwikkeling van een richtlijn



3. Achtergrond

INLEIDING

Een zeldzame aandoening is in Europa gedefinieerd als een aandoening die voorkomt bij minder dan 1 op de 2000 inwoners (1, 4, 5). In Nederland leven ca. één miljoen mensen met een of andere zeldzame aandoening (1). Patiënten met zeldzame aandoeningen hebben recht op medische zorg van dezelfde kwaliteit als patiënten met veel voorkomende aandoeningen (6). Omdat er meer dan 6.000 zeldzame aandoeningen bekend zijn, kan niet voor elke aandoening een richtlijn worden ontwikkeld en onderhouden. Bovendien is er meestal geen wetenschappelijk onderzoek van hoge kwaliteit beschikbaar, en het is niet te verwachten dat dit er ooit voor alle aandoeningen zal komen.

Vanuit patiëntenorganisaties voor zeldzame aandoeningen wordt vaak gevraagd om richtlijnen voor hun specifieke aandoening, omdat zij in het dagelijks leven voortdurend aanlopen tegen onwetendheid bij zorgverleners en er soms sprake is van ongewenste praktijkvariatie. Voor veel zeldzame aandoeningen zijn er experts die hun collega's handreikingen willen geven bij het diagnosticeren en behandelen van de aandoening waarover zij zelf veel kennis bezitten. De documenten die zij maken worden met verschillende termen aangeduid, zoals 'zorgpad', 'standpunt' of 'richtlijn'.

In deze handleiding geven wij 1) een leidraad voor de beslissing over het soort kwaliteitsdocument voor een zeldzame aandoening dat het beste ontwikkeld kan worden in bepaalde situaties (1.2 hierboven), en 2) aanbevelingen voor het schrijven van kwaliteitsdocumenten voor zeldzame aandoeningen, anders dan formele richtlijnen (1.3 hierboven).

METHODEN

De volgende methoden zijn gebruikt:

1. We hebben een systematische 'scoping review' uitgevoerd van de internationale literatuur om te onderzoeken of er specifieke kwaliteitscriteria bestaan om richtlijnen voor zeldzame aandoeningen te evalueren.
2. In twee pilot projecten is onderzocht of en hoe richtlijnprojecten voor zeldzame aandoeningen efficiënter uitgevoerd konden worden. We hebben geëxperimenteerd met het sneller vormgeven van een werkgroep, met het anders insteken van het systematisch zoeken (zoals met overkoepelende searches), en met het gebruikmaken van bestaande internationale richtlijnen. De onderwerpen van deze pilots waren Spinale Musculaire Atrofie type II/III (SMA II/III) en Huidlymfomen.
3. We hebben discussies gevoerd met de stuurgroep, bestaande uit afgevaardigden van een groot aantal wetenschappelijke verenigingen en patiëntenorganisaties, te weten:
 - a. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
 - b. Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)
 - c. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
 - d. Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
 - e. Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
 - f. Nationale patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen (VSOP)
 - g. Stichting Kind en Ziekenhuis (K&Z)
 - h. Spierziekten Nederland (SN)
 - i. Federatie van Medisch Specialisten adviescommissie richtlijnen
 - j. Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)
 - k. Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)
 - l. Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)
 - m. Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)

- n. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
- o. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- p. Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)
- q. Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC)
- r. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR)
- s. Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC)
- t. Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
- u. Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers (NVZA)
- v. Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen (VRA)

RESULTATEN

Scoping review

In de scoping review hebben we één artikel gevonden waarin criteria werden toegepast om richtlijnen voor zeldzame aandoeningen te evalueren; dit waren de bestaande AGREE II criteria, ontwikkeld om de kwaliteit van de ontwikkeling van richtlijnen in het algemeen te beoordelen, die ook voor richtlijnen van zeldzame aandoeningen relevant werden bevonden (7).

Pilots

De eerste poging om op een efficiënte wijze een werkgroep samen te stellen voor het project SMA II/III faalde. De werkgroep moest via de officiële weg worden samengesteld door aanschrijven van alle relevante wetenschappelijke verenigingen (WV'en). Vervolgens werden vier thema's opgesteld aan de hand van een 'invitational conference' en een bijeenkomst met patiënten. Om de ontwikkeling van het kwaliteitsdocument efficiënter te maken werd er besloten om één overkoepelende literatuur search uit te voeren. De geselecteerde literatuur werd per thema van het kwaliteitsdocument ingedeeld.

Na het screenen van titels en abstracts bleek echter dat er door het zoeken op specifiek SMA II/III in een overkoepelende search bepaalde artikelen werden gemist die de werkgroepleden wel hadden verwacht. In artikelen die de werkgroepleden relevant vonden werd vaak niet specifiek SMA II/III genoemd, maar alleen SMA of (aangeboren) neuromusculaire ziekten in het algemeen.

Voor het beoogde pilot project Huidlymfomen hebben we meerdere gesprekken gevoerd met de voorzitter en ook met de patiëntvertegenwoordiger die namens Huidlymfomen Nederland was afgevaardigd. Uit deze gesprekken bleek dat de voorzitter niet had verwacht dat we een project zouden opstapen met een systematische search, maar dat we de internationale richtlijn, die net was opgeleverd maar nog niet gepubliceerd, zouden vertalen naar de Nederlandse situatie. Er leek ook weinig draagvlak te zijn voor een Nederlandse richtlijn. Volgens de voorzitter was er eigenlijk geen sprake van ongewenste praktijkvariatie, omdat er in Nederland één duidelijk aangewezen expertisecentrum is waar alle patiënten worden gediagnosticeerd. Daarnaast was er volgens de voorzitter veel draagvlak voor de internationale richtlijn die net was opgeleverd.

Uit het gesprek met de patiëntvertegenwoordiger kwam een iets ander beeld naar voren van de ongewenste praktijkvariatie in Nederland. Zij vertelde dat er meerdere patiënten waren die werden behandeld buiten het zicht van het expertisecentrum. Bij de ontwikkeling van de internationale richtlijn waren er geen patiëntvertegenwoordigers betrokken. Er was daarom vanuit de patiëntenvereniging minder draagvlak voor. Met name onderwerpen als jeuk en organisatie van zorg waren in de internationale richtlijn niet aan bod gekomen en werden door de patiënten gemist.

Discussies met experts

In de discussies met de stuurgroep kwam naar voren dat wanneer het gaat om richtlijnen, er geen concessies gedaan kunnen worden wat betreft de methodologie. Alle aspecten van AGREE II werden relevant geacht, en er werd aan toegevoegd dat het goed in kaart brengen van knelpunten essentieel is. Het is zeer belangrijk om goed te prioriteren; richtlijnen ontwikkelen is veel werk, en daarom moet goed worden nagedacht of een richtlijn wel de juiste oplossing

voor een eventueel bestaand probleem is. Om deze vraag te beantwoorden moet het probleem samen met alle mogelijke oplossingen goed in kaart worden gebracht. Wij hebben de flowchart (Figuur 1) ontwikkeld om hierbij te ondersteunen.

Referenties

1. Schieppati A, Henter JL, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet*. 2008;371(9629):2039-41.
2. Federatie van Medisch Specialisten. Richtlijnen 3.0 2023 [Het adviesrapport Medisch specialistische richtlijnen 3.0 is in januari 2023 gepubliceerd door de Commissie Richtlijnen van de Federatie Medisch Specialisten.]. Available from: https://richtlijnendatabase.nl/werkwijze/richtlijnen_3_0.html.
3. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-Ikabalzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017;81:101-10.
4. Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, Bologna C, Harris N, Rehm H, et al. How many rare diseases are there? *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(2):77-8.
5. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health*. 2015;18(6):906-14.
6. European Commission. Rare diseases European Commission Public health2024 [cited 2024. Available from: https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/rare-diseases_en.
7. Boon HM Report of an international workshop to explore the utility of the AGREE II instrument for appraisal of rare disease guidelines. *Rare Diseases and Orphan Drugs Journal*. 2015;2:11-5.