

1 JUNI 2023



EINDRAPPORTAGE CASESTUDIE 3

THE MLD INITIATIVE

INTERNATIONAAL PATIËNTENREGISTER EN SAMENWERKINGSVERBAND

VOOR METACHROMATISCHE LEUKODYSTROFIE

Eindrapportage casestudie 3 - the MLD initiative

Datum verslag: Maart 2023

Looptijd casestudie: januari 2021 – maart 2023

Casestudie 3: Niet oncologische medisch specialistische geneesmiddelen voor zeldzame ziekten

Betrokkenen Amsterdam UMC: Prof. dr. Nicole I. Wolf (projectleider)
Prof. dr. Carla E.M. Hollak (projectleider)
Drs. D. Schoenmakers (onderzoeker)
Dr. M.R. Datema (data steward)
Drs. S. van den Berg (coördinator Medicijn voor de Maatschappij)

Drs. S. Beerepoot (onderzoeker)

Betrokkenen ZIN: Drs. Hans Paalvast (programmamanager)
Drs. Vera Vroegop (casestudiemanager)
Prof. dr. Wim Goettsch (adviseur)
Dr. Lonneke Timmers (adviseur)
Drs. Klaas Kooistra (adviseur)
Mw. Karin Cikot (project management officer)
Drs. Reinier Morra (adviseur informatiemanagement)
Drs. Marc Nieuwland (modelleur en FAIR data specialist)
Drs. Quiri Passchier (trainee ontologisch modelleur)
Drs. Mariëlle Hagen (adviseur)
Dr. Dorien Lobbezoo (casestudiemanager, adviseur)
Drs. Niels Bolding (projectleider ICT)
Drs. Esmā Teker (casestudiemanager)
Drs. Anke ter Horst (programmamanager)

Opdrachtnemer: Amsterdam UMC
Stichting VUmc
De Boelelaan 1117
1081HV Amsterdam

Versie: 2.0

Status: Definitief

Inhoudsopgave

1. Lekensamenvatting	4
2. Samenvatting.....	4
3. Introductie.....	5
4. Context	6
5. Gerelateerde projecten	6
6. Oorspronkelijke opdracht [kopie uit rapportage juni 2022)	6
7. Herijkt doel [kopie uit rapportage juni 2022).....	7
8. Resultaten, leerervaringen en aanbevelingen	8
8.1. Highlights.....	8
8.2. Inhoud	8
8.2.1. MLDi bereikt internationale consensus over cruciale uitkomstmaten	8
8.2.2. MLDi speelt rol bij beoordeling en toegang Libmeldy	9
8.2.3. EMA kwalificatieprocedure	10
8.2.4. REQUEST tool.....	11
8.2.5. Bijdragen aan internationale veld	11
8.2.6 Kerncijfers dataset.....	13
8.3. Governance	16
8.3.1. MLDi als internationaal samenwerkingsverband met experts.....	16
8.3.2. Contract	17
8.3.3. Toegang tot data	18
8.3.4. Governance schema	19
8.4. IT infrastructuur.....	20
8.4.1. Registratie aan de bron en geautomatiseerde data-invoer vanuit het EPD	20
8.4.2. Het register als gestructureerde bron van data	21
8.4.3. Pseudonimisatie	21
8.4.4. Gebruik van standaarden, terminologieën en ontologieën	22
8.4.5. Interoperabiliteit	22
8.5. Financiering	28
9. Eindproducten	28
9.1 Scientific publication - Modified Delphi procedure-based expert consensus on endpoints for an international disease registry for Metachromatic Leukodystrophy: The European Metachromatic Leukodystrophy initiative (MLDi)	28
9.2 Scientific publication [manuscript in preparation] - Framework for patient registries for rare neurogenetic diseases.....	28

9.3 Scientific publication [manuscript in preparation] - Genotypes leading to a cognitive presentation with long-term sparing of central and peripheral motor function in metachromatic leukodystrophy.....	29
9.4 Contract – MLDi Joint Data Registry Agreement.....	29
9.5 Scientific publication [manuscript ready for submission] Pay for performance protocol	30
9.6 VT protocol	30
9.7 SOP treatment eligibility panel.....	30
9.8 SOP for Data Requests.....	30
9.9 Harmonized Nerve Conduction Studies protocol.....	30
9.10 Minimally preferred biosample collection	31
9.11 Scientific publication (manuscript in preparation) - Inventory of current practices regarding HSCT in metachromatic leukodystrophy in Europe and neighboring countries	31
9.11 Study protocol - Clinical outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in late-juvenile and adult metachromatic leukodystrophy – a retrospective multicenter registry-based study	31
9.12 Aanzet voor de ontologie voor MLDi	32
10. Vervolg.....	33
Referenties	34

1. Lekensamenvatting

Het MLD initiatief (MLDi) is een internationaal samenwerkingsverband en een patiëntenregister voor de ziekte metachromatische leukodystrofie (MLD). Het MLDi wil de zorg voor patiënten met MLD verbeteren. MLD is een erfelijke ziekte die zeer zeldzaam is. Patiënten worden gedurende hun leven steeds zieker en verliezen vaardigheden zoals kunnen lopen en denken. Vroeg in het ziektebeloop, kunnen patiënten behandeld worden. De standaardbehandeling is een stamceltransplantatie van gezonde donorbloedcellen die het ontbrekende enzym vervangen. Er is nu ook gentherapie genaamd Libmeldy™ die gebruikt kan worden bij patiënten met bepaalde vormen van MLD.

De patiëntenregistratie is gestart door Amsterdam UMC en inmiddels zijn 13 andere centra hierbij betrokken. Het MLDi is een belangrijke speler in het internationale onderzoek en de zorg voor MLD. Het initiatief werkt nauw samen met het European Reference Network on Rare Neurological Diseases (ERN-RND).

Het MLDi heeft zich de afgelopen jaren ontwikkeld van een nationaal onderzoeksregister naar een internationaal samenwerkingsverband en register dat gebruikt wordt bij onderzoek en besluitvorming. Ze dragen zo bij aan het verbeteren van de toegang en gepast gebruik van zeer dure en innovatieve therapieën in een uiterst zeldzame ziekte.

2. Samenvatting

The MLD initiative (MLDi, het MLD initiatief) heeft als doel het verbeteren van de zorg voor patiënten met metachromatische leukodystrofie (MLD) door middel van een onafhankelijke Europese patiëntenregistratie en een expert-samenwerkingsverband. Het MLDi biedt onder andere de mogelijkheid om langdurig onderzoek te doen naar behandelingen, natuurlijk ziektebeloop en genotype-fenotype correlaties.

MLD is een zeldzame erfelijke stapelingsziekte met een geschatte geboorteprevalentie van 1:40.000 geboortes. Een genetisch defect resulteert in het onvoldoende functioneren van het enzym arylsulfatase A. Hierdoor worden sulfatides niet goed afgebroken en hopen deze op in het lichaam. Met name het zenuwstelsel raakt hierdoor beschadigd. Mensen met MLD ontwikkelen, veelal op de kinderleeftijd, ernstige neurologische achteruitgang. Op basis van de leeftijd waarop verschijnselen ontstaan zijn verschillende subtypen van MLD te onderscheiden: laat-infantiele, vroeg-juvenile, laat-juvenile en adulte MLD. De snelheid van de achteruitgang verschilt, maar de ziekte is onbehandeld altijd fataal.

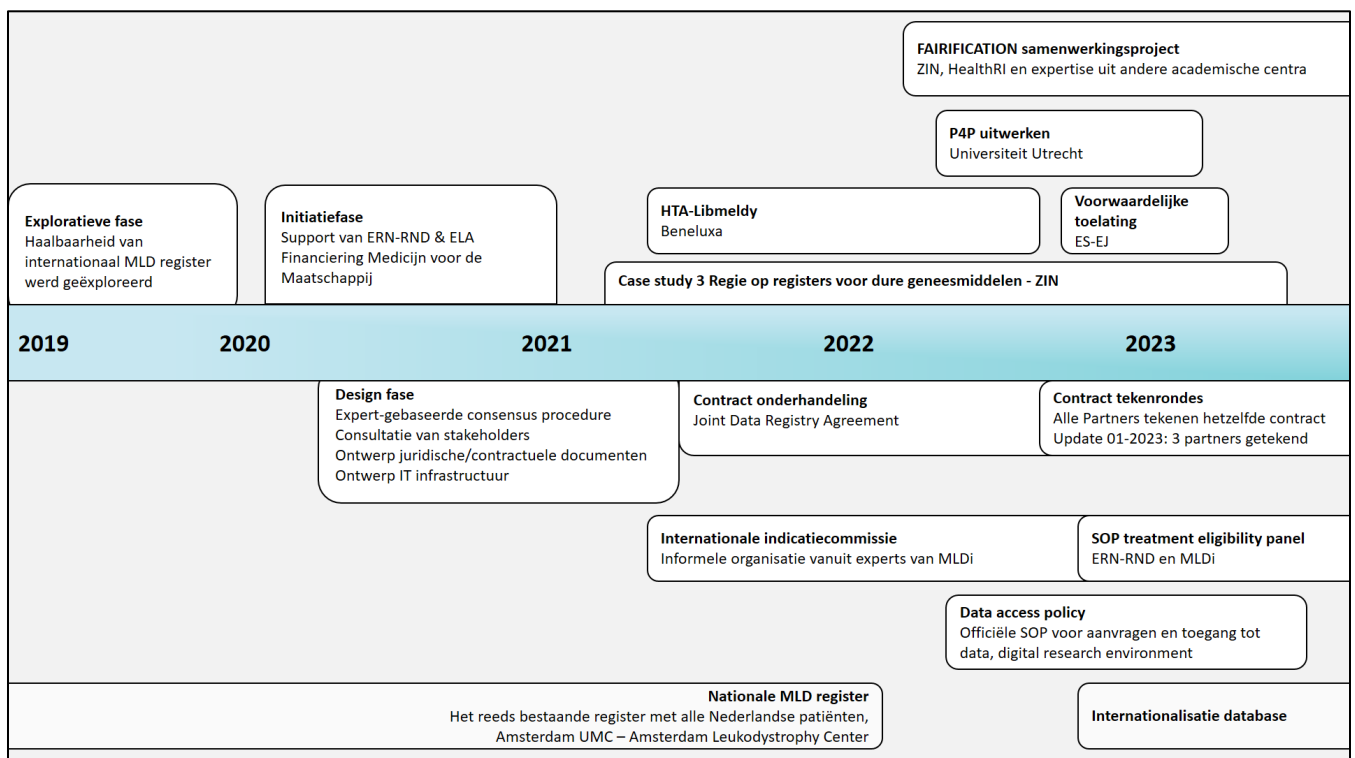
Pre- of vroeg-symptomatische patiënten kunnen behandeld worden. De standaardbehandeling is hematopoëtische stamceltransplantatie met gezonde donorstamcellen die het ontbrekende enzym substitueren. De gentherapie met de naam Libmeldy™ heeft december 2020 een marktvergunning voor de behandeling van laat-infantiele en vroeg-juvenile MLD gekregen van de European Medicines Agency (EMA). In Nederland heeft het Zorginstituut aan de minister geadviseerd om de behandeling te vergoeden voor pre-symptomatische patiënten, mits een prijsreductie (lijstprijs: € 2,875,000.00 per patiënt) wordt bereikt en pay-for-performance wordt toegepast. Voor vroeg-symptomatische patiënten wordt een voorwaardelijke toelating opgetuigd. Uiteindelijk is geen overeenstemming bereikt over de prijs en daarom heeft de minister besloten dat Libmeldy niet vergoed wordt in Nederland. Een andere behandeling, intrathecale enzymsuppletie (ERT), wordt nu onderzocht in een klinische trial. Behandelingen voor MLD zijn zeer dure en invasieve therapieën die uitsluitend gegeven worden aan MLD-patiënten binnen de medisch specialistische zorg.

De patiëntenregistratie is geïnitieerd door Amsterdam UMC en inmiddels zijn 13 centra betrokken. Het MLDi is een spil in het internationale MLD veld op het gebied van onderzoek en zorg. Het initiatief is inmiddels zeer bekend in Europa en een deel van de USA. Er wordt nauw samengewerkt met het European Reference Network on Rare Neurological Diseases (ERN-RND). De eindpunten en data-elementen voor het register zijn vastgesteld middels Delphi consensusprocedure met 14 MLD-experts van diverse internationale centra. Een contract regelt gezamenlijke verantwoordelijkheid voor de data en de mogelijkheid van snelle data-uitwisseling tussen verschillende internationale centra. Data uit het MLDi hebben bijgedragen aan het HTA-proces van Libmeldy, en het register zal de infrastructuur vormen voor de implementatie van de pay-for-performance en de voorwaardelijke toelating. Het post-marketing register van Libmeldy is op één lijn gebracht met het MLDi register en interoperabiliteit wordt bewerkstelligd. Vier werkgroepen binnen het MLDi gericht op hielprikscreening, fenotype voorspellen en biomarkers, uitkomstmatenvalidatie en stamceltransplantatie voeren projecten uit. Het MLDi organiseert internationale paneldiscussies om een zorgvuldig advies te formuleren voor de behandelindicatie van individuele patiënten. Op basis van de opgedane kennis wordt in een onderzoeksproject een raamwerk voor registers voor andere zeldzame neurogenetische ziekten ontwikkeld.

Het MLDi heeft zich in de afgelopen twee jaar ontwikkeld van een nationaal onderzoeksregister van het expertisecentrum naar een internationaal samenwerkingsverband en register dat gebruikt wordt bij onderzoek en besluitvorming en daarmee bijdraagt aan toegang en gepast gebruik van zeer dure en innovatieve therapieën in een uiterst zeldzame ziekte.

3. Introductie

Bij de start van de casestudie is het MLDi net opgestart als internationaal register (**Figuur 1**) en samenwerkingsverband voor MLD. Gedurende de looptijd van de casestudie passeren meerdere uitdagingen, mijlpalen en leerervaringen die passen bij de opstartfase van een internationaal ziekteregister voor een zeer zeldzame aandoening waarvoor een gentherapie op de markt kwam. In deze eindrapportage worden de belangrijkste resultaten en ervaringen besproken.



4. Context

Het MLD initiatief (MLDi) richt zich op een zeer zeldzame ziekte: metachromatische leukodystrofie (MLD). Dit is een erfelijke stofwisselingsziekte die het zenuwstelsel aantast. De gegevens over deze ziekte worden vastgelegd door het MLDi, onderdeel van Medicijn voor de Maatschappij (www.medicijnvoordemaatschappij.nl).⁽¹⁾ MLDi is verbonden aan het Amsterdam Leukodystrofie Centrum te Amsterdam UMC, het expertisecentrum voor MLD in Nederland. Een belangrijk element in deze casestudie is internationale samenwerking wat noodzakelijk is bij een zeer zeldzame aandoening en de komst van een innovatieve en dure gentherapie.

Het ALC is een lid van het Europese referentienetwerk voor zeldzame neurologische aandoeningen (ERN-RND) en hier nauw betrokken bij diverse projecten zoals de leukodystrofie werkgroep en de MLD richtlijn. Medicijn voor de Maatschappij en ALC werken nauw samen op verschillende gebieden, zoals MLDi, het toelatingstraject van Libmeldy en de registratie van Guanabenz voor Vanishing White Matter. Het MLDi werkt nauw samen met het ERN-RND en heeft een aantal gezamenlijke projecten.

5. Gerelateerde projecten

Medicijn voor de Maatschappij is een academisch platform in Amsterdam UMC voor duurzame en betaalbare beschikbaarheid van medicijnen voor zeldzame ziekten. We zijn een kennisplatform en we voeren projecten uit om specifieke medicijnen voor patiënten langdurig beschikbaar te maken. Ook doen we onderzoek naar de wetten en regels over medicijnen voor zeldzame ziekten.

Patiënten hebben een veilige en effectieve behandeling nodig, ook als het een zeldzame ziekte betreft. Dat kan alleen als medicijnen voor zeldzame ziekten beschikbaar zijn én tegen een maatschappelijk aanvaardbare prijs geleverd kunnen worden. Om dat te realiseren, is het van belang dat alle betrokkenen (artsen, apothekers, farmaceutische bedrijven, patiënten e.a.) de handen ineenslaan. Medicijn voor de Maatschappij wil dat bevorderen. Ons doel: medicijnen voor zeldzame ziekten beschikbaar en betaalbaar houden door kennis te delen, onderzoek te doen en projecten te realiseren.

Bij medicijnen voor zeldzame ziekten doen zich regelmatig beschikbaarheidsproblemen voor. Soms heeft dat te maken met onduidelijkheid over de effectiviteit. Vaak spelen de kosten een doorslaggevende rol: de ontwikkelkosten zijn te hoog of de marktprijs is te hoog. Medicijn voor de maatschappij wil de achterliggende mechanismen onderzoeken en een platform bieden voor het denken over en werken aan (blijvende) oplossingen, zodat patiënten met een zeldzame ziekte beter en sneller geholpen kunnen worden.⁽¹⁾

6. Oorspronkelijke opdracht [kopie uit rapportage juni 2022]

In samenspraak met het Zorginstituut en de casestudie is een werkplan opgesteld waarbij de volgende doelstellingen zijn vastgesteld:

Algemeen: Een protocol ontwikkelen om zeldzame ziektere REGISTRATIES geschikt te maken voor het monitoren van (kosten)effectiviteit van dure geneesmiddelen tenminste ten behoeve van (cyclisch) pakketbeheer en gepast gebruik. Dit protocol wordt onder andere opgesteld met behulp van opgedane praktijkervaring binnen het MLDi, zoals in de context van het beoordelingstraject van de nieuwe gentherapie voor MLD en de samenwerking met de internationale expertisecentra. Ervaringen met de praktische toepassing worden zowel gebruikt voor het ontwikkelen van een generiek toepasbaar protocol als voor het toepassen van het protocol op MLDi.

Inhoud: De 'procedure gegevensset (D4)' gebruiken en testen door de - in een internationale consensusprocedure - vastgestelde gegevensset voor MLDi te vergelijken met D4 en te toetsen op toepasbaarheid voor (cyclisch) pakketbeheer en gepast gebruik. De gegevensset zal de basis zijn voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag van de casestudie, waarbij de huidige pakketvragen uit het beoordelingstraject van Libmeldy een belangrijk uitgangspunt zijn voor het opstellen van deze onderzoeksvraag.

Data/IT: Afspraken maken over en implementeren van (internationale) informatiestandaarden en uitgangspunten ICT systemen, zowel generiek als toegepast op MLDi. Daarnaast het vastleggen van het proces om hiertoe te komen ter bevordering van het hergebruik bij andere registraties.

Governance en financiering: Randvoorwaarden ontwikkelen voor de governance en financiering van registraties met dure geneesmiddelen. In het bijzonder is er aandacht voor de governance rondom de data uitwisseling tussen MLDi en het Zorginstituut en internationale data uitwisseling. Daarnaast zal onderzocht worden wat het effect is voor MLDi van de implementatie van de landelijke governance- en financieringsstructuur van ROR DGM en kwaliteitsregistraties.

7. Herijkt doel [kopie uit rapportage juni 2022]

Register laten landen in governance voor internationale aanpak registers met een duurzame en structurele financiering.

8. Resultaten, leerervaringen en aanbevelingen

8.1. Highlights

- MLDi bereikt internationale consensus over cruciale uitkomstmaten.
- Ruim twintig artsen uit 13 centra en 10 landen zijn aangesloten bij het MLDi. Alle gekwalificeerde centra voor het geven van gentherapie in Europa zijn aangesloten.
- MLDi speelt rol bij de HTA beoordeling van Libmeldy en bij de implementatie van de pay-for-performance afspraken bij pre-symptomatische en de voorwaardelijke toelating voor de vroeg-symptomatische patiënten.
- In samenwerking met het ERN-RND en het Clinical Patient Management System (CPMS) is een officiële internationale indicatiecommissie voor huidige en toekomstige therapieën (stamceltransplantatie, gentherapie, enzymvervangings therapie) om gepast gebruik in Europa te bevorderen.
- MLDi werkt aan internationale harmonisatie van de zorg en onderzoek, bijvoorbeeld in het kader van de hielprikscreening die in sommige Europese landen actief is.
- MLDi genereert de eerste wetenschappelijke inzichten op het gebied van genotype-fenotype correlaties en stamceltransplantatie.
- MLDi sluit contract waarbij Partners gezamenlijk verantwoordelijk (Joint Controllers) zijn en waarbij data-uitwisseling mogelijk is.
- MLDi maakt data toegankelijk voor onderzoekers, bedrijven en (semi)overheid binnen en buiten de EU.
- MLDi ontwerpt wetenschappelijk raamwerk voor registers voor zeldzame aandoeningen.

8.2. Inhoud

8.2.1. MLDi bereikt internationale consensus over cruciale uitkomstmaten

De gegevensset voor het MLDi register is vastgesteld door middel van een internationale gemodificeerde Delphi procedure met internationale experts op het gebied van MLD. Daarnaast hebben diverse stakeholders input geleverd, waaronder patiënten en patiëntvertegenwoordigers, regulators en HTA-experts. De procedure en de uiteindelijke gegevensset is gepubliceerd en is vrij toegankelijk. (2)

Leerervaringen en aanbevelingen

- In zeldzame aandoeningen waar richtlijnen of andere hoogwaardige evidence nog niet beschikbaar zijn, spelen meningen van (internationale) experts (expert opinions) een belangrijke rol. Een consensus-gebaseerde procedure met internationale experts is een goede manier om zorgvuldig de gegevensset vast te stellen.
- Multi-stakeholder betrokkenheid is belangrijk om input te krijgen vanuit een ander oogpunt dan 'dokter/onderzoeker.'

- Het is aan te bevelen om in een vroeg stadium van het opzetten van een register input van HTA en regulators te vragen.
- Het betrekken van regulators/HTA experts kan ingewikkeld zijn voor academische dokters/onderzoekers.
 - Contact leggen: Voor ons als casestudie en als project van Medicijn voor de Maatschappij was contact krijgen met bijvoorbeeld het CBG, EMA en ZIN adviseurs goed te doen. In het algemeen wijzen dergelijke organisaties snel naar officiële tijdrovende en soms dure adviesprocedures in plaats van laagdrempelig advies.
 - Contact leggen met verschillende stakeholders al voor het vastleggen van eindpunten, bijvoorbeeld de Delphi procedure, is aan te bevelen.
 - Inhoud advies: Het gekregen advies lijkt snel in algemeenheden te vervallen. Behalve het advies om een kwaliteit-van-leven vragenlijst toe te voegen aan het register hebben we geen concrete adviezen gekregen. Vermoedelijk speelt hierin mee dat een goudstandaard of kraakheldere richtlijn voor het gebruik van zeldzame ziekterejesters bij HTA of regulatoire besluitvorming ontbreken. Dit benadrukt het belang van een programma als RORDGM.
- Een consensus-gebaseerde procedure waarbij veel potentiële gegevens worden overwogen is tijdrovend. Onze procedure heeft in totaal een jaar tijd gekost.
- In plaats van een (modified) Delphi procedure is een real-time Delphi procedure een eenvoudiger en efficiëntere methode. In onze onderzoeksgroep hebben we dit recent toegepast bij het Vanishing White Matter register.

8.2.2.MLDi speelt rol bij beoordeling en toegang Libmeldy

- HTA proces door BeneluxA initiatief
 - Experts van het MLDi werden geconsulteerd tijdens het beoordelingsproces door Beneluxa. Toen duidelijk werd dat er op basis van het aangedragen bewijs in het dossier een aantal open vragen waren, werd in gesprekken met Beneluxa en Orchard Therapeutics geëxploreerd of data uit het register zouden kunnen helpen bij het beantwoorden van deze vragen. Vanuit het MLDi is het verzoek gestuurd naar de Beneluxa beoordelingsgroep om een specifieke vraag met dataverzoek naar het MLDi te sturen. Hierop kwam geen reactie. Orchard Therapeutics zocht wel contact met MLDi en diende een dataverzoek in. Na het overeenkomen van een Data Sharing Agreement werd geanonimiseerde data gedeeld met Orchard Therapeutics. Orchard Therapeutics heeft de data geanalyseerd en in het dossier geïmplementeerd.
- Post-marketing evaluatie
 - Ten tijden van de markttoelating van Libmeldy, was het MLDi net in oprichting. Dit betekent dat het MLDi register op het moment van marktautorisatie nog geen gevestigd EMA-gekwificeerd register met een grote internationale dataverzameling was. Dit was een suboptimale uitgangssituatie om de post-marketing evaluatie van Libmeldy te kunnen faciliteren. Om deze reden hebben we middels uitgebreide overleggen met Orchard Therapeutics hun langetermijnfollow-upstudie van Libmeldy (LongTERM registry) zowel inhoudelijk (welke data elementen) als technisch (database-structuur) zoveel mogelijk op één lijn gebracht. Data van genterapie behandelde patiënten zal primair worden ingevoerd in de LongTERM database en vervolgens gedeeld worden met het MLDi register. Op het interoperabiliteit-vraagstuk wordt in [8.4.5](#) ingegaan. Voor de primaire invoer in Orchard's LongTERM database is gekozen omdat de farmacovigilantie gegevens niet in het MLDi register worden verzameld en in het geval van SAE/SUSAR een meldingsverplichting naar de EMA geldt. In [8.2.3](#) wordt verder ingegaan op de EMA kwalificatieprocedure.
- Pay-for-performance

- Het advies van het Zorginstituut aan de Minister is om Libmeldy voor presymptomatische laat-infantiele en vroeg-juvenile patiënten op te nemen in het pakket voor verzekerde zorg. Een voorwaarde is dat een pay-for-performance-regeling wordt geïmplementeerd. De Universiteit Utrecht heeft samen met Zorginstituut Nederland en het MLDi een model ontwikkeld. Een samenvatting van het manuscript hierover is toegevoegd in de [eindproducten](#). De dataverzameling die nodig is voor het monitoren van de uitkomsten zal via het MLDi register lopen.
- Voorwaardelijk toelatingstraject
 - Voor vroeg-symptomatische patiënten geldt een voorwaardelijke toelating (VT) voor Libmeldy. Het protocol voor de VT is gebaseerd op het MLDi register en ook de uitvoering en dataverzameling zal via het MLDi register geschieden. Daarnaast vormen de internationale experts aangesloten bij het MLDi de indicatiecommissie. Meer over de indicatiecommissie is te vinden in [8.2.5](#).
- Aansluiting bij toekomstige Europese geneesmiddelbeoordeling
 - In de nabije toekomst zullen ATMPs Europees beoordeeld worden. Aansluiting van registers bij deze herziening is belangrijk. Het MLDi is al een internationaal register en samenwerkingsverband en heeft daarmee een goede uitgangspunt om in de toekomst te kunnen aansluiten bij ATMP beoordelingen op Europees niveau.

Leerervaringen en aanbevelingen

- Het gebruik van real-world data uit een patiëntenregister bij HTA vereist een duidelijke procedurele aanpak: wie (Sponsor/indieners of Zorginstituut/Beneluxa) stelt de onderzoeksvraag, wie vraagt de data aan, met wie wordt een data-uitwisselingsovereenkomst opgesteld, wie ontvangt de data en doet de analyse en wie controleert de kwaliteit van het register en (doorgaans ongepubliceerde) data. Bij nieuwe resultaten is het de vraag of de resultaten geïmplementeerd worden in het dossier van de Sponsor of los geleverd worden aan de beoordelaar. Het is wenselijk als het Zorginstituut tot een procedure komt hoe deze interactie eruit moet zien.
- Om als bestaand register te dienen als post-marketing register is tijdige oprichting, dat wil zeggen een paar jaar voor het op de markt komen van nieuwe therapieën, aan te raden. Om de kans te vergroten om als register als officieel post-marketing register te worden aangewezen kan een EMA kwalificatieprocedure gedaan worden.
- Een bestaand register kan dienen als de infrastructuur voor de studie en dataverzameling in het kader van een VT-traject of een managed entry agreement middels een pay-for-performance-regeling.

8.2.3.EMA kwalificatieprocedure

Enkele patiëntenregisters hebben recent succesvol de EMA kwalificatieprocedure (3) doorlopen voor nieuwe methodologieën. (4) Een gekwalificeerd register heeft een predicaat om hoge kwaliteit “real-world data” bij te dragen bij onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen en te dienen als post-marketingregistratie voor producten die op de markt komen voor de aandoening. De kwalificatieprocedure voor nieuwe methodologieën is een uitgebreide en kostbare procedure (reguliere tarief: €89,000.00) Als academische organisatie hebben we een tariefreductie aangevraagd en gekregen van de Committee for Medicinal Products for Human Use op 28 Januari 2021. We hebben een draft dossier voor de kwalificatieprocedure opgesteld. Uiteindelijk hebben we besloten om de submittie uit te stellen tot het register langer bestaat en meer internationale data bevat. Dan is het pas mogelijk om de benodigde data-kwaliteit en internationale centrum-specifieke monitoring toe te passen.

Leerervaringen en aanbevelingen

- Het is niet haalbaar om de EMA kwalificatieprocedure succesvol te doorlopen vlak na de oprichting van een internationaal register. Om te voldoen aan de eisen die gesteld worden aan registers is het naar onze ervaring nodig om enkele jaren een lopend register te hebben.
- In vroege stadia de richtlijnen van de EMA meenemen (5) in het ontwerp en de oprichting van het register is wél aan te raden. Daarnaast kan het helpen om te leren van reeds gekwalificeerde registers, op dit moment (2023) Enroll-HD en European Cystic Fibrosis Society Patient Registry.

8.2.4.REQUEST tool

In samenwerking met het Zorginstituut is de kwaliteit en bruikbaarheid van het register beoordeeld met behulp van de REQUEST tool. (6) In het algemeen werd het MLDi register positief beoordeeld. Een aantal aandachtspunten zijn meegegeven, waaronder het belang van transparantie en consistentie in de publieke documentatie op de website. De REQUEST tool bleek een bruikbaar instrument om gestructureerd alle aspecten van een register te evalueren.

Leerervaringen en aanbevelingen

- De REQUEST tool is een bruikbaar instrument om alle aspecten van een register te evalueren.
- De REQUEST tool zou verbeterd kunnen worden door duidelijke richtlijnen/eisen te stellen aan wat op elk onderdeel noodzakelijk is.

8.2.5.Bijdragen aan internationale veld

- Indicatiecommissie
 - In samenwerking met het ERN-RND en het Clinical Patient Management System (CPMS) heeft het MLDi een gestandaardiseerd proces voor panel discussies over de therapie-indicatie voor individuele MLD-patiënten.(7) Een behandeling met stamceltransplantatie of genterapie is alleen zinvol in vroege ziektestadia, voordat te veel schade is opgetreden. Soms is het besluit over welke patiënt wel of niet baat zal hebben bij therapie ingewikkeld, dan is overleg in de internationale indicatiecommissie aan te raden. Deze commissie heeft ook een officiële rol in het protocol voor de VT van Libmeldy in Nederland. De SOP is toegevoegd in [Eindproducten](#).
- Hielprikscreening
 - In verschillende landen worden hielprikscreeningpilots uitgerold voor MLD. In Duitsland en Italië is de eerste pilot begonnen.
 - Het identificeren van MLD-patiënten middels een hielprikscreening is mogelijk. Over de klinische work-up en het behandelbesluit bestaat nog veel onzekerheid.
 - De uitdaging is dat voor de vroege-onset patiënten (laat-infantiel en vroeg-juveniel) genterapie beschikbaar is. Voor late-onset MLD, daarentegen, nog niet.
 - Deze late-onset patiënten zullen vaak de eerste decade(s) van hun leven geen klachten hebben.
 - De beschikbare behandeling voor late-onset is allogene stamceltransplantatie, een invasieve behandeling met veel bijwerkingen en mogelijk inferieure effectiviteit ten opzichte van genterapie. Het is nog niet duidelijk hoe patiënten vervolgd moeten worden en hoe het juiste moment voor de behandeling bepaald moet worden.
 - Daarnaast is op basis van genotype bepalen wat voor fenotype (en leeftijd van begin ziekte) een patiënt zal ontwikkelen niet altijd duidelijk.

- Vanuit de sponsor van de gentherapie worden veel inspanningen geleverd om de internationale invoering van hielprikscreening te versnellen omdat presymptomatische diagnostiek het aantal patiënten dat geschikt is voor gentherapie zal vergroten.
- Het is dus urgent dat artsen en patiënten de handen ineensluiten en werken aan een eenduidig beleid rondom follow-up en behandelbesluit.
- Het MLDi heeft met alle aangesloten artsen besloten dat patiënten die geïdentificeerd worden middels de hielprikscreening besproken worden conform de standaard operating procedure voor 'treatment eligibility panel' discussies, zoals toegevoegd in [Eindproducten](#).⁽⁸⁾ Daarnaast is het cruciaal dat snel inzicht wordt verkregen in alle lopende wereldwijde initiatieven rondom hielprikscreening in MLD. Het beslisalgorithme moet geharmoniseerd en geoptimaliseerd worden. Meer onderzoek naar het kunnen voorspellen van fenotype en verhelderen van genotype-fenotype correlaties is hard nodig. Een werkgroep binnen het MLDi is opgericht om zich te buigen over deze kwesties.
- Harmonisatie en optimalisatie van zorg
 - Perifere neuropathie is een belangrijk verschijnsel met veel morbiditeit in MLD. Het meten van de aanwezigheid en ernst van perifere neuropathie gaat via neurofysiologische testen die de zenuwgeleidingstijd meten. Uit internationaal onderzoek is gebleken dat metingen in verschillende centra slecht met elkaar te vergelijken zijn door heterogeniteit in protocollen die worden gebruikt. Binnen het MLDi hebben we op basis van een internationale inventarisatie een geharmoniseerd protocol ontwikkeld. Het advies is dat centra minimaal dit protocol aanhouden om internationale vergelijking mogelijk te maken. Meer informatie is te vinden in [eindproducten](#).
 - Biomarkeronderzoek met biologische samples is nodig om ziekteprogressie beter te kunnen meten en voorspellen. Biologische monsters, waaronder bloed, urine en liquor, van MLD-patiënten worden regelmatig verzameld en opgeslagen in lokale biobanken. Om de monsters geschikt te maken voor toekomstig biomarkeronderzoek, is een voorkeurslijst met bijbehorende condities en interessante biomarkers gemaakt ([Eindproducten](#)). De Partners van MLDi worden aangemoedigd om deze biologische monsters ten minste jaarlijks te verzamelen en op te slaan voor patiënten met MLD.
 - Een inventarisatie van de huidige praktijken rondom transplantatiezorg voor MLD-patiënten in Europa is verricht. Klinische richtlijnen voor MLD met duidelijke geschiktheidscriteria zijn nog niet beschikbaar. De huidige klinische praktijk berust daarom grotendeels op de beperkt beschikbare literatuur en opinies van experts. Zowel het European Reference Network for Rare Neurological Disorders (ERN-RND als het MLDi faciliteren internationale expertdiscussies waarbij op consensus gebaseerde individuele behandeladviezen worden gegeven ([Eindproducten](#)). Het is bekend dat bepaalde landen, ook binnen Europa, in deze initiatieven ondervertegenwoordigd zijn. Dit kan leiden tot ongelijke toegang tot kennis, zorg en expertise, met name bij een snel veranderend veld van zeldzame ziekten zoals MLD. In deze studie onderzochten we de huidige praktijken rond HSCT bij MLD in verschillende landen. We willen daarmee bijdragen aan het optimaliseren en harmoniseren van de (grensoverschrijdende) zorg voor MLD-patiënten. Een samenvatting van het manuscript is toegevoegd aan [Eindproducten](#).
 - Om de uitkomsten van allogene stamceltransplantatie bij laat-juvenile en adulte patiënten te onderzoeken wordt een internationaal MLDi register-gebaseerd retrospectief onderzoek uitgevoerd. Meer informatie is te vinden in [Eindproducten](#).

Leerervaringen en aanbevelingen

- Het MLDi is méér dan ‘alleen’ een database. Zeker bij een zeldzame ziekte, kan een internationaal register en samenwerkingsverband, een cruciale rol spelen bij het verbeteren van de internationale zorg voor MLD patiënten.
- Nauwe samenwerking met de Europese Referentienetwerken helpt bij het inbedden van een register in Europese ontwikkelingen. Daarnaast hebben de Europese referentienetwerken al veel werk verricht op het gebied van het bereiken van alle landen in Europa, hier kan een register goed gebruik van maken.
- Als verenigd expertisesamenwerkingsverband optreden helpt bij het innemen van een positie bij snelle ontwikkelingen in een zeldzaam ziekteveld, bijvoorbeeld de introductie van een nieuwe behandeling en hielprikscreening.

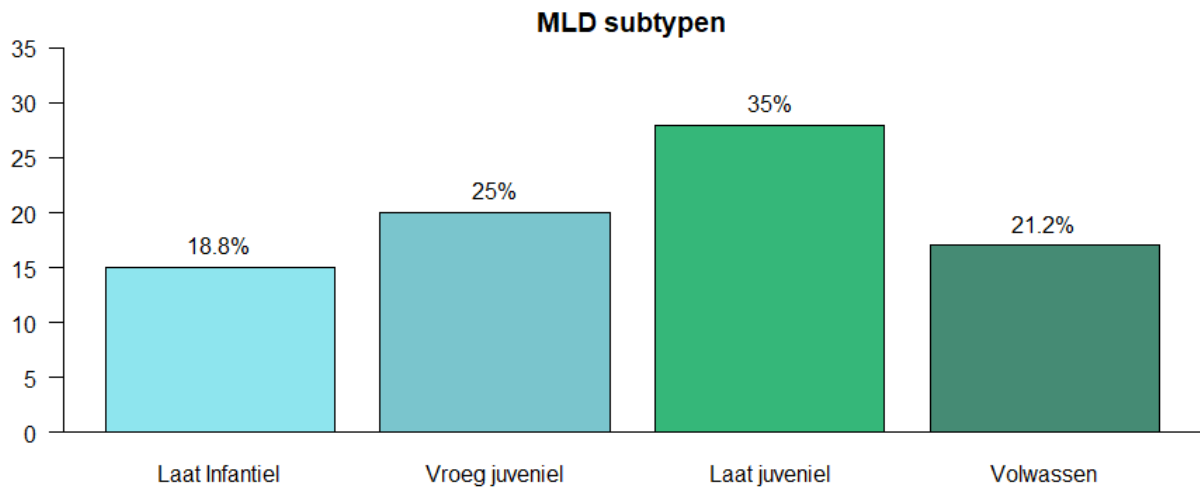
8.2.6 Kerncijfers dataset

- **Demografie**

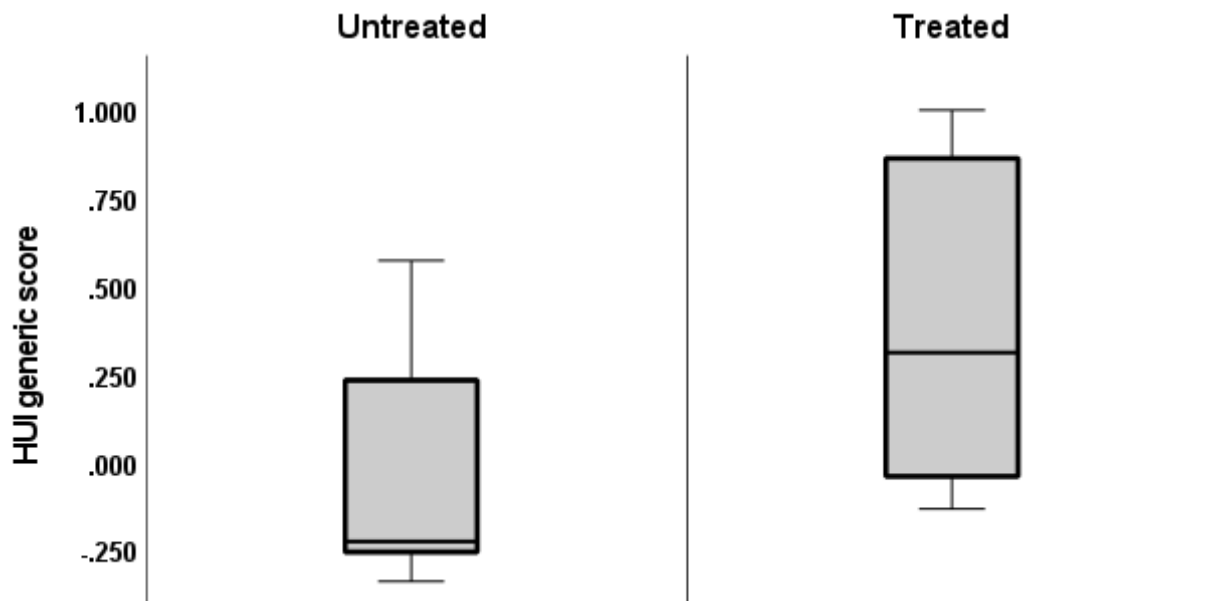
In totaal zijn 80 patiënten geïnccludeerd in het register, waarvan op dit moment 46.3% in leven is. Het grootste deel (87%) van alle patiënten is momenteel afkomstig uit Nederland. Er is een vrijwel gelijke man-vrouw verdeling onder de geïnccludeerde patiënten (respectievelijk 47.5% vs 52.5%). Van de patiënten of families van patiënten die nog in leven zijn participeert een aanzienlijk deel (94%) actief in het invullen van vragenlijsten.
- **Ziektebeloop**
 - Alle MLD subtypen zijn vertegenwoordigd in de dataset, zoals is weergegeven in **figuur 2**. Patiënten werden op een mediane leeftijd van 7 jaar gediagnostiseerd met MLD, waarbij de jongste leeftijd van diagnose op 5 maanden en de oudste leeftijd van diagnose op 41 jaar plaatsvond. Hierbij dient te worden aangemerkt dat in Nederland de vroege vormen, met name laat-infantiele MLD, relatief zeldzaam zijn in vergelijking met andere landen. In andere Europese landen is de laat-infantiele vorm juist de meest frequente vorm van MLD.
 - De mediane leeftijd van de eerste symptomen was op 6 jaar, met een spreiding van 1 – 35 jaar. Er waren 12 patiënten (15%) pre-symptomatisch ten tijden van de diagnose. Bij alle andere patiënten begonnen de eerste symptomen voordat de diagnose MLD werd gesteld. Hier zat een mediane tijd van 1.8 jaar tussen (IQR 10.8 maanden – 9.6 jaar).
 - Van de 42 overleden patiënten is 80.5% overleden als gevolg van progressie van de ziekte MLD. Patiënten overleden gemiddelde op de leeftijd van 15.4 jaar, (SD 10.0) waarvan de jongste patiënt 3 jaar oud was en de oudste patiënt 43 jaar werd.
 - Rolstoelafhankelijkheid (GMFC-MLD \geq 3) van de patiënten ontstond vanaf de mediane leeftijd van 7.4 jaar (IQR 2.5-10.6).
 - Meer dan de helft (56%) van alle 80 patiënten in het register heeft permanente sondevoeding, waarbij dit voor 25% al nodig was op een leeftijd jonger dan 5 jaar (mediane leeftijd 7.4, IQR 5.3-12.4).
 - De mediane Health Utilities Index (HUI) generic score heeft een waarde 0.134 (IQR - 0.237 – 0.448) in het hele registercohort. Bij de behandelde en onbehandelde patiënten is dit respectievelijk 0.311 (IQR -0.057-0.931) en -0.226 (IQR -0.256 – 0.241) (**figuur 3**).
- **Gemiddelde follow-up/ziekteduur**

Figuur 4 geeft de follow-up duur van de gegevens in de MLDi database weer. De mediane tijd vanaf de geboorte tot tijd van huidige follow-up of overlijden van de patiënt is 14.8 jaar (IQR 8.8-30.6). Voor de tijd vanaf diagnose is de mediane tijd 5.5 jaar (IQR 2.6-12.3). De mediane tijd vanaf het ontstaan van de eerste symptomen is 6.6 jaar (IQR 4.5-12.5).
- **Behandeling**

Van de 80 patiënten zijn er momenteel 28 (35%) behandeld, waarvan 26 met stamceltransplantatie en 2 met stamcelgebaseerde gentherapie. In **figuur 5** is weergegeven wanneer de patiënten een behandeling hebben ondergaan.

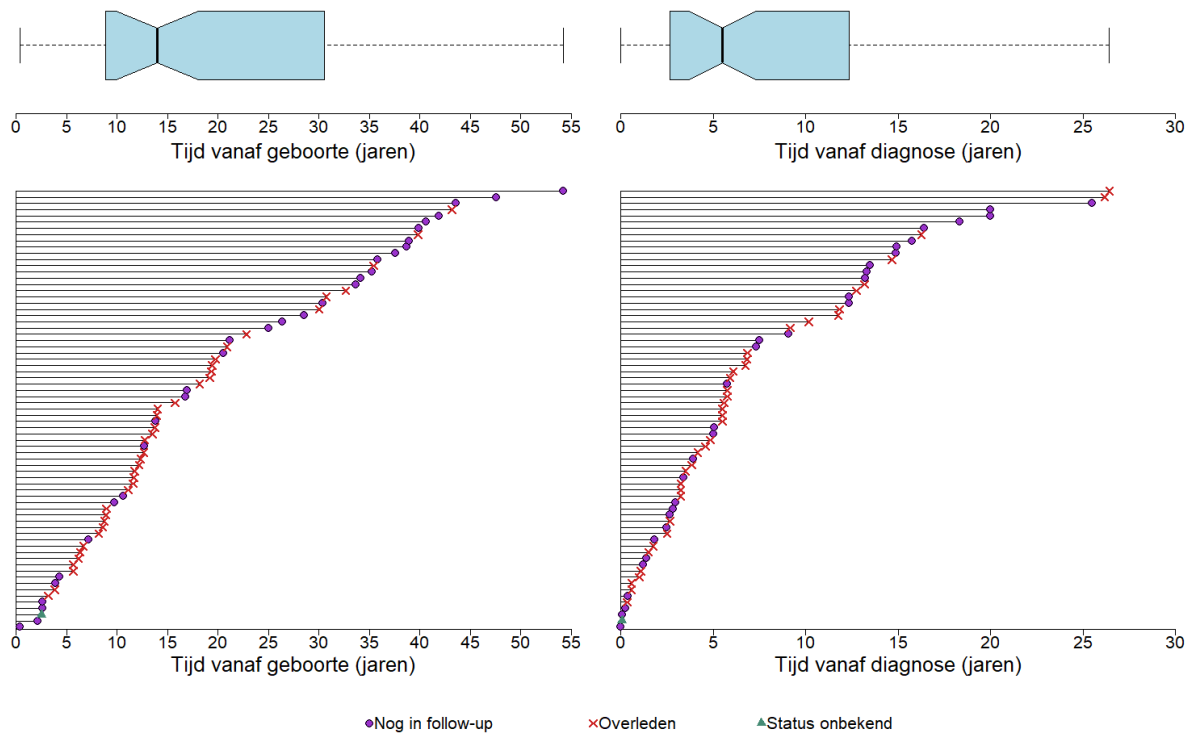


Figuur 2 MLD subtypen

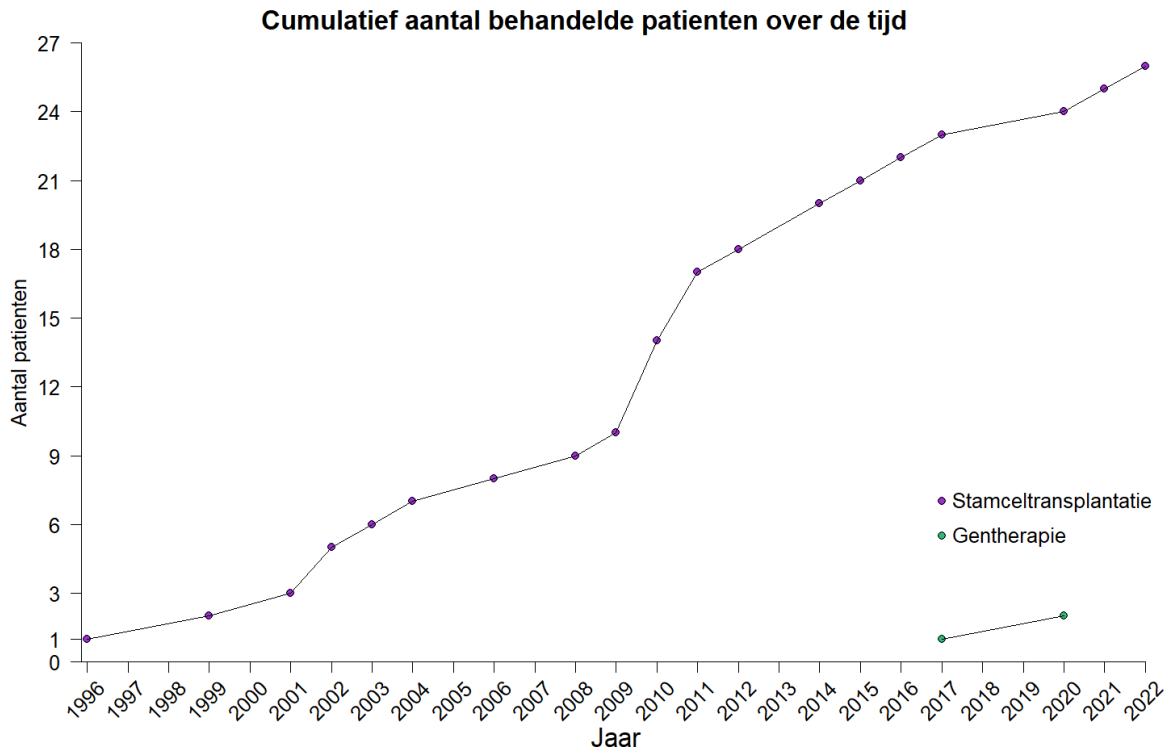


Figuur 3 Boxplot van HUI generic score

Follow-up duur verzamelde gegevens in het MLDi register



Figuur 4 Follow-up duur van de geïncludeerde patiënten. Bovenste rij: De boxplots waarin in de spreiding van de follow-up tijd van af geboorte en vanaf het moment van diagnose wordt weergegeven. Onderste rij: Follow-up tijd per patiënt.

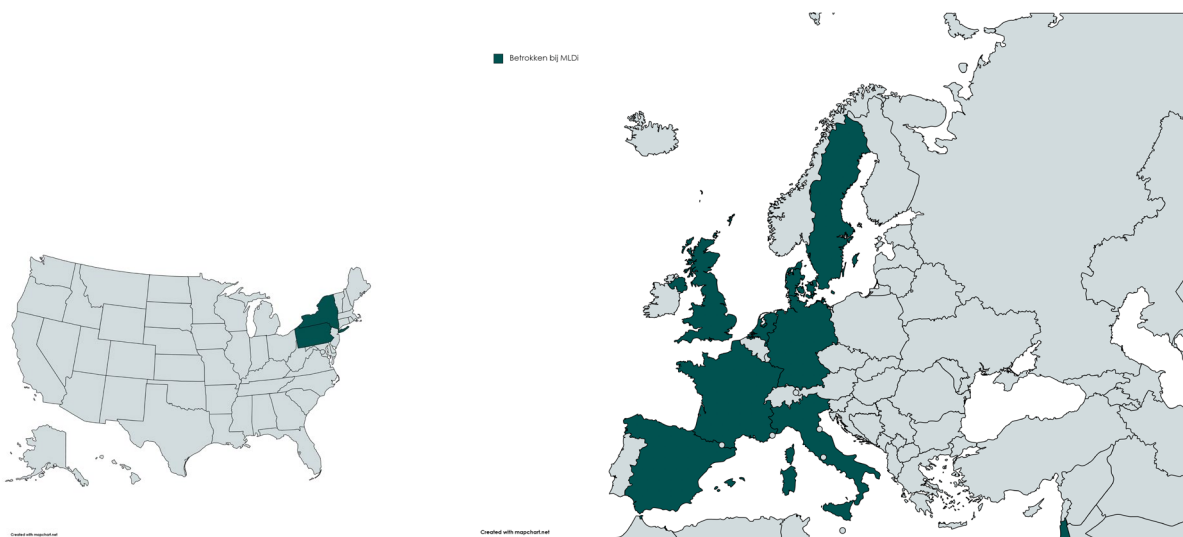


Figuur 5 Cumulatief aantal behandelde patiënten naar jaartal

8.3. Governance

8.3.1. MLDi als internationaal samenwerkingsverband met experts

- Op dit moment zijn 22 artsen uit 13 centra en 10 landen aangesloten bij het MLDi. Alle gekwalificeerde centra voor het geven van gentherapie zijn aangesloten.
- Het samenwerkingsverband vergaderd in elk geval elke twee maanden.
- Binnen het samenwerkingsverband is het belangrijk om betrokkenheid te houden. Met een grote groep drukke artsen is dat een uitdaging. Inmiddels hebben we een werkwijze die aansluit en betrokkenheid creëert.



Figuur 6 Geografische dekking van betrokkenheid bij MLDi.

Leerervaringen en aanbevelingen

- Om betrokkenheid te creëren en te behouden binnen het internationale samenwerkingsverband met experts helpt het om in de vergaderingen vooral aandacht te besteden aan onderwerpen die interessant gevonden worden, zoals klinisch onderzoek of casuïstiek. Op die manier kunnen de vergadering enthousiasmerend werken en weer urgentie creëren. In andere woorden, praten over langlopende contracten of governance doen we niet in de plenaire vergadering, hiervoor organiseren we eerder individuele mails of kleinere videobelafspraken per centrum.
- Tijdens vergaderingen worden zoveel mogelijk concrete acties afgesproken. Om te motiveren dat iedereen taken uitvoert wordt na en voor elke vergadering de actielijst gestuurd naar iedereen.
- Werkgroepen voor specifieke aandachtsgebieden helpen bij het organiseren van onderzoeksprojecten en aansluiten bij ieders interesses.

8.3.2.Contract

Om te functioneren als een internationaal multi-centrum patiëntenregister dat onderzoek kan bevorderen en bespoedigen moet een juridische basis voor het uitwisselen van data gerealiseerd worden. Bij het MLDi is gekozen voor een “Joint Data Registry Agreement” als contract ([zie ook 9.4](#)). Dit contract regelt de juridische en organisatorische aspecten van een centrale database waarbij gezondheidsgegevens door Partners worden ingevoerd en ook weer kunnen worden verstrekt aan Partners. In het document wordt beschreven waar de dataverzameling uit bestaat, wat de rol van partijen binnen de samenwerking is, wat de structuur van de organisatie is, de wijze waarop privacy wordt gewaarborgd en onder welke voorwaarden gegevens worden gedeeld. Dit document vermijdt de noodzaak van contracten bij elke gegevensinvoer en gegevensvrijgave. Voor gegevensoverdracht aan externe partijen (die partijen die geen toetredingsformulier hebben ondertekend) is nog steeds een overeenkomst voor gegevensoverdracht vereist (door de coördinator/processor namens de Partners die worden vertegenwoordigd door het bestuur).

In dit contract wordt een gedeelde data controllerschap (Joint Controllers volgens de GDPR definitie) geregeld waarbij alle Partners, in andere woorden de deelnemende centra, controle en zeggenschap houden over hun data. Op deze manier blijft de zeggenschap en verantwoordelijkheid voor de data dichtbij de patiënt, namelijk diens zorgverlener, geregeld. Een van de Partners beheert de database. Dit is Amsterdam UMC en wij treden dus namens de Partners op als gegevensverwerker, ook wel ‘processor’ (conform de GDPR definitie).

Toetreding tot het register vindt plaats door ondertekening van bijlage D (door de tekenbevoegde van de partner). De juridische afdeling van de Partner dient het document te beoordelen en te bepalen of toetreding tot het register in overeenstemming is met het interne beleid/de interne regels van de Partner. De vorm van het contract is dus zodanig dat centra een toetredingsformulier tekenen om een volledige Partner te worden. Deze vorm maakt het mogelijk dat in de loop van de tijd nieuwe centra kunnen worden toegevoegd aan het contract. Het is niet zo dat bij elke nieuwe Partner alle tot dan toe toegetreten Partners opnieuw moeten tekenen.

Het onderhandelen over het contract vergt veel tijd en inspanningen. Het is uitdagend om de verschillende centra over de streep te trekken. In combinatie met de lange doorlooptijden van alle juridische afdelingen van de centra neemt dit proces jaren in beslag. Met name het gedeelde controllerschap en twijfels rondom de GDPR werden als heikele punten in de onderhandelingen ervaren. Na ruim twee jaar zijn we met zes centra succesvol uit de onderhandelingen gekomen. Naar

verwachting zullen in de komende tijd ten minste drie extra centra volgen. Met één centrum buiten de EU zijn de onderhandelingen zonder succes gestaakt.

De MLDi database voldoet aan de GDPR. Een aantal Partners van het MLDi zijn echter niet lid van de Europese Unie en vallen buiten de reikwijdte van de GDPR. Om deze reden staat in het document dat de inhoud van de privacy-wetgeving gevolgd moet worden. Daarnaast moeten Partners zich ook houden aan lokale wetgeving.

Leerervaringen en aanbevelingen

- Een contract waarbij Partners gezamenlijk verantwoordelijk (Joint Controllers) zijn voor het register en de privacywaarborging heeft voor- en nadelen.
 - Voordelen zijn dat geen andere contracten noodzakelijk zijn voor gegevensinvoer of gegevensvrijgave tussen alle Partners. Daarnaast blijft de verantwoordelijkheid en zeggenschap over de gegevens dichtbij de patiënt geregeld, namelijk bij het lokale ziekenhuis. Daarnaast geldt hetzelfde contract voor alle Partners wat goed is voor de uniformiteit en consistentie. Tot slot, is door een gedeelde verantwoordelijkheid en eigenaarschap van de data, de continuïteit, de impact en toegankelijkheid van het register beter gewaarborgd.
 - Een nadeel is dat rekening moet worden gehouden met een tijdrovende onderhandelingsperiode (~2 jaar bij het MLDi). De gedeelde verantwoordelijkheid zorgt voor terughoudendheid bij ziekenhuizen. Het is gebruikelijker voor veel ziekenhuizen om data met bijbehorende verantwoordelijkheid via bijvoorbeeld een data transfer/sharing agreement over te dragen.
- Een contract waarbij gebruikt wordt gemaakt van een toetredingsformulier staat toe dat geleidelijk meer Partners kunnen aansluiten bij het project.
- De lange doorlooptijden bij juridische afdelingen in ziekenhuizen kunnen internationale samenwerkingen en data-uitwisselingsprojecten belemmeren.
- Alternatieve contract- en organisatievormen voor internationale registers bestaan. Een voorbeeld dat wij kennen:
 - Internationaal mono-center register waarbij één centrum optreedt als Controller en Processor. Wij hebben in ons centrum ervaring met deze structuur bij een andere zeer zeldzame ziekte: Vanishing White Matter. Bij het Vanishing White Matter register is geven patiënten/families van over de hele wereld informed consent aan Amsterdam UMC en delen patiënten medische gegevens met Amsterdam UMC. Juridisch is dit een eenvoudige constructie zonder ingewikkeld contract met meerdere centra. Daarnaast kan relatief snel en eenvoudig via patiëntenorganisaties en collega's gerekruteerd worden. Nadelen zijn dat het succes en de kwaliteit van de data berusten op de bereidwilligheid en motivatie van patiënten/families om mee te doen (incl. selectie bias) en hun medische informatie op te sturen. Daarnaast is een mogelijk nadeel dat één centrum de eigenaar is van de data. Dit kan mogelijk suboptimaal zijn voor de continuïteit van het register (stel dat de betrokken arts/onderzoeker stopt) en de impact (stel dat data niet gedeeld worden met andere onderzoekers).

8.3.3.Toegang tot data

Een van de kerndoelen van het MLDi is het faciliteren van data delen en hergebruiken. Organisatorische en juridische inbedding is hierbij cruciaal.

Ten eerste, zal toestemming gevraagd moeten worden voor het hergebruik en delen van data aan de patiënt of diens vertegenwoordiger. In de informatiebrief en toestemmingsformulier van het MLDi

vragen we apart toestemming voor data delen voor verschillende doelen (onderzoek, geneesmiddelontwikkeling, beleid en besluitvorming) en voor het delen met verschillende partijen (onderzoekers, geneesmiddelontwikkelaars/bedrijven, (semi-)overheidsinstanties) zowel binnen als buiten de EU.

Ten tweede, zijn contracten nodig voor data uitwisseling. Data-uitwisseling tussen Partners is geregeld in het bovengenoemde Joint Data Registry Agreement. Data-uitwisseling met andere partijen, waaronder andere academische centra/ziekenhuizen, geneesmiddelontwikkelaars en (semi-)overheidsinstanties vereist een apart data-uitwisselingscontract.

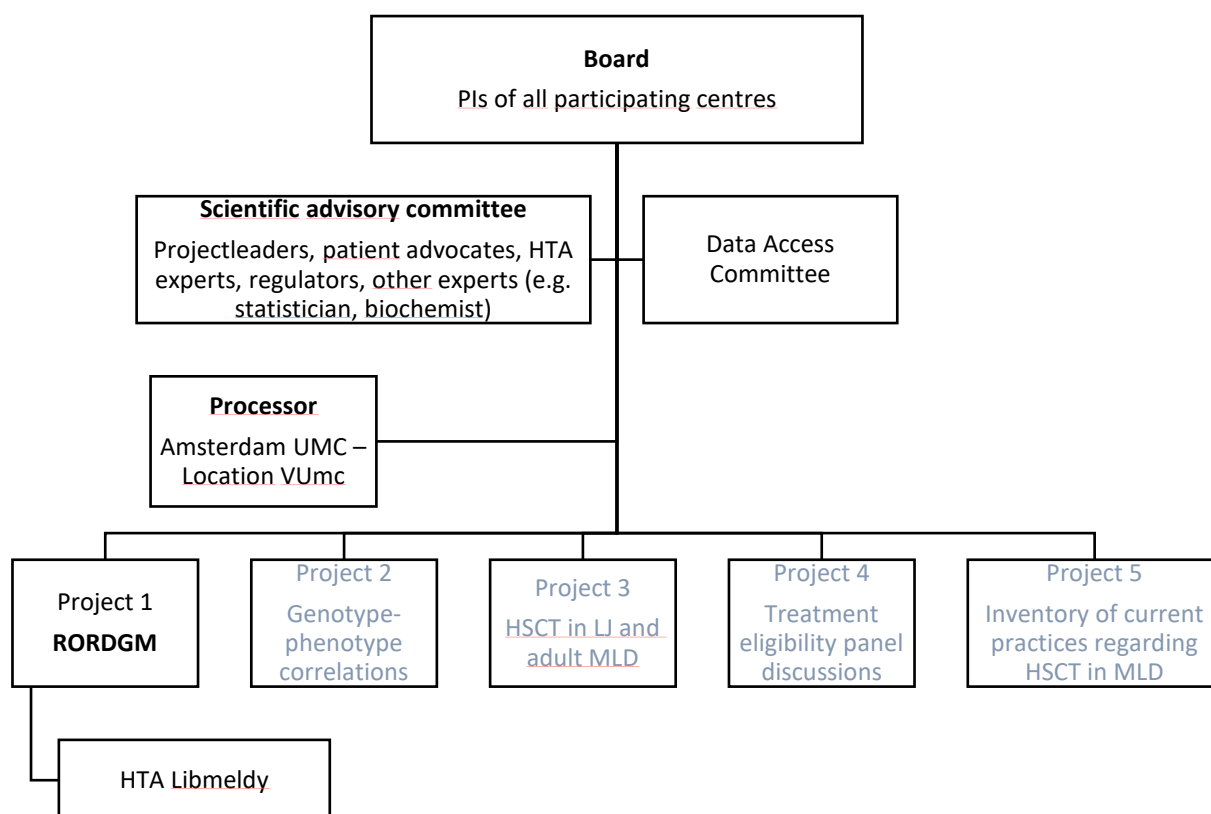
Ten derde, is een gestandaardiseerde beleidsvoering rondom het aanvragen van data en het verlenen van toegang tot data nodig. Bij het MLDi hebben we een data access policy ([Eindproducten 9.8](#)) die publiekelijk beschikbaar is via de website. Alle Partners (gerepresenteerd door de PI) die data bijdragen aan het register, nemen plaats in het bestuur dat besluit over het wel of niet inwilligen van het dataverzoek.

Leerervaringen en aanbevelingen

- Het is belangrijk dat expliciet apart toestemming wordt gevraagd aan deelnemers voor het delen van data met verschillende partijen (onderzoekers, geneesmiddelontwikkelaars/bedrijven, (semi-)overheidsinstanties) en zowel binnen als buiten de EU.
- Een voorbeeld van een data access policy staat op de website: [Data Access Policy - How can you use the data of the MLD registry \(mldinitiative.com\)](#)

8.3.4. Governance schema

Bij het MLDi hebben we gekozen voor een eenvoudige governance-structuur (**Figuur 7**). De Board wordt gevormd door de principal investigators van alle deelnemende centra. Daarnaast is er een adviescommissie die bestaat uit een multidisciplinair team. De data access committee brengt advies uit aan de Board en is een ad hoc gevormde commissie in het geval van een dataverzoek. Een gedetailleerdere beschrijving is beschikbaar in [9.4 Contract – Joint Data Registry Agreement](#).



Figuur 7 Governance model. *Nota bene: ten behoeve van de leesbaarheid van het figuur is slechts een deel van de projecten weergegeven.*

8.4. IT infrastructuur

8.4.1. Registratie aan de bron en geautomatiseerde data-invoer vanuit het EPD

In het eerste jaar van de casestudie is een uitgebreide inventarisatie gedaan voor de mogelijkheden van registratie aan de bron. In het geval van de gezondheidsgegevens die verzameld worden in het MLDi register, is de primaire invoer en opslag van data doorgaans het elektronisch patiëntendossier (EPD). Registratie aan de bron richt zich in dit geval dus op het mogelijk maken van een decentrale informatiehuishouding of de data uit het EPD automatisch in een onderzoeksdatabase te laten landen en zo beschikbaar te maken voor hergebruik. Dubbele data-invoer wordt hierbij voorkomen een eenmalige registratie met meervoudig gebruik gefaciliteerd. Dit blijkt in het geval van MLD en het internationale MLDi op dit moment onhaalbaar en niet nuttig vanwege de redenen die opgesomd zijn hieronder.

Leerervaringen en aanbevelingen

- De brondata in het EPD zijn grotendeels ongestructureerde data. Het grootste deel van de gezondheidsgegevens die nodig zijn in het MLDi register zijn ongestructureerde tekst of bijvoorbeeld gescande pdf's in het EPD. Daarnaast ontbreekt het bij een zeldzame ziekte als MLD aan eenduidige definities die internationaal hetzelfde toegepast worden. Dit maakt de data zoals geregistreerd in het EPD in feite te ongestructureerd en niet eenduidig genoeg voor hergebruik.
- De zeer beperkte set gegevens die op dit moment gestandaardiseerd en gecodeerd (bijvoorbeeld met zorginformatiebouwenstenen) wordt opgeslagen in het EPD is niet voldoende voor het beantwoorden van een onderzoeksvraag bij MLD.

- Bij een internationaal register waarbij diverse centra van binnen en buiten Europa data moeten invoeren hebben we te maken met verschillende EPD systemen. Een nationale poging om EPD data te ontsluiten en uitwisselbaar te maken via de DIZRA referentiearchitectuur met zorginformatiebouwstenen(9), biedt geen uitkomst voor de situatie van MLD.

8.4.2. Het register als gestructureerde bron van data

In de datastroom voor MLD-gezondheidsdata vormt het MLDi register in feite de eerste plek waar data gestructureerd worden. In de lokale EPD in de verschillende landen zijn de data grotendeels ongestructureerde tekst en ontbreken definities. In het MLDi zijn de data elementen duidelijk gedefinieerd, onder andere via de uitgebreide consensusprocedure.(2) De data worden daarnaast gestructureerd vastgelegd, dus bijvoorbeeld eenduidige meerkeuzevragen en getalvelden in plaats van vrije tekst. Met diverse data- en IT-specialisten van het Zorginstituut en Amsterdam UMC, hebben we geconcludeerd dat, in het geval van een zeer zeldzame aandoening als MLD, dit een gedegen manier is om internationale data op een hoogwaardige en eenduidige manier vast te leggen.

Leerervaringen en aanbevelingen

- In het geval van een complexe zeldzame ziekte is de brondata dusdanig ongestructureerd, dat vastlegging in een electronic data capture systeem met helder gedefinieerde data-elementen een goede manier om een gestructureerde bron van data te creëren.
- Door een internationaal afgestemd register samen te stellen, borg je dat de gewenste data ook daadwerkelijk wordt geregistreerd.

8.4.3. Pseudonimisatie

In het register worden data gepseudonimiseerd opgeslagen met een door Castor EDC willekeurig gegenereerd pseudoniem. Bij het ontwerpen van de database in het eerste jaar van de casestudie, is geïnventariseerd of wellicht European Patient Identity Management - EUPID kon worden gebruikt.(10) EUPID was project van het Europese zeldzame ziekteregister platform (EU-RDR platform) geïnitieerd door de Europese Commissie.(11) EUPID is ontworpen om secundair gebruik van datasets in biomedisch onderzoek en gezondheidszorg te vergemakkelijken door aan de volgende belangrijke eisen te voldoen: dubbele registratie van patiënten voorkomen, het creëren van een transparante universele patiënt-ID vermijden, verschillende pseudoniemen voor patiënten in verschillende contexten kunnen creëren, de mogelijkheid behouden voor heridentificatie door een vertrouwde derde partij, op de achtergrond een afgeschermd link tussen de verschillende pseudoniemen houden en zo samengevoegde datasets voor secundair gebruik ondersteunen.

Tijdens diverse gesprekken met de ontwikkelaars werd echter duidelijk dat dit systeem niet op tijd operationeel was om te gebruiken bij het internationale MLDi register. Daarnaast bestonden er zorgen over dat de registratieprocedure voor het gebruik van EUPID uitgebreid en arbeidsintensief was en daardoor mogelijk te lastig om uit te rollen in de verschillende centra. Tot slot, werd het risico van dubbele registratie van dezelfde patiënt beperkt geacht vanwege de zeer nauwe samenwerking met de centra die de data invoeren. Als meerdere centra betrokken zijn bij een patiënt, zal mondeling worden afgestemd wie de patiënt invoert.

Leerervaringen en aanbevelingen

- Een centrale pseudonimisatietool die pseudoniemen genereerd op basis van een aantal 'identifiers' kan helpen bij het voorkomen van dubbele registratie van dezelfde patiënt en kan bij registratie in verschillende registers een link maken.
- Het EUPID systeem was nog niet volledig operationeel ten tijden van de lancering van het internationale MLDi register.
- Recentelijk heeft het EU-RD Platform een nieuwe pseudonimisatietool gelanceerd: Spider.(12)

8.4.4. Gebruik van standaarden, terminologieën en ontologieën

Tijdens de casestudie is voor verschillende terminologieën en standaarden de relevantie geëvalueerd. Zowel het EU-RD Platform (13) als de ERN-RND hebben een lijst met geadviseerde data elementen met bijbehorende codering gepubliceerd. Deze sets zijn meegenomen in het ontwerp van de MLDi database. Deze lijstjes met data elementen zijn echter zelf niet helder gedefinieerd en bevatten slechts een zeer beperkt aantal items.

Op dit moment wordt in de MLDi database (Castor EDC) zeer beperkt gebruikgemaakt van terminologieën die de data elementen beschrijven. Bij de diagnose wordt gebruikgemaakt van Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) ziektecode en bij de registratie van bijwerkingen wordt bijbehorende MedDRA code geregistreerd. Diverse ontologieën zijn geëvalueerd op relevantie voor de gegevensset van het register. Vooral de Human Phenotype Ontology, Ontology for Biomedical Investigations (OBI) en de Orphanet Rare Disease Ontology bevatten relevante items. Het is verder duidelijk dat niet alle MLD-specifieke data uit het MLDi register kan worden beschreven met bestaande ontologieën.

Met het FAIRificatietraject naar aanleiding van een concrete vraag, namelijk het creëren van interoperabiliteit tussen een aantal bestaande databases, ontstond een duidelijke toepassing van het implementeren van ontologieën en het machine-leesbaar maken van data, zoals hieronder staat beschreven.

8.4.5. Interoperabiliteit

Om de interoperabiliteit van de database te verbeteren met andere databases, onder andere het post-marketing register van Orchard en een lokaal register in Duitsland, zijn we samen met het informatiemanagementteam van ZIN en Health RI een FAIRificatie-traject gestart. Het doel is om voor een geselecteerd aantal gegevens volledige interoperabiliteit te creëren middels een semantisch model. De fasering en voortgang van dit traject is weergegeven in tabel 1. De afronding van dit traject zal na maart 2023 zijn.

In dit traject is ten eerste met hulp van Health RI, Castor EDC, Ronald Cornet (Amsterdam UMC), PRISMA team uit Radboud UMC (die vergelijkbare FAIRificatie hebben gedaan) en het ZIN team een duidelijke doelstelling geformuleerd en een afweging gemaakt over wel of niet aan de interoperabiliteit te gaan werken. Het doel is om als een pilot voor een kleine kernset aan gegevens interoperabiliteit te creëren middels een web-based semantisch model tussen de MLDi database en het register van Orchard en Duitsland. Op deze manier kunnen deze databases gekoppeld worden allemaal gebruikt worden voor het beantwoorden van onderzoeksvragen. De toekomstbestendigheid van de MLDi database wordt verbeterd doordat reeds bestaande en toekomstige andere databases in stand kunnen worden gehouden en gekoppeld kunnen worden met de MLDi database. Daarnaast zorgt

dit model ervoor dat niet bij elke nieuwe dataset uitgebreid handmatig gemapt en gecrunched moet worden. Dit levert tijds winst op. Daarnaast biedt machine-leesbare data de mogelijkheid om de computer betekenis te laten geven aan de data en query-gedreven antwoorden te kunnen generen. In de toekomst, kunnen zelfs zonder dat individuele patiëntendata gedeeld hoeven worden verschillende databronnen gebruikt worden voor het beantwoorden van vragen.

Tijdens het afwegingsproces werd duidelijk dat een grote investering in tijd en kennis nodig is voor het bouwen van een semantisch model. Binnen het MLDi team en de ondersteuning vanuit de research data management afdeling vanuit het Amsterdam UMC was niet de kennis aanwezig om hiermee aan de slag te gaan. De mogelijkheden voor hands-on ondersteuning vanuit Health RI werden geëxploreerd. Het bleek voor Health RI echter niet mogelijk om ondersteuning in de uitvoering te bieden. Health RI kon alleen een adviserende rol aannemen. Om deze reden is het data- en informatieteam vanuit het Zorginstituut betrokken en dit team levert zowel de expertise als de uitvoerende capaciteit voor het ontwikkelen van het semantische model voor deze pilot.

De semantisch modelleers uit dit team werken nauw samen met de inhoudelijke experts vanuit MLDi. Dit is nodig om de juiste definitie en betekenis van de data te waarborgen.

Voor het bouwen van een semantisch model moeten een aantal stappen worden doorlopen. We geven hier een globaal overzicht van de stappen die we hebben doorlopen. Daarnaast is in eindproduct [9.12](#) een visuele weergave van de huidige ontologie te vinden.

1. Het selecteren van een ontologie als basisontologie voor het model. Zeker bij zeldzame ziekten is er meestal niet één ontologie die de hele dataset kan beschrijven. Desalniettemin is het belangrijk om zoveel mogelijk data te beschrijven met bestaande ontologieën en een hoogkwalitatieve basisontologie te kiezen.
 - a. Op Bioportal.com staat een grote verzameling alle ontologieën voor het biomedisch domein
 - i. Zoek hier op aantal termen die belangrijk zijn voor de database.
 - ii. Kijk in welke ontologieën die termen beschreven staan.
 - iii. Bij het kiezen van een goede ontologie moeten deze zaken in acht genomen worden
 1. Een ontologie die veel hergebruikt wordt is een goed teken.
 2. Het is belangrijk dat een ontologie is gebaseerd op een basismodel ontologie, bijvoorbeeld BFO.
 3. Bij het selecteren van een ontologie controleert je of de definities en de hiërarchische levels logisch zijn/kloppen met wat de veldexpert bedoelt.
 - iv. Op het moment dat een basisontologie is gekozen, geldt “ontologische commitment” = je committeert je aan de definitie zoals de ontologie hem beschrijft.
 - b. Concepten voor de data die nog niet beschreven zijn in de basisontologie of een andere ontologie, moeten zelf toegevoegd worden aan de eigen ontologie.
2. Voor de pilot is gekozen voor “Ontology for Biomedical Investigations” (OBI) als basisontologie om een eigen MLDi ontologie te maken.
 - a. OBI is gebaseerd op de “basic formal ontology” (BFO).
 - i. In BFO is alles een ding (continuance) of een proces (occurrence).
 - b. OBI maakt uitgebreid hergebruik van o.a. de “Ontology for medical science” (OGMS).
 - i. OGMS is één van de ontologieën die naast OBI in samenwerking wordt ontwikkeld binnen de Open Biological and Biomedical Ontology (OBO) Foundry.
 - ii. In **figuur 9** en **figuur 10** is het hergebruik inzichtelijk gemaakt.

- c. Voor het zelf maken van een ontologie is een ontology editor nodig. Voor deze pilot is Protégé gebruikt, een open source ontology editor.
 - d. Nadat de ontologie is gebouwd en getoetst is, kan de ontologie gepubliceerd worden op Bioportal¹.
 - e. Voor de publicatie van de MLDi database in een catalogus voor real world data heeft de EMA een lijst opgesteld met metadataelementen: [EMA final list of metadata for RWD catalogues \(europa.eu\)](https://europea.europa.eu/ema/press/Pages/EMA-final-list-of-metadata-for-RWD-catalogues.aspx). Dit is nog een vervolgstap.
3. Noot: Voor datakwaliteit ²heeft de EMA als 1 van de 76 criteria benoemd: 'For secondary data, coherence relies on the presence on widely agreed standards and shared resources such as ontology or reference data services.' Dit criterium is één van de fundamentele determinanten voor data kwaliteit³.
 4. Op basis van het semantische model zijn triples van de data gemaakt. Triples zijn semantische betekenisraamwerken bestaande uit het kennismodel en de data.
 - a. Wij gebruiken nu GraphDB als triple store.
 5. Om vragen aan het systeem te kunnen stellen is een query machine nodig. Dit is in feite een computation machine. Wij gebruiken de SPARQL query machine.



Figuur 8 Hergebruik van ontologieën

¹ [NCBO BioPortal \(bioontology.org\)](https://bioontology.org/)

² [Data-quality-framework-eu-medicines-regulation_en.pdf \(europa.eu\)](https://europea.europa.eu/ema/press/Pages/Data-quality-framework-eu-medicines-regulation_en.pdf)

³ Foundational determinants pertain to the processes and systems through which data are generated, collected and made available. Foundational determinants are what affects the quality of data, but it's not part of the data themselves (and as such, they don't depend on, and cannot be derived from, the content of a dataset). For data to be trusted for regulatory decision making, we need to assess that the underlying infrastructure that collects, hosts and moves the data are designed in such a way that the correspondence between data and the real entity it represents is not altered.

	class_label	class	
1	"age determination assay"	obo:OBI_0001158	*12**xsd:integer
2	"Homo sapiens"	obo:NCBITaxon_9606	*5**xsd:integer
3	"age"	obo:PATO_0000011	*5**xsd:integer
4	"organism diagnostic process"@en	obo:OBI_0003366	*5**xsd:integer
5	"symptom"	obo:OGMS_0000020	*5**xsd:integer
6	"diagnosis"	obo:OGMS_0000073	*5**xsd:integer
7	"disorder"@en	obo:OGMS_0000045	*5**xsd:integer
8	"disease course"	obo:OGMS_0000063	*5**xsd:integer
9	"Metachromatic leukodystrophy, late infantile"@en	sno:47683004	*2**xsd:integer
10	"Metachromatic leukodystrophy, adult type"@en	sno:24326000	*2**xsd:integer
11	"treatment"	obo:OGMS_0000090	*2**xsd:integer
12	"Hemopoietic stem cell transplant"@en	sno:234336002	*2**xsd:integer

Figuur 9 Voorbeelden van hergebruik van definities uit andere ontologieën

Leerervaringen en aanbevelingen

- De FAIR-principes kunnen alleen goed geïmplementeerd worden als het doel en de toepassing duidelijk zijn. Zonder heldere toepassing, is het lukraak 'FAIR' maken niet zinvol. Bij het verbeteren of toepassen van FAIR-principes is het dus aan te raden om specifiek te zijn. In het geval van MLDi kiezen we voor interoperabiliteit (één van de FAIR-principes) creëren middels een web-based semantisch model tussen de MLDi database en het register van Orchard en Duitsland.
- Voor het verbeteren van de interoperabiliteit middels een semantisch model waarbij een ontologie wordt gemaakt, zijn semantisch modelleurs nodig. Deze expertise is nog niet bij alle academische centra op een manier beschikbaar dat onderzoeksprojecten ondersteund kunnen worden.
- Dit sluit aan bij de bevindingen uit het Lancet artikel over de COVID evaluatie⁴: FAIR maken is nog nieuw terrein. Hoewel de FAIR-dataprincipes (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable) goed bekend zijn bij datawetenschappers, blijft de aanpassing ervan in de medische wereld ondermaats. Bovendien is er een duidelijk gebrek aan robuuste en betrouwbare infrastructures voor het delen van gegevens die deze gestandaardiseerde protocollen kunnen stroomlijnen, gegevensbeheer kunnen traceren en zo verantwoording kunnen afleggen. Kortom zowel kennisopbouw als een landelijke infrastructuur voor delen zijn nodig.
- Bij het creëren van een semantisch model is zeer nauwe samenwerking tussen de modelleur en de inhoudelijk expert (arts, onderzoeker) nodig om de vertaalslag van data element naar betekenis en definitie correct te kunnen maken. Een belangrijk aandachtspunt hierbij is de daadwerkelijke brondata te gebruiken en niet het afgeleide veld. Bijvoorbeeld: Age At Onset bereken je uit de geboortedatum en de datum waarop de ziekte zich manifesteert. De datum waarop de ziekte zich manifesteert moet gespecificeerd worden naar de datum waarop de eerste "symptoms" (subjectieve verschijnselen) zichtbaar werden of de datum waarop "signs" (objectieve verschijnselen) zichtbaar werden. De modelleur wil duidelijkheid op dit gedetailleerde niveau. Een niveau dat alleen de inhoudelijk expert kan verschaffen.

⁴ [Challenges of data sharing in European Covid-19 projects: A learning opportunity for advancing pandemic preparedness and response - The Lancet Regional Health – Europe](#), august '22

- Voor de pilot zijn ca. 25 dataelementen opgenomen in de ontologie waarvan 16 voor de classificatie van MLD (waarvan een aantal uit de CDE ontologie zoals patiënt status en ziekte geschiedenis) en ca. 10 dataelementen voor (half) jaarlijkse metingen. De pilot heeft een doorlooptijd gekend van ca. 6 maanden. Het modellerwerk heeft ca. 25 dagen gevergd plus ca. 10 dagen projectmanagement en vastleggen van de aanpak en resultaten in een presentatie, hierop kan nu makkelijker voortgeborduurd worden.
- Het modellerwerk bestaat uit 3 onderdelen: het maken van de ontologie, het maken van een datastation en opstellen van de vragen aan het datastation (op basis van SparQL). Dit laatste is door een data steward te leren in een dag mits deze SQL kennis heeft. Het maken van een ontologie is ook mogelijk, maar behoeft een langere training. Het maken van een datastation is echt voor een data scientist.
- Een ontologie is een kennismodel en bevat duidelijke definities en betekenissen die computer-leesbaar zijn.
- De tools voor het ontwikkelen van een ontologie komen vooralsnog vanuit de academische wereld, het is nog een veld in ontwikkeling.
- Bij het kiezen van een ontologie kan bioportal.com geraadpleegd worden. Een aantal principes bij het kiezen van een goede ontologie staan in de alinea hierboven beschreven.
- Als een dataset voorzien is van een goede ontologie dan is deze om te zetten naar andere standaarden zoals de relationele standaard OMOP CDM⁵.
- Aandacht is nodig voor bijzondere therapieën zoals genterapieën welke aanvullende registratie eisen kunnen hebben. Als een farmaceut kiest voor een eigen registratie dan dient deze wel op een vergelijkbaar informatiemodel opgezet te zijn.
- In deze pilot hebben we intuïtief de meeste stappen van het ontwikkelde FAIRopoly⁶ proces doorlopen. Nu is de ontologie retrospectief opgesteld. Door professor Nicole Wolf werd de gestructureerde manier van denken over gegevenselementen die nodig is voor een ontologie als heel waardevol ervaren voor de opbouw van de dataset voor eventuele toekomstige nieuwe registers.

Periode	Fasen	Toelichting	Betrokkenen
2021 t/m Mei 2022	Exploratie	Registratie aan de bron en verbeteren van machineleesbaarheid data geëxploreerd (8.3.2)	Niels Bolding (ZIN), Mareen Datema (MLDi), Daphne Schoenmakers (MLDi), Rudy Scholte (Amsterdam UMC), Niels Caro (Nictiz)
	Initiatie		
Juli 2022	Advies van Health RI en overleg met Castor EDC	Formulering van herijkte doelstelling om samen met Health RI de interoperabiliteit van MLDi Castor database met andere databases te verbeteren	Martijn Kerstloot (Castor), Renske Berendsen(Castor), Mijke Jetten (HealthRI), Mareen Datema(Amsterdam UMC), Bruna Vieira (HealthRI), Rita Azevedo (HealthRI), Pauline L'Henaff (HealthRI), Daphne Schoenmakers (Amsterdam UMC)
November 2022	Inventarisatie en kennis ophalen	Informatieteam van ZIN wordt nauw betrokken en advies opgehaald bij PRISMA,	Daphne Schoenmakers (MLDi), Mareen Datema, Ronald Cornet (informatica afd. Amsterdam

⁵ [OMOP Common Data Model \(ohdsi.github.io\)](https://ohdsi.github.io) zoals ook gebruikt door [Darwin EU](#)

⁶ [FAIRopoly – FAIRification Guidance for ERN Patient Registries – EJP RD – European Joint Programme on Rare Diseases \(ejprarediseases.org\)](https://ejprarediseases.org)

		een register dat semantisch model heeft gemaakt en Ronald Cornet van informatica afdeling in Amsterdam UMC. Hier ontstaat definitieve plan dat een web-based semantisch model gemaakt moet worden en dat begonnen moet worden met een kleine set relevante data elementen.	UMC), Vera Vroegop (Zin), Reinier Morra (ZIN), Klaas (ZIN), Marc Nieuwland (ZIN, KIK-V project), Wouter Franke (ZIN), Quiri Passchier (ZIN), Elly Kampert (ZIN) Mijke Jetten (Health RI), Jennifer Lutomski (PRISMA), Bruna Vieira (Radboud UMC, Health RI), Mirjam Brullemans-Spansier, Milou de Jong (PRISMA), Ella Jansen (ZIN)
December 2022	Formeren van team	Een team met uitvoerende rol voor modellers vanuit ZIN en adviserende rol voor Health RI wordt gevormd.	Marc Nieuwland (ZIN, KIK-V project), Quiri Passchier (ZIN), Vera Vroegop (ZIN), Reinier Morra (ZIN), Mareen Datema (MLDi), Daphne Schoenmakers (MLDi)
	Uitvoering		
Januari – mei 2023	Mapping en modelleren	Op basis van een pilot onderzoeksvraag wordt een selectie geprioriteerde data elementen gemapt en gelinked aan ontologieën. Meerdere werkmiddagen (fysiek op locatie) worden georganiseerd om per data element tot een juiste ontologische beschrijving en dus conceptueel model te komen. OBI wordt hierbij als primaire ontologie gebruikt.	Marc Nieuwland (ZIN, KIK-V project), Quiri Passchier (ZIN), Vera Vroegop (ZIN), Reinier Morra (ZIN), Mareen Datema (MLDi), Daphne Schoenmakers (MLDi)
Mei-juni 2023	Evaluatie	Evaluatie van het proces en beoordeling of verdere uitbreiding van het model naar alle data elementen uit het MLDi zinvol is.	Marc Nieuwland (ZIN, KIK-V project), Quiri Passchier (ZIN), Vera Vroegop (ZIN), Reinier Morra (ZIN), Mareen Datema (MLDi), Daphne Schoenmakers (MLDi), Nicole Wolf (MLDi), Martijn Kersloot (Amsterdam UMC, Castor EDC), Mijke Jetten (Health RI), Sjoerd Manger (Amsterdam UMC)
	Data-uitwisselingspilot	Met een concrete data-uitwisseling met de Orchard database of de database uit Tuebingen wordt getoetst of de data op betekenisniveau bij elkaar gebracht kan worden.	Marc Nieuwland (ZIN, KIK-V project), Quiri Passchier (ZIN), Vera Vroegop (ZIN), Reinier Morra (ZIN), Mareen Datema (MLDi), Daphne Schoenmakers (MLDi)

Tabel 1 Overzicht Data/IT traject RORDGM voor casestudie 3.

8.5. Financiering

Het MLDi wordt gefinancierd met kortdurende projectfinanciering via het programma RORDGM van ZIN en via het platform Medicijn voor de Maatschappij wat financiering ontvangt van de Nationale Postcode Loterij. Voor de eerste fysieke meeting van MLDi leden is financiering toegekend door het networking support scheme van de EJP RD. Over de langetermijnfinanciering van het MLDi bestaat onzekerheid.

Er moet een onafhankelijk en duurzaam financieringsmodel worden opgezet om financiering op lange termijn te bieden. Uitgangspunten van dit financieringsmodel berusten onder meer op de maatschappelijke invalshoek dat:

- a) gezondheidszorg op een duurzame en betaalbare manier beschikbaar moet zijn voor alle patiënten;
- b) belangenconflicten tussen onderzoekers, houders van handelsvergunningen, regelgevers en verzekeraars moeten worden vermeden;
- c) en voor samenwerkingen met private partijen zouden idealiter nieuwe modellen van private publieke samenwerking moeten worden onderzocht, waarbij een directe financiële relatie tussen de private partner en de geveensaanbieder (MLDi-register) wordt vermeden.

9. Eindproducten

9.1 Scientific publication - Modified Delphi procedure-based expert consensus on endpoints for an international disease registry for Metachromatic Leukodystrophy: The European Metachromatic Leukodystrophy initiative (MLDi)

Deze publicatie(2) gaat over de Delphi procedure waarbij met een groep deskundigen de set data elementen is vastgesteld. Drie verschillende sets gegevenselementen werden gedefinieerd door het 13 leden tellende expertpanel. De minimale set (n = 13) bevat demografische gegevens en basisziektekenmerken. De kernset (n = 55) bevat functionele statusscores op het gebied van motorische, hand-, spraak- en eetvaardigheden, en informatie over causale en ondersteunende behandelingen. Vragenlijsten om gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven te meten werden noodzakelijk geacht voor HTA en werden daarom ook opgenomen. De optionele set (n = 31) bevat aanvullende klinische aspecten, zoals bevindingen bij neurologisch onderzoek, gedetailleerd motorisch functioneren, aanwezigheid van perifere neuropathie, betrokkenheid van de galblaas en mictie. Met behulp van een aangepaste Delphi-procedure met artsen van de belangrijkste expertisecentra is consensus bereikt op basis van een set van gegevens die retrospectief en prospectief kunnen worden verzameld. Met deze op consensus gebaseerde aanpak is een belangrijke stap naar harmonisatie gezet. Deze unieke dataset ondersteunt het vergaren van kennis over de ziekte en de introductie van nieuwe innovatieve behandelingen.

9.2 Scientific publication [manuscript in preparation] - Framework for patient registries for rare neurogenetic diseases

Dit manuscript bevat een raamwerk voor registers voor zeldzame neurogenetische ziekten. Het raamwerk is praktische handleiding voor registers die bruikbaar zijn voor onderzoek, geneesmiddelontwikkeling en beleid. Het framework is gebaseerd op een uitgebreid literatuuronderzoek en interviews met bestaande registers. Vervolgens is het framework onderworpen aan een expert consultatie in multi-stakeholder focusgroepen. Met

patiëntvertegenwoordigers, industrievertegenwoordigers, artsen, beleidsmakers (regulatoir en HTA) en IT specialisten is het framework bediscussieerd onder leiding van moderatoren met een uiteenlopende expertise: prof. Annet Bosch (specialist kindergeneeskunde metabole ziekten, CBG) , dr. Mariette Driessens (VSOP, bestuurslid HemoNED), prof. Wim Goettsch (HTA adviseur, ZIN, Universiteit Utrecht), dr. Mirjam Langeveld (internist erfelijke stofwisselingsziekten), Marc Nieuwland (data en FAIR specialist), prof. Nicole Wolf (kinderneuroloog), Nicole Mittmann (Vice president Scientific Evidence Methodologies and Resources from Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), Noa Rosenberg (PhD student Medicijn voor de Maatschappij), Sibren van den Berg (PhD student Medicijn voor de Maatschappij) en Daphne Schoenmakers (PhD student). Op basis van de input uit de focusgroepen werd het framework geoptimaliseerd.

Het framework is gebaseerd op vijf kernthema's: belangen, data, IT infrastructuur, governance, en financiering. Voor alle onderwerpen wordt de ideale situatie geschetst en praktische oplossingen geboden om de ideale situatie te bereiken of alternatieven als de ideale situatie niet mogelijk is. Het manuscript is op dit moment in voorbereiding.

9.3 Scientific publication [manuscript in preparation] - Genotypes leading to a cognitive presentation with long-term sparing of central and peripheral motor function in metachromatic leukodystrophy

Patiënten met metachromatische leukodystrofie (MLD) vertonen doorgaans progressieve motorische en cognitieve verschijnselen, hoewel de verschillen in fenotype tussen patienten groot kunnen zijn. In deze studie wordt het fenotype beschreven van patienten met missense-varianten die p.Arg86 (c.256C>T en c.257G>A) en p.Ile181 (c.542T>G) beïnvloeden met en zonder behandeling met allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT). De hypothese was dat deze varianten typisch leiden tot een fenotype waarbij de cognitie achteruitgaat maar de centrale en perifere motorische functie langdurig gespaard blijft, ook zonder behandeling.

Een internationaal onderzoek op basis van data uit Frankrijk, Duitsland, Italië, USA en Honk Kong werd gedaan. Er werd gekeken naar klinische karakteristieken, met name MLD subtype, motorisch en cognitief functioneren en aanwezigheid van perifere neuropathie. Daarnaast werden verschijnselen op hersen MRI, met name de betrokkenheid van de motorische tracti, onderzocht. Verschillen tussen patiënten die wel of geen HSCT hebben ondergaan werden getoetst.

Uiteindelijk werden 39 patiënten geïncludeerd met het bovengenoemde genotype. Uiteindelijk bleek dat het merendeel van deze patiënten een laat begin van de ziekte hadden en dat zij zich doorgaans presenteerde met cognitieve achteruitgang. Opvallend genoeg behield een substantieel deel van de onbehandelde patiënten de vaardigheid om zelfstandig te lopen, gepaard gaand met sparing van de centrale motorische banen op MRI en de afwezigheid perifere neuropathie. HSCT voorkwam cognitieve achteruitgang bij 2 van de 3 geteste patiënten in dit cohort en leidde tot minder ernstige MRI afwijkingen in vergelijking met onbehandelde patiënten. Concluderend, patiënten met homozygoot 256C>T en heterozygoot c.257G>A of c.542T> G genotype hebben vaak een laat begin van de ziekte met een predominant cognitief fenotype waarbij motorische functie gespaard is. Vroege HSCT zou de cognitieve achteruitgang en hersen-MRI-afwijkingen bij deze patiënten kunnen stoppen.

9.4 Contract – MLDi Joint Data Registry Agreement

Het volledige contract is toegevoegd als bijlage. In paragraaf [8.3.2](#) van dit verslag wordt ingegaan op het contract.

9.5 Scientific publication [manuscript ready for submission] Pay for performance protocol

Bij innovatieve behandelingen voor zeldzame ziekten zoals de gentherapie Libmeldy zijn soms ten tijden van markttoelating nog onzekerheden aanwezig over de effectiviteit. Daarnaast zijn deze therapieën dikwijls duur. Dit resulteert in uitdagingen met betrekking tot (tijdige) toegang tot deze behandelingen. Om de financiële risico's te reduceren kunnen uitkomst-gebaseerde betaalmodellen gebruikt worden. In dit artikel is door de Universiteit Utrecht in samenwerking met het MLDi/Amsterdam UMC een pay-for-performance model voor Libmeldy ontwikkeld. Verschillende betaalmodellen en verschillende scenario's zijn doorgerekend om de impact op de Nederlandse gezondheidszorg te illustreren.

9.6 VT protocol

Alleen de behandeling met Libmeldy van pre-symptomatische laat-infantiele en vroeg-juvenile patiënten voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk (SW&P). De vroeg-symptomatische vroeg-juvenile patiënten voldoen (nog) niet aan SW&P. Daarom is onderzocht of Libmeldy voor deze indicatie beschikbaar kan komen via een voorwaardelijke toelating. Samen met de registratiehouder (Orchard Therapeutics), de patiëntenvereniging en de beroepsgroep is een aanvraag ingediend. Bij de implementatie van de voorwaardelijke toelating faciliteert het MLDi de internationale indicatiecommissie, tevens besproken in [8.2.5](#).

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat Libmeldy voor deze indicatie in aanmerking komt voor een voorwaardelijke toelating. Parallel aan de voorbereidingen voor de voorwaardelijke toelating is echter geen akkoord bereikt met de leverancier waardoor Libmeldy niet wordt opgenomen in het verzekerde pakket. De voorwaardelijke toelating is daarom ook tot nader order niet van toepassing.

9.7 SOP treatment eligibility panel

De internationale indicatiecommissie, ook wel het 'MLD treatment eligibility panel', is geïnitieerd en gefaciliteerd door het MLDi in samenwerking met het Europese referentienetwerk voor zeldzame neurologische aandoeningen, zoals ook besproken in [8.2.5](#). De volledige standard operating procedure is te vinden op de website: [Treatment eligibility panel - \(mldinitiative.com\)](https://mldinitiative.com/treatment-eligibility-panel)

9.8 SOP for Data Requests

In aanvulling op paragraaf [8.3.3](#) is op de website de volledige 'Data Access Policy' te vinden: [Data Access Policy - How can you use the data of the MLD registry \(mldinitiative.com\)](https://mldinitiative.com/data-access-policy)

9.9 Harmonized Nerve Conduction Studies protocol

Het optreden van perifere neuropathie is een belangrijk ziektekenmerk van MLD. Voor het diagnosticeren en kwantificeren van de ernst van perifere neuropathie worden neurofysiologische testen gedaan. Bij deze neurofysiologische testen wordt de zenuwgeleiding gemeten. De werkwijze voor het meten van de zenuwgeleidingstijden verschilt aanzienlijk tussen centra en dit bemoeilijkt de vergelijking en interpretatie van gegevens van verschillende centra. Om de werkwijze te harmoniseren is in overleg met de verschillende internationale centra een geharmoniseerd protocol gemaakt. Dit protocol is beschikbaar via de website: <https://www.mldinitiative.com/for-professionals/protocols>

9.10 Minimally preferred biosample collection

Op dit moment beschikt het MLDi niet over een internationale gecentraliseerde biobank. Veel onderzoeksgroepen en centra hebben wel een lokale biobank waar lichaamsmaterialen van MLD patiënten kunnen worden opgeslagen. In een eerste stap om internationaal onderzoek met biologische materialen mogelijk te maken is een wensenlijst opgesteld. In het MLDi register wordt geregistreerd welke lichaamsmaterialen beschikbaar zijn van een patiënt en of er toestemming is voor het delen van monsters. De wensenlijst is beschikbaar via de website: <https://www.mldinitiative.com/for-professionals/protocols>

9.11 Scientific publication (manuscript in preparation) - Inventory of current practices regarding HSCT in metachromatic leukodystrophy in Europe and neighboring countries

In dit manuscript wordt op basis van een vragenlijstonderzoek ingegaan op de huidige klinische praktijken rondom stamceltransplantatie voor MLD in Europa en aangrenzende landen. Meer informatie is te vinden in [8.2.5](#). Klinische richtlijnen zijn nog niet beschikbaar voor MLD. De klinische praktijk is gebaseerd op de beperkte literatuur en de mening van deskundigen. Het ERN-RND en het MLD-initiatief faciliteren internationale expertpanels voor individueel behandeladvies. Bepaalde landen zijn ondervertegenwoordigd in deze initiatieven. Deze studie onderzoekt de organisatorische en klinische praktijken voor stamceltransplantatie bij MLD in Europa en aangrenzende landen om bij te dragen aan optimalisatie en harmonisatie van (internationale) MLD-zorg. Via een online vragenlijst werd input opgehaald van artsen uit 30 landen. Stamceltransplantatie voor MLD is beschikbaar in 23 van de reagerende landen. In de meeste deelnemende landen zijn de afgelopen 5 jaar geen of zeer weinig MLD-patiënten getransplanteerd. HSCT voor MLD is gecentraliseerd in 1-3 centra in het merendeel van de landen. De toegepaste indicatiecriteria met betrekking tot MLD-subtype, motorische functie, IQ en MRI verschillen grotendeels tussen landen. Concluderend is HSCT voor MLD beschikbaar in de meeste Europese landen, terwijl er voor veel Oost- en Zuidoost-Europese landen onzekerheden bestaan. Toegepaste indicatiecriteria zijn vaak niet in overeenstemming met de laatste wetenschappelijke inzichten, wat aangeeft dat artsen moeite hebben met het leveren van evidence-based zorg. Nauwe interactie tussen lokale artsen en (internationale) experts, bijvoorbeeld tijdens internationale paneldiscussies, is cruciaal in de organisatie van internationale zorg en adequate besluitvorming over behandeling, met name in een snel veranderend zeldzame ziekte-velde zoals MLD.

9.11 Study protocol - Clinical outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in late-juvenile and adult metachromatic leukodystrophy – a retrospective multicenter registry-based study

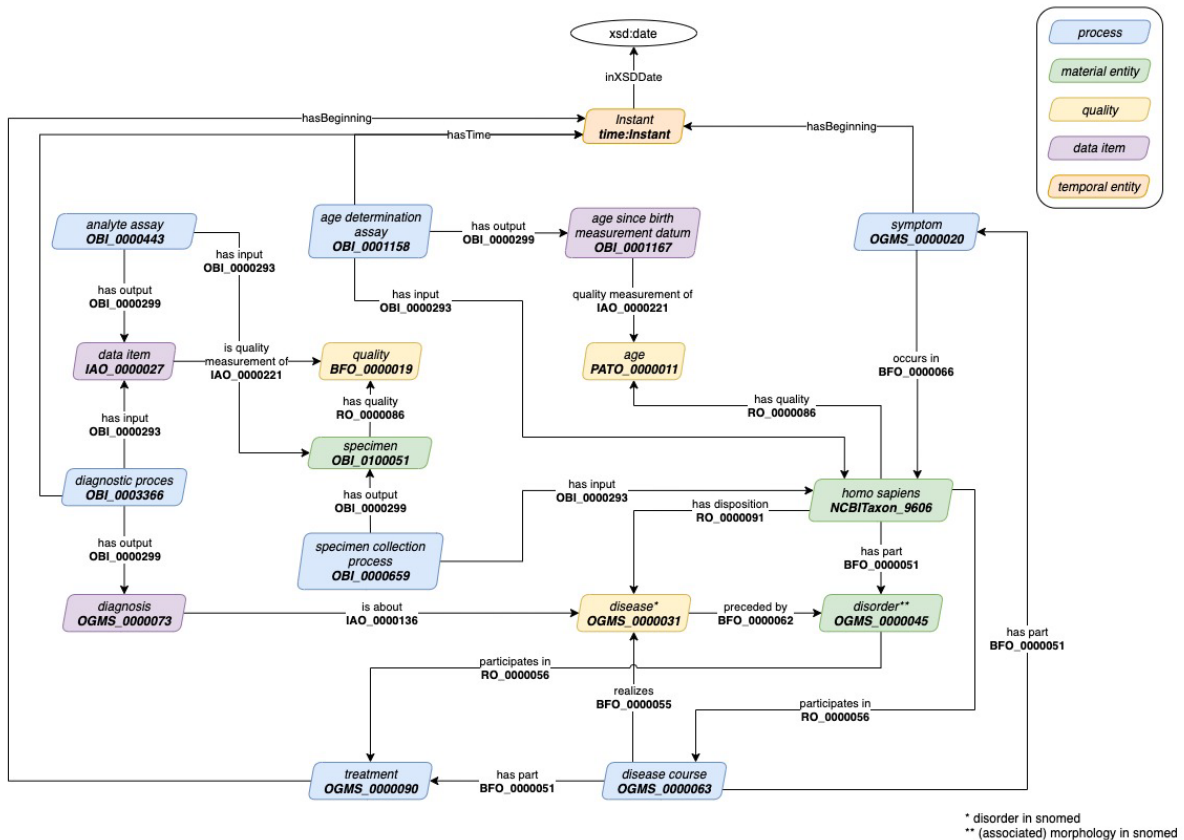
Vroege behandeling met allogene stamceltransplantatie kan de ziekteprogressie in laat-juvenile en adulte patiënten stoppen of vertragen. Als het zenuwstelsel al te veel beschadigd is heeft stamceltransplantatie geen positief effect. Sterker nog, de hoge dosis chemotherapie en de graft-versus-host-disease betekent dat de behandeling risicovol is en ook schade kan veroorzaken. De afgelopen jaren waarbij deze behandeling is toegepast heeft tot meer inzichten geleid in welke patiënten wel en niet baat hebben bij deze therapie. Er zijn echter nog veel onzekerheden over de precieze indicatiecriteria en de lange-termijn uitkomsten. Daarom wordt in deze studie de indicatiecriteria en de lange termijn uitkomsten onderzocht. Via het MLDi register is de mogelijkheid gecreëerd om onderzoek te doen in een groot cohort patiënten. Op deze manier kan de studie bijdragen aan het met wetenschappelijk bewijs onderbouwen van indicatiecriteria en het inzicht geven

in de verwachte uitkomsten van stamceltransplantatie. Op deze manier kan deze studie bijdragen aan een adequate besluitvorming over het wel of niet behandelen van een patiënt.

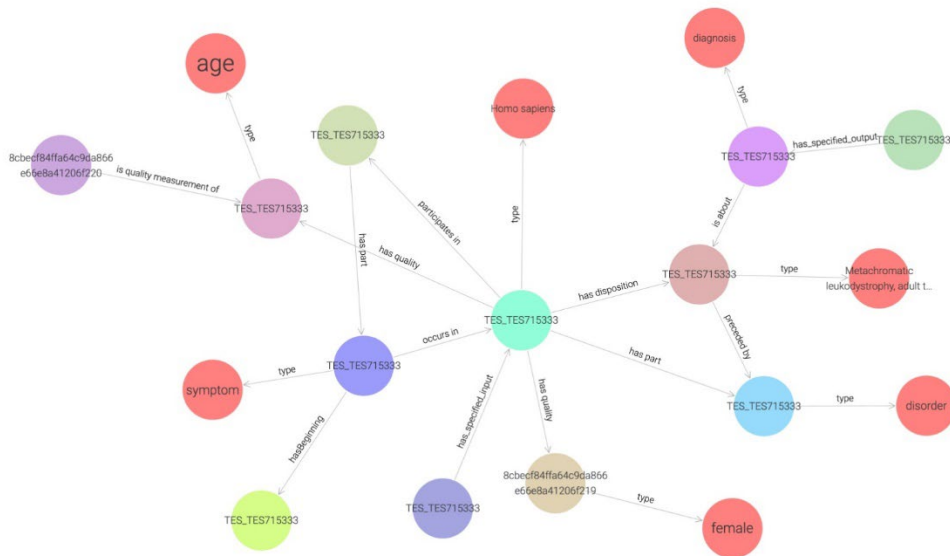
9.12 Aanzet voor de ontologie voor MLDi

De volgende resultaten zijn opgeleverd:

- Aanzet voor de ontologie (in OWL en visuele presentatie)
- Eerst datastation op basis van testdata
- Eindpresentatie (powerpoint)



Figuur 10 Structuur van de MLDi ontologie incl. verwijzingen naar andere ontologieën



Figuur 11- De testdata in relatie tot elkaar en de ontologie

10. Vervolg

Het vervolg van de casestudie wordt op dit moment geëxploreerd. Voor het MLD initiative worden de mogelijkheden voor overbruggingsfinanciering en aansluiting bij Future Affordable and Sustainable Therapies (FAST) onderzocht. Daarnaast kan de opgedane kennis en ervaring binnen de casestudie ook impact maken buiten MLD. Met betrekking tot FAIRification hadden we ondersteuning van ZIN en Health-RI, maar het is nog onduidelijk hoe deze ondersteuning voortgezet kan worden omdat expertise hiervoor schaars is en nog niet (op korte termijn) in academische ziekenhuizen beschikbaar. Het is de bedoeling om het framework voor het opzetten van registers voor zeldzame neurogenetische aandoeningen (publicatie in voorbereiding) vaker in te gaan zetten en expertise die we hebben opgedaan, te gebruiken om anderen te helpen (maar dan moet daar wel geld voor zijn). Dat kunnen we bijvoorbeeld gaan doen vanuit landelijke structuren zoals CieWees en bovendien is data-infrastructuur een randvoorwaarde voor een toekomstbestendig stelsel voor de vergoeding van nieuwe dure geneesmiddelen uit het basispakket (zie Kamerbrief 3599950-1049053-GMT van 16 juni 2023).

Referenties

1. Medicijn voor de Maatschappij 2022 [Available from: www.medicijnvoordemaatschappij.nl].
2. Schoenmakers DH, Beerepoot S, van den Berg S, Adang L, Bley A, Boelens JJ, et al. Modified Delphi procedure-based expert consensus on endpoints for an international disease registry for Metachromatic Leukodystrophy: The European Metachromatic Leukodystrophy initiative (MLDi). Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):48.
3. EMA. Qualification of novel methodologies for drug development: guidance to applicants. In: CHMP, editor. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/qualification-novel-methodologies-drug-development-guidance-applicants_en.pdf2014.
4. EMA. Opinions and letters of support on the qualification of novel methodologies for medicine development [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/novel-methodologies-biomarkers/opinions-letters-support-qualification-novel-methodologies-medicine-development>].
5. EMA. Guideline on registry-based studies. In: (CHMP) CfHMP, editor. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en-0.pdf: European Medicines Agency; 2021.
6. EUnetHTA. Registry Evaluation and Quality Standards Tool (REQueST) and vision paper on the sustainable availability of the proposed REQueST Tool. In: Registries) EJAWPBP-LEGa, editor. <https://www.eunetha.eu/request-tool-and-its-vision-paper/>: EUnetHTA; 2019.
7. MLDi. Treatment eligibility panel [Available from: <https://www.mldinitiative.com/for-professionals/treatment-eligibility/>].
8. MLDi. Newborn screening [Available from: <https://www.mldinitiative.com/for-professionals/newborn-screening/>].
9. DIZRA. [Available from: <https://dizra.gitbook.io/dizra/>].
10. EUPID - European Patient Identity Management [Available from: <https://eupid.eu/#/home>].
11. European Platform on Rare Disease Registration (EU RD Platform) [Available from: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/en>].
12. SPIDER pseudonymisation tool [Available from: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/spider/>].
13. EU-RD-Platform. Set of common data elements for rare diseases registration - European Platform on Rare Disease Registration - European Commission 2021.