

**Expertisegroep Regie op Registers voor Dure Geneesmiddelen**

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Procesondersteuning  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl  
T +31 (0)20 797 85 55  
**Contactpersoon**  
mw. K. Cikot  
T +31 (0)6 482 204 35

# verslag

---

Omschrijving	<b>RoR DGM</b>
Vergaderdatum en -tijd	Donderdag 14 september 2023 18:00 uur tot 21:00 uur
Vergaderplaats	BCN Utrecht CS
Aanwezig	De heer Jos Kosterink (voorzitter, UMCG/NVZA) De heer Wim Goettsch (secretaris, ZIN) Mevrouw Mariëtte Driessens (VSOP) Mevrouw Brenda Leeneman (IMTA) Mevrouw Manuela Joore (Maastricht UMC) Mevrouw Pauline Evers (NFK) Mevrouw Nadine Thé (VGZ) De heer Joep Rijnierse (VIG/Amgen) De heer Michel Wouters (DICA/AvL) Mevrouw Benien Vingerhoed (waarnemer, ZonMw/FAST) Mevrouw Lonneke Timmers (waarnemer, ZIN)
Namens de casestudies nemen deel	Geraldine Vink (cs 1) Caroline van Veen (cs2) Daphne Schoenmakers (cs3) Nicole Wolf (cs3) Christine Bennink (cs4) Claudia Stege (cs4)
Namens ZIN nemen deel	De heer Hans Paalvast, programmamanager ROR DGM De heer Klaas Kooistra Mevrouw Mariëlle Hagen Mevrouw Karin Cikot
Afwezig	De heer Jos Leijen (verslag) Mevrouw Carla Hollak (AMC) Mevrouw Naomi Jessurun (Lareb) Mevrouw Miriam Koopman (UMCU) Mevrouw Lotte Minnema (waarnemer, VWS) De heer Niels Caro (Nictiz) De heer Ewoudt van de Garde (Santeon/UU) De heer Jan Hazelzet, (Erasmus MC) De heer Valery Lemmens (IKNL) De heer Stef Meihuizen, (DHD) De heer Gerrit Meijer (Health RI) De heer Peter Mol, (waarnemer, CBG) De heer Paul Oude Luttighuis, (Le Blanc Advies) De heer Kit Roes (Radboud UMC) De heer Dennis van Veghel, (NHR) De heer René Hietkamp (waarnemer, ZIN)

**Datum**  
16 september 2023

**Onze referentie**  
2023037626

## **1 Opening**

De voorzitter van de Expertisegroep heet de aanwezigen welkom en spreekt respect uit voor de opstellers van de onderzoeksrapporten over de vier casestudies die vanavond gepresenteerd gaan worden. Hij hoopt op mooie discussies.

## **2 2<sup>e</sup> appel/dringend advies**

De voorzitter blikt kort terug op het tweede appel voor regie over het informatielandschap dat voor de zomervakantie is afgerond. Hij bedankt de mensen die hier een bijdrage aan hebben geleverd. De reacties op het appel zijn positief en ondersteunend. Op details zijn er weliswaar verschillende meningen, maar over de algehele richting bestaat brede overeenstemming.

Het is nu nodig om bij VWS "op de trom te slaan" en aandacht te blijven vragen voor het onderwerp. In de nationale visie op het informatiestelsel is wel sprake van regie en een mogelijke autoriteit. Er is een gesprek geweest met beleidsambtenaren. De uitdaging is om hoger in de organisatie gehoor te vinden. Het onderwerp is niet controversieel verklaard en wordt vervolgd.

## **3 Eindproducten ROR DGM**

Hans Paalvast, programmamanager ROR DGM legt uit dat Regie op Registers niet alleen over pakketbeheer gaat. Het programma is niet strijdig met andere projecten, maar sluit daar juist op aan. Het is ondersteunend aan Passende zorg en laat onder meer zien dat databeschikbaarheid hiervoor een belangrijke factor is. Het harmonisatieproject darmkanker legt moeilijkheden bloot waar andere projecten van kunnen leren.

Hans benadrukt de grote waarde van de Expertisegroep en hoopt dat die een rol kan blijven spelen om databeschikbaarheid dichterbij te brengen. Het Zorginstituut heeft veel aan de discussies en feedback van de Expertisegroep.

Volgens de planning rond de casestudies zou er op korte termijn een eindrapport moeten komen. De productie daarvan kost meer tijd dan eerst gedacht en het rapport zal meer het karakter krijgen van een tussenrapportage: Regie op Registers voor Dure Geneesmiddelen tot nu toe. Dat rapport zal verder gaan dan alleen een beschrijving van de casestudies. Het moet ook de voorgeschiedenis beschrijven, rode lijnen blootleggen en aanbevelingen doen. Daarnaast kan het een aanzet geven voor hoe het nu verder moet – en hoe het programma ROR DGM verder wil. Eind oktober staat een presentatie gepland voor de Raad van Bestuur van het Zorginstituut. De projectgroep denkt nog na over hoe die presentatie eruit moet gaan zien.

Wim Goettsch gaat kort in op het voortraject van de casestudies. Hoe eerst werd uitgegaan van twee studies, dat uitgebreid werd naar vier, en hoe de selectie tot stand kwam: oncologie en niet-oncologische weesziekten, nieuw op te zetten en bestaande registraties. Ook de pakketvraag woog mee, al bleek later dat geneesmiddelen die naar verwachting in de sluis zouden belanden, daar niet

terechtkwamen.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Procesondersteuning

## 4 Casestudies

### ***Casestudie 1: Prospectief Landelijk CRC cohort (PLCRC)***

**Datum**  
16 september 2023

Het doel van de casestudie is om in het kader van pakketbeheer in de dagelijkse praktijk ervaring op te doen met het gebruik van een Real World Data (RWD) dataregister voor het beoordelen van effectiviteit en veiligheid van een middel. De casestudie kijkt naar:

**Onze referentie**  
2023037626

- 1) het proces rondom de totstandkoming van een dataset die van voldoende kwaliteit is om analyses uit te voeren,
- 2) de eisen waaraan RWD moeten voldoen om de dataset conform FAIR-principes op te zetten.

Om beide doelstellingen te realiseren is de projectorganisatie opgesplitst in twee werkgroepen:

- Werkgroep Inhoud - Focust op de methodologie en klinische relevantie van de vraagstelling die centraal staat in deze casestudie. Deze werkgroep bepaalt hierbij ook de benodigde dataset om de onderzoeksvraag(en) te kunnen beantwoorden.
- Werkgroep Techniek - Focust op het vertalen van de dataset naar de benodigde RWD-bronnen en op de kwaliteit van deze RWD-bronnen. Het ontwerpen en realiseren van een IT-infrastructuur om het verbinden en analyseren van de data te faciliteren, zal met een Proof of Concept (PoC) worden getoetst.

De casestudiebegeleider vertelt hoe patiënten toestemming gevraagd werd voor deelname en gebruik van hun gegevens. Er werden gegevens gecombineerd van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR), Palga, DHD en Basisregistratie Personen. Patiënten kunnen de PROMs, hun gegevens digitaal of op papier invullen. Relatief veel mensen (40%) kiezen voor papier; dat heeft o.a. te maken met de gemiddeld hoge leeftijd van de patiënten.

Er werd gekozen voor onderzoek naar encorafenib-cetuximab bij mCRC-patiënten in de tweede lijn van behandeling, in de verwachting dat dit middel in de sluis zou komen. Dat bleek later niet het geval. Niettemin waren er genoeg vragen om het onderzoek door te zetten.

Er werd een PICO opgezet en een beknopte gegevensset. "We wilden geen kerstboom en hebben gekeken welke gegevens we echt nodig hadden om de vraag te beantwoorden, zoals patiënt- en ziektekenmerken, behandeling, toxiciteit, kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit."

Vervolgens is gekeken naar de totale overleving bij patiënten in de dagelijkse praktijk die werden behandeld met encorafenib-cetuximab. Dat is vergeleken met de resultaten van de trials in de studie van de producent in de BEACON-trial. In de echte wereld bleken de resultaten minder mooi dan in de trials. Zo was volgens de BEACON-trial de overleving na twaalf maanden 41%, terwijl de RWD uitkwam op 27%.

Als gedifferentieerd naar patiënten die voldeden aan de criteria om deel te nemen aan de trial en patiënten die daar niet aan voldeden, waren de verschillen

groter. Patiënten die uitgesloten zouden worden van trials hadden na één jaar een overleving van 14%. De onderzoekers wierpen de vraag op of er een meer gepersonaliseerde benadering mogelijk is, zodat het middel vooral wordt toegepast bij patiënten die er meer baat bij hebben.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Procesondersteuning

Er werd ingegaan op het begrip 'federated learning', waarbij data bij de bron opgeslagen blijft, een script wordt opgestuurd en een uitkomst wordt teruggestuurd.

**Datum**  
16 september 2023

**Onze referentie**  
2023037626

Geleerde lessen:

- Er mag geen BSN worden gebruikt; gegevens worden nu gekoppeld middels probabilistisch matchen. Dit werkt, maar is niet vlekkeloos.
- Onderscheid tussen horizontale en verticale algoritmes voor koppelen patiënt over bronnen heen. Bij verticale algoritmes is correct koppelen nog belangrijker.
- Vertaling onderzoeksvraag naar data-items kan lastig zijn (wat is precies een behandellijn, hoe combineer je startdatum behandeling met afnamemoment PROMs, etc.).
- Eenduidige definities zijn nodig op het datamodel om data te kunnen vergelijken.

Mede door de geleerde lessen komen de onderzoekers met de volgende aanbevelingen:

- Maak gebruik van BSN of een andere koppelsleutel mogelijk.
- Zorg voor één informatieloket waar geïnteresseerde partijen gevevensaanvragen kunnen indienen.
- Zet meer in op gestructureerde en gestandaardiseerde vastlegging voor zowel primair als secundair gebruik.
- Een uitdaging is het extraheren van user gegenereerde data (schaalbaarheid en efficiëntie van extraheren ongestructureerde data).

Discussie:

Om de discussie op gang te brengen zijn telkens twee deelnemers van tevoren gevraagd om een casestudie door te lezen en vragen voor te bereiden.

Een lid van de expertisegroep complimenteert de casestudiebegeleider met de presentatie. Ze constateert dat door het ontbreken van het BSN PROMs lastig te koppelen zijn aan klinische data. Ze vraagt zich af hoe de privacy en anonimiteit van patiënten gewaarborgd kan worden.

Reactie: "Patiënten hebben toestemming gegeven om hun gegevens te gebruiken. NKR en PROMs van PLCRC kunnen goed gekoppeld worden. Voor levering van DHD aan de NKR is geen toestemming nodig. Hier zou een koppelsleutel zeer helpen."

Een lid waarschuwt om niet alle hoop te vestigen op toestemming om het BSN te gebruiken. Het is wel zonde dat daardoor bepaalde gegevens niet gebruikt kunnen worden. Als er meer databronnen zijn en de populatie is groter, is het dan nog wel haalbaar zoals jullie de gegevens koppelen?

Reactie: "Dat is inderdaad een probleem. Daarom moeten we ijveren voor aanpassing van de wetgeving. We hopen dat ze daar snel uit komen. Daar hangt

wel veel op, ook om onderzoek echt betrouwbaar te doen.”

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Procesondersteuning

Een lid is ook benieuwd naar de status van de PROMs. Die zijn een belangrijk onderdeel van de onderzoeksvraag en belangrijk voor pakketbeheer, maar ze ziet ze niet terug in de vervolgstappen.

**Datum**  
16 september 2023

De casestudiebegeleider legt uit dat elke patiënt die meedoet aan PLCRC gevraagd wordt mee te doen en een vragenlijst in te vullen. 80% geeft toestemming en 70% van de vragenlijsten komt terug. Dus niet elke patiënt doet mee aan de PROMs. Een probleem is ook dat we niet realtime op de hoogte zijn van handeling; we lopen tegen het probleem aan dat we niet altijd een vragenlijst hebben bij starten therapie. En je hebt aantallen nodig om betrouwbare uitspraken te kunnen doen.

**Onze referentie**  
2023037626

Vraag: Je ziet geen statistisch verschil tussen de BEACON-groep en patiënten die in aanmerking komen voor de trial, toch is er 10% verschil in overleving. Hoe denkt het Zorginstituut daarover?

Reactie: “Het is wel zo dat er veel exclusiecriteria zijn die we niet allemaal hebben kunnen meenemen. Voor ons is het verschil tussen de twee subgroepen belangrijker is. Aan de ene subgroep die geen betere overleving heeft, kun je het geneesmiddel beter niet geven.”

Een ander lid van de expertisegroep spreekt ook haar waardering uit voor het onderzoek en de presentatie. Ze voegt toe: “Ik ben betrokken bij pakketdingen bij het Zorginstituut. Ik hoor daar cyclisch pakketbeheer, en registers zijn de oplossing. Als ik zie hoeveel tijd en energie dit gekost heeft, met een bestaande infrastructuur, hoe gaan we iets dergelijks doen voor andere producten op weg naar gepast gebruik?”

Reactie: “Voor ons was het de eerste keer onderzoek, we moesten alles uitvinden. We moeten kijken wat we kunnen automatiseren en hoe we dingen kunnen versnellen.”

Vraag: “Maar hoe realistisch is het om dit vanaf 1 juli 2024 voor alle producten in het verzekerd pakket toe te passen?”

Reactie: “Alles is wel veel. Maar ik denk dat het voor veel middelen kan. Als je bereid bent de PROMs even te vergeten.

De voorzitter: “In hoeverre heb je inzicht in wat we kunnen met dit onderzoek? Wat is er nodig aan doorontwikkeling of infrastructuur om het ook voor andere indicaties te doen? Is dit de oplossing?”

Reactie: “Ik denk dat het geschikt is. Partijen hebben elkaar gevonden, de uitwisseling van gegevens gaat beter. Gebruik van het BSN zou wel erg helpen.”

Een lid van de expertisegroep: “Ik had mijn kaarten op jullie gezet. Toch zie ik dat gebruik voor de pakketvraag nog toekomstmuziek is, ook omdat zicht op de kwaliteit van leven gebrek is. Is dit dan de weg voor nu? Of pas over tien tot vijftien jaar? En wat doen we in de tussentijd?”

Reactie: "Het hangt ervan af wat je wilt weten voor het pakketbeheer. En welke gegevens de arts opschrijft. Gegevens die er niet in zitten, haal je er niet uit. De effectiviteit kun je er wel uithalen, denk ik, je kunt kijken naar groepen die het middel niet hebben gehad. Al moet je dan ook weer weten waarom die patiënten het niet hebben gehad. Het blijft een indirecte vergelijking."

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Procesondersteuning

**Datum**  
16 september 2023

**Onze referentie**  
2023037626

## **Casestudie 2: HemoNED**

HemoNED is een hemofilieregister van mensen met hemofilie en aanverwante aandoeningen. Het is in 2017 opgezet met het doel het verbeteren van de kwaliteit van zorg. Hiervoor heeft HemoNED drie instrumenten ontwikkeld: het register, de Vaste Prik app en een dashboard voor artsen.

HemoNED heeft het onderzoek opgedeeld in drie deelprojecten: Inhoud, Data/IT en Governance.

### **Inhoud**

Het doel was om met behulp van de procedure gegevensset (D4) tot een specifieke gegevensset voor hemofilie te komen die voor pakketbeheer kan worden gebruikt en deze te testen met de ReQueST-tool. Het onderzoek was gericht op patiënten met ernstige hemofilie A, die profylaxe gebruiken met emicizumab of een factor VIII-product. Patiënten die emicizumab gebruikten werden vergeleken met patiënten die reguliere factor VIII-profylaxe gebruikten.

Er is een gedegen gegevensset vastgesteld die door de relevante veldpartijen wordt onderschreven. De D4-procedure is naast de gegevensset van HemoNED gelegd en met de belanghebbenden getoetst. Er is een data-analyse uitgevoerd op patiënten in VastePrik over 2022 en emicizumab-rapportages zijn onderdeel van het Weesmiddelenarrangement dat de zorgverzekeraars met de beroepsgroep hebben afgesproken.

### **Data/IT**

Het doel van dit deelproject was afspraken maken over en het implementeren van informatiestandaarden. Verder wilden de onderzoekers bronnen koppelen, zoals EPD's en PROMs.

De gegevens van 90% van de patiënten met ernstige hemofilie A zijn opgenomen in HemoNED. Minder dan de helft hiervan gebruikt echter de VastePrik-app. Deze app is noodzakelijk voor de registratie en analyse van bloedingen. Om dit aantal te verhogen is er een promotieplan opgesteld om het aantal gebruikers blijvend te doen toenemen. Het is daarom nodig om elk HBC mee te krijgen om VastePrik te gebruiken. HemoNED gegevens over bijwerkingen gaan naar de Europese bijwerkingen registratie EUHASS en naar de Nederlandse bijwerkingen registratie Lareb.

Het proces om data geautomatiseerd aangeleverd te krijgen verloopt soms nog moeizaam. De projectcoördinator vertelt dat het soms afhankelijk is van personen en dat bij het LUMC de aandacht voor het onderwerp wegviel toen een betrokken medewerker vertrok. UMC Utrecht en Erasmus MC hebben stappen gemaakt, maar "we zijn er nog niet." Wel heeft de eerste FHIR data aanlevering

plaatsgevonden eind 2022 van meer dan 600 patiënten en hun gegevens.

Het project heeft HemoNED handvatten gegeven om inzicht te krijgen in het zorgproces, de dataset te optimaliseren en de dataset te koppelen aan zibs en codelijsten. Daarnaast heeft het inzicht verschaft om tijdig de gegevensset aan te passen met oog op de nieuwe gentherapie.

Wat betreft de kwaliteit van leven vragenlijst is nagegaan of een PROM-uitvraag toegevoegd kan worden aan de VastePrik-app. Belangrijk daarbij is dat de patiënt er voordeel van ondervindt; anders is de bereidheid gering om de vragenlijst in te vullen. Daarbij wordt ook de inzet van zorgverleners gevraagd; draagvlak is er wel, maar de wijze waarop en wanneer is nog de discussie.

#### Governance & financiering

HemoNED heeft nu de financiering door de farmaceutische industrie, maar hoopt op publieke financiering na toetsing voor het register op kwaliteitsregistraties. Daarnaast doen de onderzoekers de aanbeveling om het register uit te breiden tot een aandoeningenregistratie voor bloedingsziekten. Verdere afspraken moeten gemaakt worden over data-uitwisseling met onder andere EUHASS, Lareb en WHF Global Annual Report.

Uit het voorgaande komen de volgende leerpunten naar boven:

- Complete data over bloedingen is van belang.
- Hiervoor moeten meer patiënten de VastePrik-app gebruiken.
- Hemofiliepatiënten moeten gestimuleerd worden om PROMs in te vullen.
- De huidige PROMIS CATs vragenlijsten zijn nog te lang voor gebruik in de praktijk.
- Ook de bereidheid van behandelaren om PROMs te implementeren moet omhoog.

HemoNED wil de samenwerking met het Zorginstituut voortzetten en gebruik maken van de ondersteuning vanuit het Zorginstituut. Volgende stappen zijn onder meer het valideren en implementeren van PROMs, uitbreiden van EPD-koppelingen, kwalificatie van HemoNED in het register voor kwaliteitsregistratie en VastePrik en internationaal samenwerken om een aandoeningenregistratie voor zeer zeldzame ziekten op te zetten.

De ideale uitkomst voor HemoNED is een compleet register van patiënten met bloedingsziekten, waarin onder andere ook bloedingen bij vrouwen, geboortezorg (PeriNED) en hevig menstrueel bloedverlies. In dat register zitten gegevens over behandeling en ziekte-uitkomsten, inclusief PROMs. De gegevens worden aan de bron verzameld en het register wordt betaald met publiek geld.

#### Discussie

Een lid van de expertisegroep complimenteert HemoNED met de presentatie en vraagt: Een deel van het register wordt gevuld op basis van zelfrapportage. Daarbij is het van belang dat mensen dat ook doen en dat de informatie betrouwbaar is. Hoe krijg je mensen zo ver dat ze de gegevens invullen?

Reactie: Dat is een goede vraag. In het verleden hadden patiënten een logboekje. Voor de app onderscheiden we bijvoorbeeld bloedingen op en in het hoofd. Het is belangrijk dat duidelijk is wat er wordt gevraagd. Ik ga ervan uit

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Procesondersteuning

**Datum**  
16 september 2023

**Onze referentie**  
2023037626

dat mensen in principe gewend waren het te doen. We hadden met de tweede versie van de app wel te maken met veel bugs. Het blijft lastig. Daarom is het zo belangrijk dat als de patiënt bij de behandelaar komt, die dezelfde informatie heeft en het dashboard gebruikt.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Procesondersteuning

**Datum**  
16 september 2023

**Onze referentie**  
2023037626

Een volgend lid: Ik heb rapport uitgebreid gelezen. Jullie zijn op drie deelgebieden actief geweest. Op welk van die deelgebieden hebben jullie zelf het meest geleerd? Waar heb je de meeste progressie gemaakt?

Een ander lid: We hebben internationaal met vier gegevenssets te maken. We hebben ervaren hoe lastig het is om EPD-koppelingen voor elkaar te krijgen. Dat is meer een kwestie van prioritering en samenwerking met de ziekenhuizen. Er zitten twee gentherapieproducten in de sluis. Dat is denk ik een testcase. Als ik dan lees in een ander rapport over pay for performance, daar moeten wij wellicht ook rekening mee houden.

Aanvullend: Hoe zien jullie de financiering? Als de belangen groot genoeg zijn, dan betaalt het farmaceutisch bedrijf wel mee, maar als die belangen er niet zijn, is het lastig om het rond te krijgen. Hoe zien jullie die structurele financiering voor je?

Er wordt gezocht naar aansluiting bij kwaliteitsregistraties. Bepaalde studie doe je samen met farmaceuten en die betalen daar dan voor. Ik ben wel benieuwd naar de status van de EMA-kwalificatie; we kijken of farmaceuten gebruik maken postmarketingstudies."

Reactie: "Wij zijn supertransparant. We zien dat Farma blijft sponsoren omdat ze het belang zien van waar wij mee bezig zijn."

Voorzitter: "Kun je met wat je hier hebt neergezet aan pakketbeheer doen? Is de kwaliteit van de data voldoende?"

Reactie: "Ik denk dat we een mooie basis hebben neergezet."

Een lid: "Als je kijkt naar de effectiviteit van producten dan zijn alle producten best effectief. Het gaat dus met name om de kosteneffectiviteit en misschien wel meer over inkoopprocedures. "Maar het gaat ook om behandellast en gebruiksgemak. Als 50% van de patiënten meedoet, hoe weet je dan dat je comfortabel bent over de data die je hebt? Welke stappen ga je daarop zetten? Wat kun je de komende tijd doen om kwaliteit van je gegevens te checken en PROMs toe te voegen?"

Vraag: Jullie onderzoek loopt parallel aan het advies van het Zorginstituut en het besluit van de minister. Jullie worden deels gefinancierd neem ik aan door de fabrikant. Is er gebruik gemaakt van jullie gegevens in het hele proces?

Reactie: "Of er gebruik gemaakt is van onze gegevens, is ons onbekend. Wij koppelen rapportages terug naar de fabrikant. En de rapporten worden openbaar gemaakt. Maar we hebben geen reacties van derde partijen teruggekregen."

Wim Goettsch, secretaris (Zorginstituut): "Hier worstelt het Zorginstituut ook mee. We verzamelen gegevens en je kunt je soms afvragen wat ermee gedaan



wordt.”

Vraag: Ik hoorde je iets zeggen over het weesgeneesmiddelenarrangement. Dan is er toch een afspraak met het Zorginstituut dat er data aangeleverd moeten worden?

Reactie: “Bij de beoordeling van emicizumab is gebruik gemaakt van data uit het register. Er is wel een weesgeneesmiddelenarrangement opgesteld door de zorgverzekeraar en er is afgesproken dat er jaarlijks rapportages komen. Daarbij is onduidelijk wat de consequenties zijn van dingen die worden gerapporteerd. Er is een financiële afspraak gemaakt dat de prijs van emicizumab gelieerd is aan de gemiddelde prijs van factor VIII-producten.

“Dit kan een les zijn: welke informatie mis je nog om mee te nemen in de onderhandelingen.”

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Procesondersteuning

**Datum**  
16 september 2023

**Onze referentie**  
2023037626

### ***Casestudie 3: The MLD initiative (MLDi)***

Metachromatische leukodystrofie (MLD) is een zeldzame aandoening die hersenen en zenuw schade veroorzaakt en leidt tot vroegtijdig overlijden. De gentherapie Libmeldy laat spectaculaire resultaten zien, maar wordt vooralsnog niet vergoed uit het basispakket. Projectmedewerker MLD: “In het onderzoekstraject hebben we veel geleerd en we zijn nu goed voorbereid op de komst van de therapie.”

De doelstelling van het onderzoek was om tot een werkwijze te komen om een internationaal register in te zetten voor nationaal pakketbeheer en gepast gebruik van een innovatieve dure gentherapie.

MLD licht het onderzoek toe aan de hand van enkele highlights. Een eerste daarvan is dat internationale consensus is bereikt over cruciale uitkomstmaten. Meer dan twintig artsen uit dertien centra en tien landen zijn aangesloten bij het MLDi. Alle gekwalificeerde gentherapiecentra zijn aangesloten.

De juridische basis voor de samenwerking is een contract, een joint data registry agreement. Er is één contract waarbij alle partijen zijn aangesloten. Hierin is de data-uitwisseling geregeld naar een centrale database en tussen de deelnemende centra. Afgesproken is dat alle partners bijdragen en verantwoordelijk blijven. De controle van de data blijft bij de aanleveraars. MLD-projectmedewerker: “Het was een enorme uitdaging om dit voor elkaar te krijgen, het contract te ontwerpen en te onderhandelen.”

Samen met ERN-RND en het Clinical Patient Management System (CPMS) is een officiële internationale indicatiecommissie opgericht voor huidige en toekomstige therapieën om gepast gebruik in Europa te bevorderen. De indicatiecommissie weegt af of een patiënt baat zal hebben bij de therapie. Inmiddels zijn vijftien patiënten besproken.

De samenwerking met MLD-experts in verschillende ziekenhuizen is van belang voor internationale harmonisatie van zorg. Nieuwe ontwikkelingen doen snel hun intreden in het MLD-veld, een voorbeeld is hielprikscreening. In verschillende

landen zijn pilots waarin MLD wordt toegevoegd aan de hieprikscreening gaande. Dat betekent dat de eerste patiënten middels hieprikscreening geïdentificeerd worden. Over hoe de klinische management van dergelijke patiënten eruit moet zien bestaat onduidelijkheid. Met het MLDi hebben we een internationale realtime Delphi procedure opgezet om tot aanbevelingen te komen. Bijvoorbeeld welke patiënt komt op welk moment in aanmerking voor therapie en hoe moet de monitoring van gediagnosticeerde patiënten eruitzien.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Procesondersteuning

**Datum**  
16 september 2023

**Onze referentie**  
2023037626

MLDi speelt een rol bij de HTA-beoordeling van Libmeldy en bij de implementatie van de pay-for-performance afspraken bij pre-symptomatische patiënten en de voorwaardelijke toelating voor de vroeg-symptomatische patiënten.

Een volgend highlight is dat MLDi een web-based semantisch model heeft gemaakt om interactie met andere databases (in ontwikkeling) mogelijk te maken. PROMs worden verzameld via persoonlijk mails. De vragenlijst is kort en simpel gehouden. Meestal vult de patiënt niet zelf de vragenlijst in, maar iemand uit zijn omgeving. De respons is hoger dan 90%.

De afgelopen drie jaar is het MLDi uitgegroeid tot een internationaal academisch samenwerkingsverband met een groot draagvlak en naamsbekendheid. Het opzetten van deze vorm van registers voor een zeldzame ziekte is complex en tijdrovend, maar het is mogelijk, aldus MLDi. De eindrapportage geeft 45 leerervaringen en aanbevelingen.

Registers voor zeldzame ziekten vereisen internationale aanpak. Samenwerking en goede inbedding in Europese referentienetwerk is cruciaal, in ons geval het ERN-RND. Vroege betrokkenheid van besluitvormende organen en goede samenwerking met de industrie zijn cruciaal. Een heikel punt is onafhankelijke duurzame financiering.

#### Discussie

Een lid van de expertisegroep: "Complimenten voor wat jullie hebben bereikt. Heel knap wat je met een bescheiden budget hebt kunnen doen. Mooi hoe je hebt uitgezocht wat is er al en wat kunnen we ermee, hoe kunnen we het toepassen en ermee verder. Als je kijkt naar die Europese frameworks, vooral op neurogenetisch gebied, kun je dan een protocol maken meer algemeen voor zeldzame ziekten? Hoe kunnen we het breder toepasbaar maken?"

Reactie: "We hebben gefocust om het wetenschappelijk af te bakenen. We zijn nu aan het schrijven en denken dat het grootste deel van het framework toepasbaar is voor ander zeldzame ziekten. Ik denk wel dat veel frameworks en tools vervallen in generaliseren om het zo breed mogelijk toepasbaar te maken. Wij proberen die stap naar de praktijk, hoe doe je dat als dokter, onderzoeker, registerhouder duidelijk te maken en tips te formuleren."

Expertisegroep lid: "Jullie beschrijven dat het contract 2 tot 5 jaar in beslag neemt. Zijn er dingen die je nu anders zou doen zodat je dat proces kunt versnellen? Is er een template mogelijk of een vorm van standaardisatie?"

Reactie: "In de ontwerpfase van het contract is dat zeker mogelijk, zeker nu er meer registercontracten komen. De onderhandelingen verkorten is een uitdaging zolang er in alle ziekenhuizen een tekort aan juristen is. En onderzoek zonder

grote sommen geld heeft een lage urgentie. Daarbij is de vorm die wij gekozen hebben extra moeilijk omdat de ziekenhuizen eigenaar blijven van de data. Dat is niet heel gebruikelijk en dat maakte het extra lastig om het voor elkaar te krijgen. Als er meer aandacht komt voor hergebruik van data, zal dat wel makkelijker worden, denk ik."

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Procesondersteuning

**Datum**  
16 september 2023

Vraag: Waarom hebben jullie gekozen voor dit model en wat maakt het anders?

**Onze referentie**  
2023037626

Reactie: "Wij vinden het elegant dat er eigenaarschap is dicht bij de patiënt en dicht bij de ziekenhuizen. Dat is het meest idealistische. De controle op data is goed geregeld. Het tweede is dat het praktisch is met één contact en één handtekeningenronde. Als ziekenhuis A een onderzoek wil doen met data van ziekenhuis B hoeft er geen apart contract gesloten te worden. En als een ziekenhuis dat nog niet is aangesloten, wil aansluiten, kan dat zonder dat iedereen opnieuw hoeft te tekenen."

Een lid van de expertisegroep: "Ik vind het een heel leesbaar rapport. Een vraag over het clusteren van zeldzame aandoeningen. Dat gebeurt in Europese referentienetwerken. Kunnen we data-elementen, common data elements FAIR maken? Jullie hebben dat proces doorlopen. Is dat bruikbaar?"

Reactie: De common data elements (CDE) zijn gedefinieerd door EU-RD Platform en het advies is dat ieder zeldzame register deze data-elementen opneemt in dataset. Dit heeft MLDi ook gedaan. Inderdaad is gewerkt aan het 'FAIR' iaw computer leesbaar maken van dat-elementen. Het semantische model voor de CDE is daarom ook opgenomen in onze MLDi ontologie. Daarnaast hebben ERNs ook kleine setjes data-elementen die geadviseerd zijn om te verzamelen. In ons geval hebben we het geadviseerde setje van Ern-rnd toegevoegd aan gegevensset. Het is echter wel goed om te beseffen dat deze gegevens zeer algemene gegevens zijn en vooral als doel hebben om de identificatie van patiënten (hoeveel pt, welke diagnose, waar) in EU te bevorderen. Ziektespecifieke onderzoeksvragen kun je niet beantwoorden met deze set.

Een lid: "In het Maturity Model staat de EMA-kwalificatie genoemd. Jullie noemen ook andere zeldzame aandoeningen problematiek en doen de suggestie om expertise te bundelen. Dat lijkt me een heel goed idee. Heb je al ideeën hoe je dat zou kunnen aanpakken, wat het gremium gaat worden om kennis en ervaring te delen?"

Reactie: "We hebben de EMA-kwalificatieprocedure bekeken en zijn tot de conclusie gekomen dat we nog niet volwassen genoeg zijn als register. We hebben met grote registers gesproken, met enorm veel mensen in dienst. Voor de procedure waren in de duizenden uren nodig waarbij je ook wel een accountantsbureau kunt gebruiken. Ik was wel sceptisch; hoe moeten wij al die documentatie aanleveren? Wij zijn een klein register, per jaar komen er een paar nieuwe patiënten bij en afgelopen jaar zelfs geen in NL. We hebben weinig middelen, dan is die procedure heel uitdagend. Aan de ene kant kunnen we ervaringen delen van andere registers die dat hebben gedaan. Aan de andere kant denk ik dat vanuit EMA het iets toegankelijker zou moeten kunnen. We zijn wel voornemens om de procedure in de komende jaren te doorlopen."

#### **Casestudie 4: Multipel myeloom**

Multipel myeloom heeft voor de presentatie voor de casestudie Multipel myeloom een andere insteek gekozen dan de eerdere presentaties. Ze beschrijft waar de onderzoekers tegenaan liepen. De studie stond niet op zichzelf. Behalve bij casestudie 4 is de projectgroep betrokken bij diverse andere projecten, zoals Citrien, RHONDA, H2O en Ichom.

Via een self-assessment heeft de projectgroep de casestudie naast het maturity model gelegd. Hieruit bleek dat er op diverse dimensies nog veel te doen is, met name op de gebieden governance, financiering, IT-traject en burgerparticipatie.

De ReQueST tool bleek vooral vroeg en het traject moeizaam toepasbaar. De onderzoekers hebben er wel van geleerd dat je bij de evaluatie een onderscheid moet maken tussen de eisen van het register en de eisen van onderzoek met gebruik van data uit het register. In de praktijk liepen zaken soms erg door elkaar.

Bij het vaststellen van de gegevensset is afgeweken van de D4-procedure; deze is opgesteld volgens de VBHC-aanpak. De MM-uitkomstenset die binnen de pilot multipel myeloom was ontwikkeld is gebruikt als uitgangspunt en geïmplementeerd in twaalf ziekenhuizen. Deze ziekenhuizen verzamelen klinische uitkomsten, PROMs en data over zorgconsumptie (LBZ).

Ook is afgesproken dat het te vroeg is om data op te leveren voor cyclisch pakketbeheer. Dit heeft ermee te maken dat het register vanaf nul moest starten en dat de dataverzameling nog moest beginnen. "Wij zouden ons toeleggen op het ontwikkelen van een real world data register. Dat hebben we met twaalf ziekenhuizen gedaan en die zijn daar nog volop mee bezig." Om toch iets te kunnen zeggen over Proof of Concept is met vijf 'voorloperziekenhuizen' een proeflevering gedaan van klinische uitkomsten, PROMs en LBZ.

In het H2O-project wordt internationaal aan een uitkomstenset gewerkt, daar is onlangs een publicatie voor ingediend. Zeker bij een zeldzaam ziektebeeld als myeloom is internationale vergelijking heel belangrijk. Dan heb je ook een internationale uitkomstenset nodig. Ook met ICHOM is een opzet gemaakt om tot een dataset te komen.

Wat behoeft aandacht?

Met twaalf ziekenhuizen samen zijn we 'de registerorganisatie'. Datagebruik door derden is ingewikkeld want we hebben niet goed verankerd wie dan de organisatie is. We hebben onderling geregeld dat we data delen. Er moet een governance model komen. Willen we aansluiten bij kwaliteitsregister? Dat weten we nog niet zo goed. De scope van kwaliteitsregistraties is beperkter. We weten niet of het daarin past.

We hebben financiën nodig voor registerorganisatie. Maar nog belangrijker om de kwaliteit van data goed te krijgen is dat er iets in de klinische praktijk moet gebeuren. Zaken als PROMs en toxiciteit vastleggen, er moeten betaal titels komen om te faciliteren dat het gebruik van PROMs en o.a. het vastleggen van cruciale data voor pakketbeheer zoals bijvoorbeeld toxiciteit gefaciliteerd en

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Procesondersteuning

**Datum**  
16 september 2023

**Onze referentie**  
2023037626

geborgd kan worden.

Als het gaat om datakwaliteit heeft MM een lage incidentie met een hoge behandeldiversiteit per stadium en leeftijd. Dat betekent dat er veel data nodig zijn. Om dataverzameling te verbeteren en te versnellen is landelijke uitrol en internationale verbinding (H2O) nodig. Technisch is het mogelijk om zorgconsumptiedata te koppelen, maar er is nog onvoldoende aandacht voor interpretatie en analyse. Als je (kosten)effectiviteit wilt evalueren, moet de kwaliteit van real world data wel op orde zijn.

Op het gebied van IT zou het koppelen van data juridisch eenvoudiger moeten worden, Nu zit wetgeving in de weg. "Er is onvoldoende doorzettingsmacht waardoor we data niet kunnen koppelen. Dat is gekmakend; vele reeds beschikbare data uit verschillende bronnen kunnen we onvoldoende gebruiken omdat we het niet mogen koppelen."

De volgende stappen voor casestudie 4 zijn het afronden van de studie, in samenwerking met RHONDA, voorbereiden van een governance model voor het hematologie register en het onderbrengen van het MM-register in een nieuwe governance. Vervolgens moet het register gefaseerd worden uitgerold, met als uiteindelijk doel:

*Duurzame dataverzameling van real world klinische, patiëntgerapporteerde en financiële uitkomsten van alle Nederlandse MM-patiënten, die internationaal vergelijkbaar en herbruikbaar zijn.*

Om dat doel te bereiken zijn op landelijk niveau nog wel wat verbeteringen nodig. Een belangrijke is dat er voldoende menskracht en middelen beschikbaar moeten komen. Andere aandachtspunten zijn het standaardiseren van DHD-contracten, registratie aan de bron en duidelijke juridische kaders voor uitwisseling van data.

Ter illustratie wordt een schematische weergave van het huidige dataproces getoond. Met de toelichting hoe complex dat is en hoe belangrijk het is dat dat eenvoudiger wordt.

## Discussie

Een lid van de expertisegroep: "Goed om te leren van jullie struggle. Ik lees in het rapport veel hobbels waar anderen ook tegenaan gelopen zijn. Vraag: het federatief model is belangrijk, maar dan zie ik zo'n ingewikkeld plaatje van het dataproces. Waarom wordt het niet gekoppeld aan de bron in het ziekenhuis? Dan heb je niet te maken met diverse governance, andere contracten, regelingen et cetera."

Reactie: "Dat is het ideaal. Maar hoe je dat dan vormgeeft? We hebben vrij snel bedacht: we willen een plek hebben waar we het bij elkaar brengen. Hoe minder platforms je nodig hebt, hoe beter. Want in het pure federatieve model waarbij je de vraag bij de bron stelt is dat je voor iedere data-aanvraag voor ieder ziekenhuis afspraken moet maken, dan leg je een enorme druk bij de ziekenhuizen die dan elke vraag zullen moeten beoordelen en goedkeuren (maar ook bij onderzoekers die dan in theorie bij elk ziekenhuis afzonderlijk een

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Procesondersteuning

**Datum**  
16 september 2023

**Onze referentie**  
2023037626

gegevensaanvraag doen). Moet je dan toch niet grote entiteiten zoals DHD en IKNL hebben die het voor je overnemen met een goede gegevensaanvraag procedure.”

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Procesondersteuning

Lid expertisegroep: “Als je datastations hebt in ziekenhuizen en je hebt gebruikersrechten kun je er data uithalen op basis van je vraag.”

**Datum**  
16 september 2023

Reactie: “Mijn eerste idee is: ja, want het lijkt simpeler. Maar ik weet niet of dat ook zo is. Je legt dan heel veel bij de ziekenhuizen neer. Die datakoppeling moet zeker gebeuren. Maar als je het via de ziekenhuizen gaat doen, en als ik zie wat we onze twaalf ziekenhuizen nu aandoen, weet ik niet of je ze kunt vragen data aan te leveren. Zelf had ik het idee: om een tussenstap te maken, dus bestaande grotere platforms als IKNL, DHD, CBS en eventueel trial platforms te koppelen. Dus niet alles bij DHD verzamelen, maar het juridisch makkelijker te maken om “gecertificeerde platforms die aantoonbaar veilig met data omgaan makkelijker met elkaar te kunnen laten koppelen.”

**Onze referentie**  
2023037626

De voorzitter: “De stip op de horizon is data aan de bron. Nu kies je toch een andere richting, omdat het nog niet anders kan. Voor dit moment is het de beste oplossing, Als het straks mogelijk is en EPD’s worden gekoppeld, is het anders.”

Expertisegroep lid: “Waar zat de terughoudendheid om je te kwalificeren als kwaliteitsregistratie?”

Reactie: “Dat was de stem van de stuurgroep, uit de gedachte dat kwaliteitsregistraties meer behandelregisters zijn. Als er een vraag komt die buiten het register ligt, gaat iemand weer een apart register aanleggen omdat het kwaliteitsregister daar niet voor is. Persoonlijk denk ik: je kunt beter meedoen en dan de beperkingen bespreken en de gewenste toekomst voor verschillende soorten registers bepalen.”

Een ander lid: “Als je met de kennis van nu opnieuw zou mogen starten, wat zou je dan anders doen?”

Reactie: “Persoonlijk zou ik nog eerder samen met het Zorginstituut aan de governance gaan werken. We hebben overal zo moeten duwen. Als ik wat meer power had gehad om daar doorheen te duwen, dan had het minder energie gekost. Voor het project: we hebben voor een hybride model tussen federatief en een vast register gekozen zonder ons te realiseren waar we met data uitlevering en koppeling tegenaan zouden gaan lopen. Misschien hadden we dat vooraf duidelijker moeten bedenken. We hebben wel heel veel geleerd.”

Een lid: “Ik doe onder andere de beoordelingen voor de DGC en ik zie daar geen beperkingen datagebruik en hergebruik en dergelijke. Meer dat je moet voldoen aan een minimale set van criteria. Ik heb bij het Zorginstituut aangegeven: we moeten de IZA-doelstellingen nog even inbedden in volwassenheidsniveau 3. Dan komen partijen daar vanzelf. En dan zijn jullie daar al. Ik zie niet het dilemma dat de stuurgroep ziet.”

Een ander lid: “Ik vind het opvallend dat vanuit het Zorginstituut enerzijds deze casestudie wordt geïnitieerd. Aan ons is gevraagd een kosteneffectiviteitsmodel/ ziektemodel voor MM te bouwen waarmee de kosteneffectiviteit beoordeeld kan

worden. We hebben het ook over samenwerking. Hoe kan het dan zijn dat het Zorginstituut aan beide kanten de opdrachtgever is en we toch langs elkaar heen werken. Terwijl de Expertisegroep ook de taak heeft om te voorkomen dat we allemaal op eilandjes bezig zijn. Wij werken met relatief oude data, terwijl zo'n casestudie prachtig zou kunnen aansluiten."

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Procesondersteuning

**Datum**  
16 september 2023

Lonneke Timmers: "Mede daarom hebben we MM gekozen als casestudie omdat we geïnteresseerd zijn in de data. Tegelijk is het ook een factor voor onze advisering naar VWS omdat de contracten aflopen over een bepaalde periode. Dus zijn we begonnen aan het ziektemodel daar heb je data bij nodig. Er zijn wel andere mensen mee bezig. Ik zit in allebei, dus er is wel een link. We hebben ons wel gerealiseerd: we krijgen niet op tijd goede data uit dit project. Zijn het aparte projecten maar ze raken wel aan elkaar."

**Onze referentie**  
2023037626

## **5 Verslag van de vergadering van 29 maart 2023**

Verslag is zonder wijzigingen vastgesteld.

## **6 Rondvraag en sluiting**

Wim Goettsch: Wat zijn de belangrijkste punten die we willen meegeven in het eind-/tussenrapport. Op een aantal punten zal met de leden van de Expertisegroep verdere discussie volgen over de aanbevelingen in het rapport casestudiefase.

Hans Paalvast: "Dat moeten we organiseren. Het is allemaal in ontwikkeling. We denken erover na en kijken hoe we dat gaan doen. Je ziet pas wat je hebt gedaan als het gedaan is. We zitten in een lerende omgeving. Dat is de kracht van de Expertisegroep en de casestudies."

De voorzitter dankt de aanwezigen voor hun inbreng en betrokkenheid en sluit de vergadering.