



INHOUD

- 3** HI-NL INFRASTRUCTUUR VOOR VROEGE DIALOOG TUSSEN INNOVATORS EN STAKEHOLDERS: WERKWIJZE EN ERVARINGEN **Maroeska Rovers en Carl Moons**
- 7** EXPLORATIEVE SCENARIO ANALYSES IN VROEGE HTA **Melanie Lindenberg, Wim van Harten en Valesca Retèl**
- 11** VROEGE MODELLERING VAN GEZONDHEIDSZORG-TECHNOLOGIEËN **Xavier Pouwels en Erik Koffijberg**
- 15** DE ROL VAN DE HEALTH PREFERENCE RESEARCH IN DE ONTWIKKELING EN VROEGE EVALUATIE VAN NIEUWE TECHNOLOGIEËN IN DE GEZONDHEIDSZORG **Janine van Til**
- 18** VROEGE HTA; OP ZOEK NAAR DE WARE POTENTIE **Janneke Grutters en Geert Frederix**
- 21** **SAMENVATTING PROEFSCHRIFT VOORKOM VERSPILLING VAN ZORGBUDGET** **Mohamed El Alili**
- 22** **SAMENVATTING PROEFSCHRIFT HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT THROUGHOUT THE DRUG LIFECYCLE** **Rick Vreman**
- 24** **AANKONDIGING VGE-CONGRES 2022 GEZONDHEIDSECONOMIE & PREVENTIE – UITDAGINGEN EN PRIORITEITEN VOOR WETENSCHAP, BELEID EN PRAKTIJK**
- 25** VGE BULLETIN VOORJAAR 2022, NIEUW BESTUURSLID GEZOCHT
- 26** SPONSOREN, COLOFON, VGE UPDATE

Het voorjaarsnummer van 2022 heeft als thema 'Gezondheidseconomie & Preventie – Uitdagingen en prioriteiten voor wetenschap, beleid en praktijk'. Wilt u een bijdrage leveren aan dit nummer, laat het ons vóór 1 december weten via een email aan bulletin@gezondheidseconomie.org! Zie voor meer informatie pagina 25.

VOORWOORD

Dit bulletin wijdt u in in de wereld van vroege Health Technology Assessment (HTA). Na een inleiding over HI-NL, een stap die nog vooraf kan gaan aan vroege HTA, leest u achtereenvolgens over exploratieve scenario analyses, veelgebruikte modelleringstechnieken en hun geschiktheid voor vroege HTA en de rol van health preference research in vroege HTA. Tot slot worden enkele misverstanden rond vroege HTA besproken. Ook de samenvattingen van 2 proefschriften op het gebied van gezondheidseconomie ontbreken niet. Leest u ook vooral de aankondiging voor het VGE congres op 18 maart.

Mocht u willen reageren op één van deze artikelen dan nodigen we u van harte uit om uw reactie (max 150 woorden) voor 15 februari 2022 naar bulletin@gezondheidseconomie.org te sturen. De redactie wenst u veel leesplezier!

HI-NL INFRASTRUCTUUR VOOR VROEGE DIALOOG TUSSEN INNOVATORS EN STAKEHOLDERS: WERKWIJZE EN ERVARINGEN

Maroeska Rovers en Carl Moons

Health Innovation Netherlands (HI-NL) is gebaseerd op het idee dat een vroege dialoog tussen innovators en alle relevante stakeholders bijdraagt aan de vraagsturing, waarde en (kosten-)effectiviteit van zorginnovaties. Om die dialoog zo impactvol mogelijk te maken, zitten alle voor die specifieke innovatie relevante stakeholders via HI-NL letterlijk rond dezelfde tafel met de innovator (HI-NL Ronde Tafel service). Via HI-NL aangesloten stakeholders zijn onder meer zorgaanbieders en patiënten (gematcht op die specifieke innovatie), verzekeraars, toezichthouders, ondernemers, CE-experts, epidemiologen en HTA methodologen. Door dit te doen, krijgen de innovators een gestructureerde en uitgebreide evaluatie vanuit alle relevante perspectieven van belanghebbenden, direct afgestemd op hun specifieke innovatie en de ontwikkelingsfase ervan. Het doel hiervan is om waardevolle innovaties sneller op de markt te krijgen en beter af te stemmen op de behoeften van patiënten, burgers en andere eindgebruikers zoals zorgverleners en beleidsmakers, en de innovaties die niet waardevol (b)lijken tijdig bij te sturen.

Het initiatief voor HI-NL is afkomstig van een groot aantal Nederlandse organisaties uit het veld en wordt gecoördineerd door de hoogleraren Maroeska Rovers (Radboudumc) en Carl Moons (UMC Utrecht). HI-NL werd begin 2020 gelanceerd en ontving een opstartsubsidie van het Ministerie van VWS.

ACHTERGROND

Het tempo van de veranderingen in de zorg gaat razendsnel. Innovaties op het gebied

van medische hulpmiddelen en technologie dragen op veel verschillende manieren bij aan een betere gezondheidszorg. Bijvoorbeeld door minder ingrijpende behandelingen mogelijk te maken, patiënten eerder te diagnosticeren, en zelf- en thuismonitoring of behandeling te faciliteren.

De belofte van zorginnovaties wordt vaak belemmerd door het uiterst uitdagende en tijdrovende proces van het verkrijgen van markttoelating, implementatie, opschaling en bekostiging. Dit wordt mede veroorzaakt door de complexiteit van de zorgmarkt en onduidelijkheid over wat er nodig en wenselijk is van bijvoorbeeld toezichthouders, investeerders en eindgebruikers. Om deze uitdaging aan te gaan, hebbende partners van HI-NL een unieke nationale infrastructuur opgericht om innovators te ondersteunen, om waardevolle zorginnovaties sneller naar de markt te brengen, en om te zorgen dat de juiste evaluatie op de juiste innovatie wordt uitgevoerd.

RONDE TAFEL SERVICE

Gezondheidsinnovaties beginnen altijd met een mooi idee. Maar om van dat idee een zinvol product of dienst te maken waarmee de medische of publieke gezond-



HI-NL INFRASTRUCTUUR VOOR VROEGE DIALOOG TUSSEN INNOVATORS EN STAKEHOLDERS: WERKWIJZE EN ERVARINGEN

heidszorg verbetert, is vaak een lange en onoverzichtelijke weg. Het streven vanuit de maatschappij is om zorginnovaties te ontwikkelen die de patiënt of burger aantoonbaar gezonder maken of de kwaliteit van leven daadwerkelijk verbeteren, waarbij arts, verplegend personeel en mantelzorg worden ontlast en de kosten omlaaggaan. Dit streven wordt ook in toenemende mate omgezet naar strakkere wet- en regelgeving, zoals in de recent in werking getreden nieuwe Medical Device Regulation (MDR) van de Europese Unie, waardoor een innovator moet bewijzen dat de nieuwe technologie daadwerkelijk voordeel geeft.

HI-NL's Ronde Tafel service is opgezet om innovators in een zo vroeg mogelijk stadium inzicht te geven in het pad naar de markt, en in de eisen en wensen van alle belanghebbenden. In het bijzonder ondersteunt HI-NL innovators op het gebied van medische technologie, waaronder implantaten, diagnostische technologie, monitoringstechnologie, biomarkers, eHealth en AI algoritmen (medicijnen vallen buiten de scope van HI-NL).

Vroege evaluatie en inzicht in het pad naar markttoelating, implementatie, opschaling en bekostiging door middel van de Ronde Tafel service is om meerdere redenen voordelig voor een innovator:

- Een innovator krijgt in een heel vroeg stadium het perspectief mee van alle stakeholders die later in de praktijk met zijn of haar innovatie te maken krijgen. Dat is compleet nieuw, en voor een individuele ondernemer onmogelijk om zelf te organiseren.
- De Ronde tafel bespaart tijd en geld door een innovator te sturen in de juiste richting: welk onderzoek moet er gedaan worden? Welke regelgeving is relevant? Welke partij moet wanneer benaderd worden? Hiermee voorkomt de innova-

tor overbodige of nutteloze stappen in het innovatietraject en wordt de tijd naar markttoelating verkort.

- De stakeholders rondom de Ronde Tafel zijn niet random geselecteerd maar worden volledig gematched op de type en klasse innovatie en zijn alle topexperts in hun veld.
- Het resultaat van de Ronde Tafel wordt gedocumenteerd in een zogenaamde uitgebreide "Innovation Guide". Dit rapport met onafhankelijk advies kan een innovator op meerdere manieren helpen, denk hierbij aan het opstellen van een realistisch ontwikkel- en implementatieplan of het gemakkelijker binnengaan van investeerders omdat er een onafhankelijke evaluatie van de innovatie aanwezig is. Tevens geeft de innovation guide alle nog te verwachten stappen en barrières weer, inclusief de mogelijke oplossingen om die barrières te beslechten.

WERKWIJZE RONDE TAFEL IN PRAKTIJK

Iedere innovator die interesse heeft in de Ronde Tafel service kan via de HI-NL website (www.healthinnovation.nl) het intakeformulier invullen of op een andere manier contact opnemen. HI-NL zal dit opvolgen en met de innovator de mogelijkheden en geschiktheid van de innovatie voor de service bespreken.

Na een succesvolle intake, bestaat de Ronde Tafel service uit drie stappen:

Stap 1

Tijdens de eerste stap wordt er uitgebreid deskresearch uitgevoerd door experts in het zorgdomein van de innovatie, om een onafhankelijke beoordeling van de beoogde context van de innovatie te geven, de benodigde (meer)waarde t.o.v. de vigerende zorg, en de evidentie van vergelijkbare of concurrerende zorg(innovaties). In dit stadium wordt de innovator ook geholpen met het formuleren van de specifieke vragen

voor de Ronde Tafel en wordt bepaald welke stakeholders(groepen) uit de HI-NL infrastructuur deze vragen het beste kunnen beantwoorden voor hun specifieke innovatie. Experts vanuit deze stakeholdergroepen worden uitgenodigd voor de Ronde Tafel. Voorbeelden van zulke experts zijn: patiënten, medisch specialisten, huisartsen, verpleegkundigen, verzekeraars, gezondheidsautoriteiten, regelgevende instanties, CE-deskundigen, klinische methodologen en HTA-specialisten.

Stap 2

De tweede stap is de Ronde Tafel sessie zelf. Dit is een bijeenkomst van drie uur waarin de geselecteerde experts van de betrokken stakeholders hun onafhankelijke en kritische visie geven op wat nodig is om de innovatie te evalueren en succesvol te implementeren, opschalen en bekostigen. Onderwerpen die worden besproken zijn onder meer claims en doelgroep(en), huidige zorgpaden en veranderingen in zorgpaden en zorgsystemen die nodig zijn om de innovatie te accommoderen, de bewijsvoering die vereist is door verschillende belanghebbenden en mogelijke routes naar vergoeding en bekostiging van de innovatie. Er wordt collectieve feedback gegeven om een waardevolle innovatie succesvol vooruit te helpen.

Stap 3

De laatste stap is de schriftelijke Innovation Guide die de innovator ontvangt waarin de uitkomsten van de deskresearch en de Ronde Tafel sessie zijn samengevat. Deze biedt een allesomvattend document dat de collectieve aanbevelingen van de kritieke belanghebbenden schetst, inclusief duidelijke vervolgstappen voor de verdere ontwikkeling van de innovatie. Om ervoor te zorgen dat de inhoud van de Innovatiegids en de begeleiding van de stakeholders duidelijk is, wordt er een close-out call georganiseerd om eventuele laatste vragen te bespreken.



HI-NL INFRASTRUCTUUR VOOR VROEGE DIALOOG TUSSEN INNOVATORS EN STAKEHOLDERS: WERKWIJZE EN ERVARINGEN

ERVARINGEN

In totaal zijn er in 2020, het eerste jaar van HI-NL, zeven Ronde Tafels georganiseerd over een breed scala aan innovaties zoals 3D-printen, eHealth, diagnostiek, robotica en een COVID-19 sneltest. De feedback die we tot nu toe van de innovators en van alle deelnemende belanghebbenden hebben ontvangen, is buitengewoon bemoedigend.

Hoofdpunten uit de feedback zijn de kosten en tijdsbesparing die de Ronde Tafel service de innovators heeft opgeleverd, de hoge kwaliteit van de kennis en ervaring van de experts die aanwezig waren tijdens de Ronde Tafel sessies en de nuttige, concreet geformuleerde vervolgstappen die in de Innovation Guide opgenomen waren.

Daarnaast werd de wens voor verdere, intensievere begeleiding door HI-NL in het innovatietraject na de Ronde Tafel ook expliciet uitgesproken. Dit is een wens waar HI-NL een duidelijke ambitie heeft om in de toekomst aan tegemoet te komen door een verdere uitbreiding van de dienstverlening

SUBSIDIEMOGELIJKHEDEN

HI-NL heeft geen winstoogmerk maar vraagt innovators om een vergoeding om de kosten van de Ronde Tafel service te dekken. Om de dienst daarnaast breder toegankelijk te maken voor meer innovators (zoals startups) en verschillende soorten innovaties, werkt HI-NL samen met verschillende financieringsprogramma's. Voorbeelden van programma's die innovators ter beschikking staan om de Ronde Tafel service (gedeeltelijk) te financieren zijn het Health~Holland Match Call-programma en het IMDI Call-programma. De eerste Ronde Tafel sessies waarbij gebruik wordt gemaakt van dergelijke financieringsmethoden hebben inmiddels plaatsgevonden. Ze bieden innovators een geweldige kans om tegen een gereduceerd tarief gebruik te maken van de service van HI-NL.

CONCLUSIE

HI-NL heeft in de afgelopen periode een stevig fundament gelegd met het bij elkaar brengen van relevante en betrokken stakeholders en het uitvoeren van Ronde Tafels. De komende jaren zal HI-NL voortbouwen op dit succes en zowel haar dienstverlening als scope uitbreiden op het gebied van vroege evaluatie van zorginnovaties, ontwikkelen van meetmethodieken en onderzoekstemplates die zijn toegespitst op de verschillende typen en klasse medische hulpmiddelen en technologie. De positieve reacties op de georganiseerde Ronde Tafels sterken HI-NL in het vertrouwen in het (maatschappelijke) nut en werking de aangeboden dienstverlening.

De visie van HI-NL is om een consistent, transparant en toepasbaar evaluatie- en implementatiekader te creëren voor alle soorten innovaties in de gezondheidszorg of medische technologie, inclusief eHealth, AI en allerlei andere moderne medische technologie. Een dergelijk raamwerk moet samen met alle relevante belanghebbenden worden ontworpen en diep worden ingebed in het Nederlandse ontwikkelings-, regelgevings- en vergoedingslandschap van de medische technologie en hulpmiddelen.

Maroeska Rovers is hoogleraar Evidence based chirurgie aan het Radboudumc. Carl Moons is hoogleraar Klinische Epidemiologie bij het Julius Centrum van het UMC Utrecht. Daarnaast zijn zij directeur van HI-NL.

EXPLORATIEVE SCENARIO ANALYSES IN VROEGE HTA

Melanie Lindenberg, Wim van Harten en Valesca Retèl

INTRODUCTIE

In de afgelopen jaren heeft het gebruik van vroege HTA analyses een vlucht genomen. Ook beleidsadviseurs en subsidieverstrekters vragen steeds vaker naar een vroege evaluatie van een nieuwe technologie om op basis hiervan in te kunnen schatten of de innovatie kansrijk is om geïmplementeerd te worden en of vervolgonderzoek, -en daarmee subsidieverstrekken- zinvol is. Omdat uitkomsten van vroege evaluaties van technologieën onzeker zijn is er het afgelopen decennium veel aandacht geweest voor methodologie om onzekerheid in resultaten van vroege evaluaties te verwerken^{1,2}. Value of Information (VOI) analyses en probabilistische sensitiviteitsanalyses (PSA) kunnen hiervoor worden ingezet, maar dit wordt nog lang niet altijd gedaan omdat onzekerheid soms moeilijk in kaart te brengen is. Aangezien de kans op vergoeding en succesvolle implementatie niet alleen afhangt van kosten en effecten, maar ook van aspecten zoals competitie op de markt, houding van de

eindgebruiker en patiënt en de infra-structuur of organisatie³ zijn aanvullende methodes nodig om de invloed van deze implementatiefactoren te exploreren. Een explorerende scenario analyse kan voor dit doeleinde ingezet worden. Hiermee kunnen we inzicht krijgen door te kijken naar de verwachte uitkomsten van een set met verschillende scenario's en kunnen bijvoorbeeld beleidsadviseurs een weloverwogen keuze maken ten aanzien van mogelijke (vervolg)studies en subsidies, en/of (voorwaardelijke) toelating tot het basispakket.

Het proces voor het "schetsen" van scenario's vindt zijn oorsprong in public policy en bedrijfskunde waar het met name gebruikt wordt door grote bedrijven om verwachte ontwikkelingen in de toekomst in te schatten en daarmee een zo goed mogelijke en toekomstbestendige bedrijfsvisie en strategie te ontwikkelen. Een van de bekendste en eerste bedrijven die hier gebruik van maakte was Royal Dutch Shell⁴. Voor het opstellen en

evalueren van alle mogelijke toekomst-scenario's worden naast het gebruik van bedrijfs- en sectorgegevens en literatuuronderzoek, relevante stakeholders uitgenodigd met verschillende perspectieven om zo een compleet beeld te krijgen van alle mogelijk toekomstige veranderingen beschreven als "wat als?"-scenario's voor bijvoorbeeld de komende 10 jaar. In het kader van Constructive Technology Assessments (CTA) is door prof Rip en prof Schot gebruik gemaakt van socio-technische scenario's om de implicaties van nano-technologie te bestuderen⁵. Scenario's worden eveneens gebruikt door de overheid om plannen voor met name het klimaat te onderbouwen⁶.

De scenario analyses die we in dit artikel beschrijven zijn initieel kwalitatief en explorerend van aard, en worden vervolgens gekwantificeerd om de impact in een vroeg kosten-effectiviteitsanalyse(KEA)-model door te rekenen. In dit artikel beschrijven we de stappen en een klinische casus waarin

een scenario analyse in aanvulling op een vroege KEA is uitgevoerd.

STAPPENPLAN VOOR HET OPSTELLEN VAN SCENARIO'S IN VROEGE HTA

Geïnspireerd door de theorieën hierboven beschreven, hebben we een scenario-analyse stappenplan ontwikkeld en toegepast^{6,7} welke gebruikt kan worden in vroege HTA om impact en onzekerheid te exploreren en vervolgens in een vroege KEA te verwerken:

Stap 1. Definitie van de scope

Het definiëren waarvoor de explorerende scenario analyse gewenst is, denk hierbij aan de mogelijke ontwikkelingen van de innovatie, reactie van stakeholders bij de implementatie ervan, de huidige standaard zorg die geboden wordt, de setting en de tijdspanne waarvoor de scenario's worden opgesteld (bijv. 5 of 10 jaar).

Stap 2. In kaart brengen van mogelijke belemmerende en bevorderende factoren

EXPLORATIEVE SCENARIO ANALYSES IN VROEGE HTA

Om alle mogelijke belemmerende en bevorderende factoren in kaart te brengen is het noodzakelijk systematisch (grijze) literatuur te bestuderen om thema's te identificeren die in de toekomst een rol kunnen spelen in de implementatie. Bepaalde (implementatie) theorieën kunnen hierbij helpen om als kader te fungeren, zoals het NASSS framework³ of de diffusietheorie van Rogers⁹.

Stap 3. Prioriteren van belemmerende en bevorderende factoren met experts

In overleg met experts worden de gevonden factoren besproken en geprioriteerd. Soms is het nodig om ook in deze fase nog aanvullende literatuur te includeren, welke aangeraden wordt door de experts.

Stap 4. Het opstellen van eenduidige scenario's (max. 10)

In een kleinere groep wordt, op basis van de lijst van geprioriteerde factoren van invloed op de implementatie van de technologie, mogelijke scenario's opgesteld (maximaal 10 scenario's is een advies). In

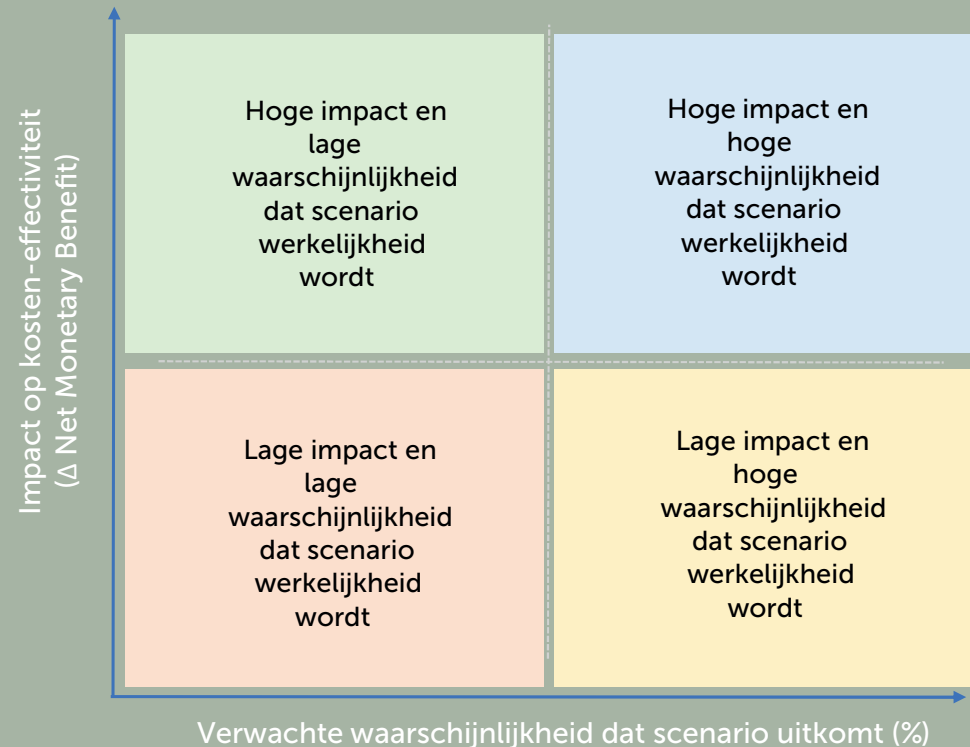
een scenario wordt een korte, eenduidige omschrijving (1 of 2 zinnen) gegeven van een concrete situatie in de toekomst, bijvoorbeeld: "20% van de patiënten die in aanmerking komen voor de nieuwe behandeling, willen deze behandeling niet ondergaan vanwege de verwachte bijwerkingen". Inzichten vanuit socio-technologische theorie kunnen hierbij gebruikt worden waarbij de dynamiek van een nieuwe technologie verwerkt wordt⁵.

Stap 5. Valideren van scenario's met experts en/of stakeholders

De scenario's worden besproken met stakeholders en experts om een eenduidige en een gevalideerde set van scenario's te creëren zodat deze door een grotere groep van respondenten op dezelfde manier geïnterpreteerd zullen worden en beoordeeld kunnen worden.

Stap 6. Beoordelen en rangschikken van de scenario's

Bij voorkeur in een grote groep van experts en stakeholders (inclusief believers



Figuur 1: Matrix waarin de impact van scenario's op de verwachte kosteneffectiviteit en hun waarschijnlijkheid gevisualiseerd kan worden.

en non-believers), wordt de waarschijnlijkheid dat de scenario's uitkomen getoetst. Hiervoor kan een survey gemaakt worden, of kan er gestemd worden in een Delphi workshop setting.

Stap 7. Uitkomsten van de scenario's verwerken in een vroeg KEA model.

Ten slotte worden de resultaten van de gekwantificeerde scenario's in een (vroeg) KEA-model verwerkt om de ervan impact te bepalen.

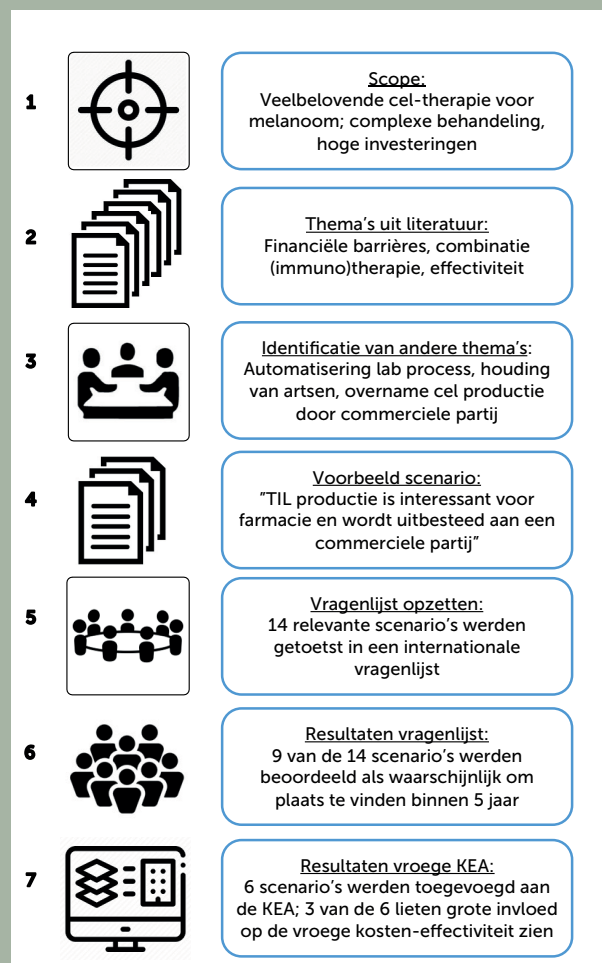
INTERPRETATIE VAN DE SCENARIO'S TOEGEVOEGD AAN EEN KOSTEN-EFFECTIVITEITSANALYSE

In figuur 1 wordt de impact op de kosten-effectiviteit, vergeleken met de basis analyse, (bijv. uitgedrukt in "net monetary benefit" van de interventie) weergegeven t.o.v. de waarschijnlijkheid dat een scenario plaatsvindt. Wanneer een scenario zich in het blauwe kwadrant bevindt, met hoge impact en hoge waarschijnlijkheid is het zinvol voor stakeholders om

te anticiperen op dit scenario. Op deze manier kan bijvoorbeeld een verwachte barrière voor implementatie ondervangen worden. Wanneer een scenario lage impact en een lage waarschijnlijkheid (oranje) laat zien behoeft dit scenario geen actie. Voor de andere twee kwadranten (groen en geel) waarbij sprake is van hoge impact en lage waarschijnlijkheid of andersom, zal bijvoorbeeld een risicoanalyse of SWOT analyse uit moeten wijzen of stakeholders op deze scenario's zouden moeten anticiperen. Voor de scenario's die niet direct effect hebben op parameters in het vroege KEA-model kan een zelfde matrix gebruikt worden met op de y-as de verwachte impact op de implementatie in plaats van de impact op kosten-effectiviteit.

CASUS: CEL-THERAPIE MET TUMOR-INFILTRERENDE LYMFOCYTEN (TIL)

Het stappenplan wordt hiernaast geïllustreerd aan de hand van een casus



Figuur 2: Stappenplan uitgelegd in een klinische casus
Andere voorbeelden van explorerende scenario analyses uitgevoerd voor de implementatie van innovatieve behandelingen zijn te vinden voor de MamaPrint (genetisch profiel voor borstkanker)¹¹, en de implementatie van Whole Genome Sequencing in Nederland^{8,12}.

EXPLORATIEVE SCENARIO ANALYSES IN VROEGE HTA

in figuur 2. Zie voor meer details de publicaties over de vroege KEA en de scenario analyse.^{10,7}

DISCUSSIE EN CONCLUSIE

De toepassing van exploratieve scenario analyse is vrij nieuw in het HTA vakgebied. Vervolgonderzoek is daarom nodig om de methodologie te verfijnen en goed te laten aansluiten bij vroege HTA modellen. Punten voor vervolgonderzoek zijn bijvoorbeeld: (1) verwerking van de mate van waarschijnlijkheid van scenario's in het KEA-model, (2) prioritering van scenario's die in het model verwerkt worden en (3) parametriseren van bijvoorbeeld gedrag of (organisatie)cultuur. Concluderend: hoe vroeger een HTA analyse uitgevoerd wordt in de translationele keten, hoe meer onzekerheid er zal zijn. Exploratieve scenario analyses helpen om mogelijke ontwikkelingen door te denken en door te rekenen om de onzekerheid en impact hiervan beter in te kunnen schatten en daarmee een meer geïnformeerde keuze te kunnen maken over

vervolgonderzoek, vervolgontwikkeling van de technologie of bijvoorbeeld voorwaardelijke toelating tot het basispakket.

Melanie Lindenberg is MedTech R&D implementatie specialist bij de Universiteit Twente/TechMed center. Valesca Retèl is hoofd HTA in het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, en senior onderzoeker bij de Universiteit Twente. Wim van Harten is research groepsleider in het Nederlands Kanker Instituut, professor kwaliteitsmanagement en zorgtechnologie bij de Universiteit Twente, en CEO bij Rijnstate.

REFERENTIES

1. Grimm et al. Pharm Econ 2020;38: 205–216.
2. Petersohn et al. Value Health 2021;24: 983-994.
3. Greenhalgh et al. J Med Internet Res 2017;19:e367.
4. Andersson J et al. Bus Hist Rev 2020; 94: 729-751.
5. Rip & Te Kulve. The Yearbook of Nanotechnology in Society, Volume I: Presenting

Futures. Berlin: Springer, 49-70, 2008

6. Dammers et al. Building scenarios for environmental, nature and spatial planning policy, PBL Netherlands Environmental, Den Haag, 2019
7. Lindenberg et al. BMC Cancer. 2020;20:712.
8. van de Ven et al. BMC Cancer. 2021;21:488.
9. Rogers. The Diffusion of Innovations. (5th ed.), 2003.
10. Retèl et al. BMC Cancer 2018;18:895.
11. Retèl et al. BMC Res Notes 2012;5:442.
12. Joosten et al. BMC Cancer 2016;16:66.

VROEGE MODELLERING VAN GEZONDHEIDSZORG-TECHNOLOGIEËN

Xavier Pouwels en Erik Koffijberg

INTRODUCTIE

Evaluaties van gezondheidszorg-technologieën (technologieën in dit artikel) vinden in toenemende mate al tijdens hun ontwikkeling plaats, in plaats van pas na hun ontwikkeling, om zo ontwikkelingsbeslissingen te kunnen informeren. Belangrijke uitkomsten daarbij zijn de potentiële toegevoegde waarde, extra kosten of besparingen, en kosteneffectiviteit van de technologie. Voor technologieën die klaar zijn om op de markt te gaan, wordt de toegevoegde waarde vaak geschat met simulatie modellen. Tijdens technologie ontwikkeling is dit echter uitdagend omdat er nog maar (zeer) weinig beschikbaar bewijs is over de verwachte kosten en effectiviteit. Dit gebrek aan bewijs in “vroege” modellering leidt dan tot meer onzekerheid rondom uitkomsten dan tijdens “reguliere” modellering (waar het doel is om bijvoorbeeld vergoedingsbesluiten te informeren)¹. In dit artikel,

bespreken we kort verschillende typen veelgebruikte gezondheidseconomische simulatie modellen en geven daarna uitleg over de doelen van vroeg modelleren en over welke typen modellen daarbij passen.

TYPEN SIMULATIE MODELLEN

Men kan verschillende typen simulatie-modellen gebruiken om de toegevoegde waarde van technologieën te schatten². De keuze voor een bepaald type model wordt vaak bepaald door, onder andere, het beschikbare bewijs rondom ontwikkeling, progressie, diagnose, en behandeling van het gezondheidsprobleem waarop de technologie zich richt, de benodigde flexibiliteit van het model om realistisch genoeg en bruikbaar te zijn, het beschikbare bewijs over de kosten en effecten van de technologie, en de modelleerervaring van de ontwikkelaars³.



VROEGE MODELLERING VAN GEZONDHEIDSZORG-TECHNOLOGIEËN

Het minst complexe, flexibele, en bewijsintensieve type model zijn beslisbomen. Beslisbomen bevatten meerdere kans-knoppen die leiden tot verschillende uitkomsten. Deze uitkomsten zijn geassocieerd met kosten en effecten. De totale kosten en effecten van technologieën worden dan berekend als de som van de kans op de verschillende uitkomsten vermenigvuldigd met hun kosten en effecten. Beslisbomen zijn eenvoudig te ontwikkelen, interpreteren, en communiceren. Echter, zijn ze vaak niet geschikt om complexe zorgpaden te modelleren en om chronische ziekten te modelleren omdat ze het aspect (de dimensie) tijd niet expliciet bevatten. Het uitbreiden van een beslisboom om het aspect tijd impliciet te reflecteren resulteert al snel in een onoverzichtelijk model.

Een relatief eenvoudig alternatief voor beslisbomen, waarbij het aspect tijd wel expliciet gemodelleerd wordt, zijn cohort health state transition modellen. Deze modellen bevatten meerdere (niet over-

lappende en gezamenlijk uitputtende) gezondheidstoestanden waar individuen in het cohort zich in kunnen bevinden. De transitie tussen gezondheidstoestanden vinden plaats in discrete tijdstappen (bijv. elke maand of elk jaar) op basis van transitiekansen. Kosten en effecten zijn gekoppeld aan elke gezondheidstoestand. Met opvolgende gezondheidstoestanden kan de invloed van tijd op (ontwikkeling en progressie van) ziekten meegenomen worden. Net als beslisbomen zijn deze modellen eenvoudig te ontwikkelen, interpreteren, en communiceren. Echter, is de flexibiliteit van cohort health state transition models gelimiteerd door de "Markoviaanse" assumptie: de transitie tussen gezondheidstoestanden hangt alleen af van de huidige (d.w.z. laatste) gezondheidstoestand waarin individuen van het cohort zich bevinden. Dit maakt het lastig om tijdsafhankelijkheden tussen gezondheidstoestanden te modelleren (bijv. een kans op progressie van ziekte die afhankelijk is van de tijd daaraan voorafgaand zonder progressie).

Ook hier kan uitbreiding van het model met meer gezondheidstoestanden een oplossing bieden maar leidt dit snel tot een onoverzichtelijk model.

Het partitioned survival model is een laatste type model waarin een groep individuen wordt gesimuleerd. Deze modellen bevatten ook meerdere (niet overlappende en gezamenlijk uitputtende) gezondheidstoestanden (met eigen kosten en effecten) waar individuen zich in kunnen bevinden. Individen kunnen ook van gezondheidstoestand veranderen op discrete tijdstappen. Hierbij wordt echter het aantal individuen in elke gezondheidstoestand bepaald aan de hand van de oppervlakte onder (en tussen) survival curves, in plaats van met transitiekansen. Het schatten van de survival curves is meestal gebaseerd op individuele uitkomsten (tijd tot een bepaalde gebeurtenis) maar kan ook gebaseerd worden op gedigitaliseerde Kaplan-Meier curves uit publicaties.

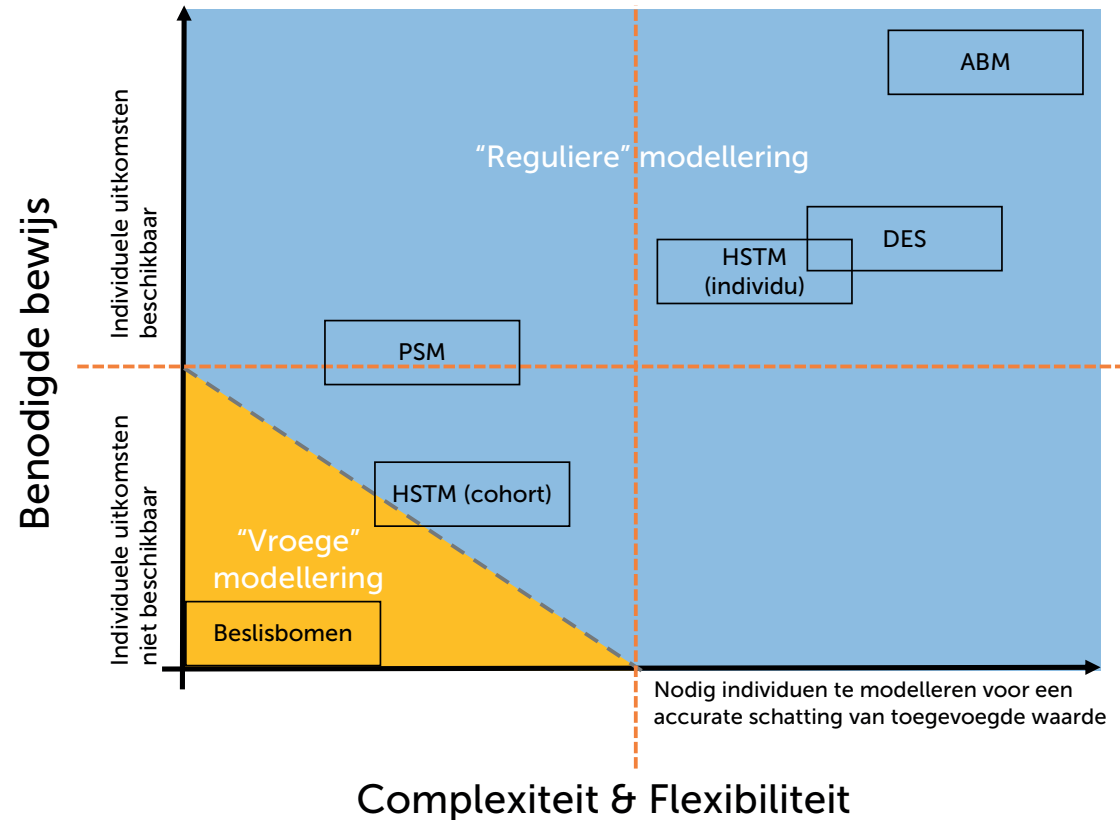
Meer flexibelere modellen reflecteren geen groepen individuen maar losse individuen. Dit maakt het mogelijk om individuele karakteristieken en medische voorgeschiedenis mee te nemen bij het bepalen van gezondheidstoestanden (individuele health state transition modellen, ook wel microsimulatie genoemd). Daarnaast zijn er typen flexibele modellen die ook de effecten van (beperkte) zorgcapaciteit en wachtrijen kunnen integreren (Discrete Event Simulation) en waarin individuen met elkaar kunnen interacteren, gedrag kunnen vertonen, en/of zich tussen locaties kunnen verplaatsen (Agent-based Modellen).

Een vuistregel om de keuze te bepalen tussen modellen die gebruik maken van gesimuleerde cohorten of individuen is de beschikbaarheid van bewijs met individuele uitkomsten. Zonder dergelijk bewijs is de toegevoegde waarde van een model dat individuen simuleert beperkt. Een vergelijking van de complexiteit en daaraan gerelateerde flexibiliteit van deze

modellen versus de benodigde bewijs om die flexibiliteit te kunnen benutten is weergegeven in Figuur 1. Hoewel er ook andere typen modellen zijn worden deze niet of slechts zelden gebruikt voor het schatten van toegevoegde waarde, kosten en kosteneffectiviteit.

ZELFDE METHODE, VERSCHILLENDE DOELEN

Vergeleken met reguliere evaluaties is bij vroege evaluaties vaak de tijd beschikbaar voor analyse korter én zijn veel minder gegevens over de kosten en effecten van de technologie beschikbaar. Hierdoor hebben modellen als beslisbomen en cohort health state transition modellen vaak de voorkeur boven meer complexe en flexibele typen modellen, zoals weergegeven in figuur 1^{4,5}. Hierbij speelt ook mee dat vroege evaluaties mede als doel hebben om discussies en beslissingen rondom verdere ontwikkeling van technologieën te stimuleren, en hiervoor transparantie en eenvoudige communicatie zeer wenselijk is. Men



Figuur 1: Schematische weergave van typen modellen volgens hun complexiteit en flexibiliteit versus de benodigde bewijs om het model te informeren. Afkortingen: ABM = agent-based modellen, DES = discrete event simulations, HSTM = health state transition modellen, PSM = partitioned survival modellen

VROEGE MODELLERING VAN GEZONDHEIDSZORG-TECHNOLOGIEËN

moet dus helder zijn over de assumpties die gemaakt werden en de beperkingen van het ontwikkelde model zodat deze (onzekere) aspecten later mogelijk verder onderzocht kunnen worden. Vroege evaluaties worden daarom vaak iteratief uitgevoerd, waarbij het model verder ontwikkeld wordt, en uitkomsten nauwkeuriger worden, naarmate er meer bewijs beschikbaar komt.

Alleen al het ontwikkelen van een simulatie model voor vroege evaluatie dwingt ontwikkelaars en andere betrokkenen om na te denken over aspecten rondom de (inzet van) technologie: wat is het doel van de technologie, in welke groep individuen zal deze worden ingezet, waar in het diagnostisch of behandeltraject, wat is nu gebruikelijk in de praktijk en welke alternatieve technologieën zijn er? Al deze aspecten hebben uiteraard een invloed op de toegevoegde waarde van de technologie maar door vroeg in het ontwikkelingsproces hierover na te denken, kan men zorgen dat de technologie efficiënt

verder wordt ontwikkeld en uiteindelijk op een optimale manier ingezet wordt. Hoewel met modellen voor vroege of reguliere evaluaties veelal dezelfde analyses uitgevoerd kunnen worden, geldt dat niet voor analyse van beslissingsonzekerheid. Tijdens een reguliere evaluatie is beslissingsonzekerheid vaak relatief laag en kan deze (grotendeels) gekwantificeerd worden in een probabilistische analyse, gebaseerd op onzekerheid in de schattingen van de modelparameters. Tijdens een vroege evaluatie is beslissingsonzekerheid vaak groot en daarnaast niet goed te kwantificeren omdat teveel aannames noodzakelijk zijn en de onzekerheid in schattingen van de modelparameters onbekend is⁵. In scenario's wordt dan (grotendeels) geanalyseerd onder welke voorwaarden de technologie (kosten)effectief zou kunnen worden, en wat de theoretisch maximale monetaire waarde van de technologie zou zijn door middel van een headroom analyse⁶.

CONCLUSIE

Modelleren in vroege ontwikkelingsstadia is nuttig om de potentiële toegevoegde waarde van technologieën te bepalen en om ontwikkelingsbeslissingen te informeren. Vaak worden hiervoor simpele modellen ontwikkeld die snel antwoorden op vragen kunnen geven en eenvoudig te interpreteren en communiceren zijn. Wellicht belangrijker nog dan deze antwoorden zijn de nieuwe vragen die het ontwikkelen van deze modellen oproepen en die inzicht geven in zowel bekende als onbekende aspecten rondom de ontwikkeling en toepassing van de technologie. Iteratieve vroege modellering past hierdoor uitstekend bij het iteratieve proces van technologieontwikkeling zelf. De eenvoudige typen modellen zullen dan ook niet verdwijnen, al zijn deze minder geschikt voor reguliere evaluaties. De voordelen die ze bieden voor vroege evaluatie worden steeds duidelijker en dus zullen ze steeds vaker aan de basis liggen van technologie evaluatie en ontwikkeling als modernere

en transparantere versie van het bekende bierviltje.

Xavier Pouwels is postdoc onderzoeker en docent HTA bij de vakgroep Health Technology & Services Research (HTSR) aan de Universiteit Twente. Erik Koffijberg is universitair hoofddocent HTA en vakgroepvoorzitter van HTSR aan de Universiteit Twente.

REFERENTIES

1. IJzerman & Steuten. *Appl Health Econ Health Pol* 2011;9:331-347
2. Brennan et al. *Health Econ* 2006;15:1295-310
3. Jin et al. *Pharm Econ* 2021;39:757-770
4. IJzerman et al. *Pharm Econ* 2017;35:727-740
5. Grutters et al. *Int J Health Policy Manag* 2019;8:575-582
6. Cosh et al. *J Commer Biotechnol* 2007;13:263-271

DE ROL VAN DE HEALTH PREFERENCE RESEARCH IN DE ONTWIKKELING EN VROEGE EVALUATIE VAN NIEUWE TECHNOLOGIEËN IN DE GEZONDHEIDSZORG

Janine van Til

Er is sprake van een immer toenemende interesse voor het betrekken van de eindgebruiker bij beslissingen in de vroege ontwikkeling van nieuwe technologieën in de gezondheidszorg. De onderzoekstroming "human-centered design" richt zich op het begrijpen van behoeften en wensen van mensen en de manier waarop producten in de gezondheidszorg hierop kunnen aansluiten. In deze context zijn producten medische hulpmiddelen en medicijnen, maar ook services, procedures, strategieën en beleid. Ook user-centered design, design thinking, service design, experience-based design, participatory systems design, co-creation en usability testing zijn vergelijkbare strategieën om gebruikers te betrekken bij het ontwerp en de ontwikkeling van nieuwe producten¹. De onderzoeksmethoden die gebruikt worden binnen deze stromingen variëren van observaties en interviews tot beschrijvend of toetsend vragenlijstonderzoek om behoeften, wensen en ervaringen in kaart te brengen. Ook health preference research wordt voor dat doel in toenemende mate gebruikt in de vroege fase van technologie ontwikkeling.

Onderzoek naar health preferences, oftewel voorkeuren voor gezondheid(szorg), is gericht op het begrijpen van de waarde van gezondheid en gezondheid gerelateerde technologieën en services voor patiënten². Informatie over patiënten voorkeuren wordt breed gedefinieerd als kwalitatieve of kwantitatieve uitspraken van patiënten t.a.v. de relatieve wenselijkheid en acceptatie van verschillende interventies, uitkomsten van interventies of onderscheidende kenmerken van die interventies³. In een recente review van methoden om voorkeuren te meten wordt onderscheid gemaakt



tussen methoden om voorkeuren kwalitatief te verkennen en methoden om voorkeuren kwantitatief te meten⁴. Waar de verkennende methoden tot doel hebben te achterhalen welke kenmerken van gezondheidsinnovaties belangrijk zijn voor patiënten,

DE ROL VAN DE HEALTH PREFERENCE RESEARCH IN DE ONTWIKKELING EN VROEGE EVALUATIE VAN NIEUWE TECHNOLOGIEËN IN DE GEZONDHEIDSZORG

zijn kwantitatieve methoden erop gericht te meten hoe belangrijk deze kenmerken zijn, en welke offers patiënten bereid zijn te maken om de beoogde voordelen van de nieuwe innovaties te bereiken.

Binnen de kwantitatieve methoden zijn er weer verschillende technieken, waarbij discrete choice experiments (DCE), best-worst scaling (BWS) en de threshold technique (TT) methodologisch het best aansluiten bij de economisch theorieën over hoe mensen tot beslissingen komen. De data die voortkomt uit preference onderzoek wordt vervolgens statistisch geanalyseerd om de keuze voor gezondheidszorginnovaties te voorspellen, maar belangrijker nog om empirisch te verklaren op basis van welke kenmerken van de innovatie deze keuze tot stand komt. Daarmee krijgt de ontwikkelaar van een nieuwe technologie inzicht in het belang van de verschillende kenmerken van een nieuw product bij de keuze voor dit type product, en in de afwegingen tussen voor- en nadelen van een nieuwe technologie die de gebruiker maakt.

In vroege fasen van technologieontwikkeling bestaat nog veel onzekerheid over mogelijke uitkomsten, het proces en het ontwerp van de technologie. Een van de bekende risico's in de vroege fase van ontwikkeling is het optimisme van ontwikkelaars, behandelaren en patiënten over de mogelijke therapeutische effecten van een technologie. Juist kwantitatieve health preference methoden bieden, meer dan traditionele methoden die gebruikt worden in human-centered design, de onderzoeker en ontwikkelaar de mogelijkheid om de hypothetische variatie in uitkomsten van een nieuwe behandeling op een systematische manier voor te leggen aan de eindgebruiker. Daarmee lijkt de toepassing van health preference methoden een duidelijk meerwaarde te hebben in vroege technologie ontwikkeling.

Een voorbeeld van technologie waarbij preference research gebruikt wordt om in een vroege fase inzicht te krijgen in wensen en behoeften van patiënten is genterapie. Genterapie wordt in toenemende mate erkend als een mogelijke behandelingsbenadering voor een breed scala aan aandoeningen. De belofte van therapeutische en/of curatieve voordelen door de modificatie van genetisch materiaal biedt veel patiënten met een chronische, mogelijke levensbedreigende aandoening, hoop op genezing of verbetering. Tegelijkertijd hebben de bekende en potentiële risico's van genterapie geleid tot publieke discussies over de wenselijkheid van genterapie. Een beter inzicht in de afweging tussen mogelijke voordelen en nadelen is dus relevant voor de waarde van genterapie voor toekomstige patiënten, en de ontwikkelaars daarvan.

De voorbeelden waarbij health preference onderzoek gebruikt is om de waarde van genterapie te bepalen zijn zeer divers in methoden en resultaten. Zo onderzochten Paquin et al. de bereidheid tot deelname aan een klinische trial met genterapie bij mensen met de ziekte van Duchenne met behulp van BWS⁵. Mensen met Duchenne en hun zorgverleners hechtten de meeste waarde aan de mogelijke positieve effecten van genterapie op spierfunctie. Dit was ook meer dan twee keer zo belangrijk als een kleine kans op overlijden en het risico dat bij deelname aan dit onderzoek, genterapie in de toekomst geen optie meer is. Witkop et al. onderzochten, middels een DCE, de voorkeuren van mensen met hemofilie bij het kiezen voor genterapie⁶. Van de behandelkenmerken die werden gewogen, waren vooral het onbekende risico op korte en lange termijn effecten (mogelijk nadeel) en de lagere belasting van behandeling (mogelijk voordeel) van invloed op de waardering van genterapie. De resultaten van de studie laten zien dat patiënten in de doelgroep een groter belang hechten aan effect op het verminderen van de kans op bloedingen en de impact van behandeling dan op de mogelijke veiligheidsrisico's⁶. Overbeeke et al. deden een vergelijkbaar

onderzoek, maar dan met de threshold technique⁷. Uit dit onderzoek bleek grote variatie tussen mensen in de bereidheid de risico's van genterapie te accepteren. Waar sommige mensen alleen genterapie accepteren als de voordelen groot zijn, waren er ook mensen die grote risico's willen nemen om genterapie te ontvangen, zelfs als het voordeel minimaal is. Monette et al. onderzochten, middels een DCE, de overwegingen van mensen met spinale musculaire atrofie bij de keuze voor hun behandeling, en genterapie was daarbij één van de opties⁸. Ook in deze studie waren de manier waarop de behandeling plaatsvond (dagelijkse orale of eenmalige intraveneuze toediening) en de veiligheidsrisico's belangrijke kenmerken van behandeling met genterapie. De resultaten van deze studie laten zien dat patiënten maar in beperkte mate bereid zijn om te kiezen voor een hoog risico behandeling ondanks de mogelijke hogere effectiviteit.

Bovenstaande studies geven inzicht in een aantal belangrijke uitdagingen die bepalend zijn voor de waarde van health preference research in vroege technologie ontwikkeling. Een belangrijke uitdaging tijdens de ontwikkeling van een health preference instrument is de vertaling van de vaak onzekere verwachtingen t.a.v. de mogelijke uitkomsten van een nieuwe technologie die voortkomen uit kwalitatief onderzoek naar de inherent reductionistische structuur van attributen (en levels) in een health preference studie. Daarnaast zijn de resultaten van health preference onderzoek niet altijd eenduidig, zoals de studies van Monette, Witkop en Overbeeke⁶⁻⁸ laten zien. Ten dele is dit te verklaren door de unieke kenmerken van de aandoening, maar ook de manier waarop attributen worden uitgelegd, en de health preference methode waarmee voorkeuren worden gemeten hebben invloed op de bevindingen. Het effect van meetmethode en de manier waarop attributen worden geoperationaliseerd op de uitkomsten van een health preference instrument vragen om verder onderzoek. Ontwik-

kelaars, maar ook beleidsmakers, zien health preference research in toenemende mate als een belangrijke bron van informatie, die bepalend is voor het succes en de acceptatie van een technologie, voordat een bredere inzet werkelijkheid zal worden. Zowel de European Medicine Agency (EMA) als de Food and Drug Administration (FDA) in de U.S. ondersteunen onderzoeksprojecten waarin de toepassing van health preference methoden wordt onderzocht. De belangrijkste horde voor de toepassing voorkeuren van patiënten in vroege technologie ontwikkeling is het aantonen van de meerwaarde van de uitkomsten voor werkelijke besluitvorming. In de toekomst zal blijken of de uitkomsten van health preference studies ontwikkelaars zullen overtuigen hun technologie aan te passen en beleidsmakers overtuigen om een technologie toe te laten tot de markt, omdat patiënten de risico's accepteren.

Janine Van Til is universitair docent bij de vakgroep Health Technology & Services Research (HTSR) aan de Universiteit Twente

REFERENTIES

1. Melles et al. *Int J Qual Health Care* 2021;12:37-44.
2. Craig et al. *Patient* 2017;10:507-510.
3. FDA. Patient Preference Information – Voluntary Submission, Review in Premarket Approval Applications, Humanitarian Device Exemption Applications, and De Novo Requests, and Inclusion in Decision Summaries and Device Labeling, 2016.
4. Soekhai et al. *Drug Discovery Today* 2019;24: 1324-1331.
5. Paquin et al. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:102.
6. Witkop et al. *Haemophilia* 2021;27: 769-782.
7. van Overbeeke et al. *Haemophilia*, doi: 10.1111/hae.14401. Epub ahead of print.
8. Monnette et al. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:36.

VROEGE HTA; OP ZOEK NAAR DE WARE POTENTIE

Janneke Grutters en Geert Frederix

ACHTERGROND

De introductie van geavanceerde en dure technologie in combinatie met het moeilijke verloop van de implementatie van niet effectieve zorg vergroten de huidige zorgen over de betaalbaarheid en houdbaarheid van de zorg. Dit heeft geleid tot een besef dat er al in een vroege fase van ontwikkeling van medische technologie aandacht moet zijn voor aspecten als kosteneffectiviteit, draagvlak en betaalbaarheid, de zogenaamde vroege Health Technology Assessment (HTA). Vroege HTA is echter niet nieuw. Al in de jaren 90 werd de iteratieve inzet van gezondheidseconomisch modelleren, gedurende het ontwikkeltraject van innovaties, voorgesteld.¹

Ondanks dat HTA een zeer breed vakgebied is, is de literatuur op het gebied van vroege HTA vaak gericht op modelmatige gezondheidseconomische analyses die als doel hebben de ontwikkelaar te informeren over de verdere ontwikkeling van zijn of haar innovatie.² Door vra-

gen zoals "wat is nodig om de innovatie kosteneffectief te kunnen inzetten" in maat en getal te beantwoorden krijgt de ontwikkelaar in een vroege fase waardevolle informatie die kan leiden tot een kosteneffectievere inzet en ontwikkeling van de innovatie.³ Vroege HTA kan echter ook meer kwalitatief worden aangepakt, en het kan andere besluitvormers informeren, zoals eindgebruikers van een innovatie. Het kan ziekenhuizen helpen om investeringsbeslissingen te nemen, of klinici helpen om te besluiten of zij een nieuwe techniek of apparaat willen onderzoeken of implementeren. Ook door subsidieverstrekters zoals ZonMw of de Hartstichting wordt vroege HTA ingezet. Bij het besteden van maatschappelijke middelen zoals onderzoeksbudgetten wordt sterk de noodzaak gevoeld om ervoor te zorgen dat deze besteding tot maatschappelijke impact leidt (maatschappelijke 'return on investment'). Binnen het Innovative Medical Device Initiative (IMDI) van ZonMw is vroege HTA, specifiek het gezondheidsecono-



misch modelleren, bijvoorbeeld ingezet om besluitvorming rondom honorering te informeren. In het programma Translationeel onderzoek is vroege HTA een

verplicht onderdeel van de projecten om te stimuleren dat de projecten bijdragen aan betaalbare zorg.

In het artikel van Pouwels en Koffijberg in dit bulletin is al uitgebreid beschreven welke methoden van vroege HTA gebruikt kunnen worden. De beschikbaarheid van methoden betekent echter nog niet dat vroege HTA is ingebed in het ontwikkelproces van medische technologie.⁴ We denken dat dit mede veroorzaakt wordt door een aantal misverstanden die bestaan rondom vroege HTA. In deze bijdrage proberen we een viertal misverstanden uit de wereld te helpen. Tegelijkertijd benadrukken we vier belangrijke elementen om vroege HTA succesvol in te zetten en op die manier de ware potentie te kunnen benutten.

MISVERSTAND #1: VROEGE HTA ≠ BEOORDELING

Traditioneel ligt binnen de HTA een sterke focus op economische evaluatie om vergoedingsbeslissingen te informeren. Op dat moment is er al veel bewijs over effectiviteit beschikbaar, en resulteert de analyse in een beoordeling of de innovatie kosteneffectief is of niet. In vroege

HTA is er geen of nauwelijks informatie beschikbaar over de effectiviteit van de innovatie, en kunnen geen harde conclusies worden getrokken. Het doel van een vroege HTA is daarom veel meer exploratief dan beoordelend. Het geeft inzicht en kan helpen om de waarde van de innovatie te optimaliseren. Een innovatief product met weinig waarde in een specifieke context kan bijvoorbeeld wel waarde hebben in een andere context. Inzicht hierin kan de ontwikkelaar of eindgebruiker helpen om de indicatie of plek in het zorgpad te vinden waar de innovatie het meest waardevol is. Daarnaast kan dit inzicht ervoor zorgen dat investeerders verder willen investeren in het product vanwege de potentie.

MISVERSTAND #2: VROEGE HTA ≠ 'ONE SIZE FITS ALL'

Een vroege HTA kan uit veel verschillende methoden bestaan, met verschillende doelen.^{2,5,6} Dit kan bijvoorbeeld variëren van usability en feasibility testing tot een economische evaluatie, of interviews

rondom draagvlak. Het is van groot belang om voorafgaand aan de vroege HTA inzichtelijk te maken welke vragen de opdrachtgever heeft, en bij de inzet van welke methoden uit de gereedschapskist van de vroege HTA expert een eindgebruiker, ontwikkelaar of andere besluitvormer de meeste baat heeft. Dit hangt bijvoorbeeld af van de fase van ontwikkeling waarin de innovatie zich bevindt, het besluit dat de vroege HTA moet informeren, en de beschikbaarheid van data over zowel de huidige zorg als de innovatie. Mogelijk is een combinatie van methoden nodig, of verschillende methoden op specifieke momenten. Bovendien zal de waardepropositie, en daarmee de verwachte impact van de innovatie, niet altijd gericht zijn op kosteneffectiviteit. Per innovatie moet worden bekeken hoe de beoogde innovatie een waardevolle oplossing zou kunnen bieden, en hoe waarde moet worden geoperationaliseerd.⁷ Vroege HTA vergt dus maatwerk, in nauwe afstemming met betrokken partijen.

MISVERSTAND #3: VROEGE HTA ≠ ÉÉN ENKEL INTERVIEW

Om in een vroege fase van ontwikkeling inzicht te krijgen in de potentiële meerwaarde van een innovatie, is het belangrijk dat verschillende belanghebbenden worden betrokken (dit wordt ook benadrukt in het HI-NL artikel in dit bulletin).^{4,8,9} De waarde van een innovatie wordt bepaald door alle partijen die met deze innovatie in aanraking (zullen) komen, zoals ontwikkelaars, business developers, investeerders, patienten, klinici en verzekeraars.⁷ Het in een vroege fase betrekken van deze stakeholders kan inzicht verschaffen in de mogelijke waarde van de innovatie in de context van de zorg, hoe het traject tot implementatie in de zorg er uit ziet, en wat nodig is voor succesvolle evaluatie, implementatie en opschaling. ZonMw programma's als IMDI en Translationeel Onderzoek leggen al de nadruk op het belang van gebruikerscommissies. Het is nuttig om in deze gebruikerscommissies, maar ook in

VROEGE HTA; OP ZOEK NAAR DE WARE POTENTIE

afzonderlijke interviews of focusgroepen met belanghebbenden, in te gaan op de mogelijke meerwaarde van de innovatie, en hoe deze te realiseren en/of te vergroten. Een innovatie kan alleen meerwaarde hebben als eindgebruikers bereid zijn om hun medewerking te verlenen aan de uiteindelijke implementatie ervan. Het is belangrijk om al in een vroege fase van ontwikkeling helder te krijgen wat daarvoor nodig is.

MISVERSTAND #4: VROEGE HTA ≠ EENMALIG

Binnen een aantal subsidieprogramma's is het doorrekenen van de 'headroom' (ruimte voor verbetering) of verwachte kosteneffectiviteit een belangrijk onderdeel binnen de aanvraag. Een goede samenwerking tussen de aanvrager en de HTA expert die de analyse maakt is hierbij essentieel. Door een nauwe samenwerking neemt de kwaliteit van een analyse toe, omdat dan de bronnen die gebruikt worden ter onderbouwing betrouwbaarder, relevanter en meer valide zijn. Het

voorkomen van 'cherry picking' geeft een realistisch en eerlijk beeld van de ruimte voor verbetering of verwachte kosteneffectiviteit, wat uiteindelijk in het belang van alle stakeholders is. Het is dan ook essentieel dat HTA experts vroeg in het subsidieaanvraagproces betrokken worden voor een nog betere samenwerking met het projectteam, zowel voorafgaand als gedurende een (translationeel) onderzoeksproject.

Naast de structurele inbedding van de HTA expert in het team is het belangrijk dat de vroege HTA structureel is ingebed in het ontwikkel- en onderzoeksproces, en regelmatig herhaald gaat worden.⁹ Ten eerste kan door deze herhaling de impact van de beoogde innovatie gemonitord worden. Bij deze monitoring wordt de focus op het uiteindelijke doel van de innovatie gelegd, waardoor de ontwikkeling en/of het onderzoek op tijd bijgestuurd kan worden. Ten tweede kan door de HTA te herhalen de eerste vroege HTA geëvalueerd worden. Zo kan op een later

moment bekeken worden of de vroege HTA informatief is geweest of dat er aanpassingen kunnen worden gedaan, zodat de vroege HTA zelf verder ontwikkeld en verbeterd kan worden.

CONCLUSIE

Vroege HTA is meer dan de traditionele HTA in een vroege fase.⁴ Om vroege HTA optimaal te kunnen integreren in het (translationele) ontwikkelproces van medische technologie is het van belang dat dit erkend wordt. In deze bijdrage hebben wij gepoogd om enkele misverstanden over vroege HTA uit te wereld te helpen. Hiermee hopen we bij te dragen aan nog beter gebruik van vroege HTA, om op die manier de ware potentie ervan te kunnen benutten.

Janneke Grutters is universitair hoofddocent aan het Radboudumc. Geert Frederix is als universitair hoofddocent verbonden aan het Julius Centrum van het UMC Utrecht.

Deze bijdrage is tot stand gekomen dankzij financiering van ZonMw, project 40-44600-20.

REFERENTIES

1. Sculpher et al. *J Health Serv Res Policy* 1997;2:26–30.
2. IJzerman et al. *Pharm Econ* 2017;35:727-740.
3. Grutters et al. *Int J Health Policy Manag* 2019;8:575-582.
4. Tummers et al. *Int J Technol Assess Health Care* 2020;36:481-485.
5. Bouttell et al. *Int J Technol Assess Health Care*, online ahead of print.
6. Støme et al. *Int J Technol Assess Health Care* 2019;35:17-26.
7. Grutters et al. 2021, Zorginstituut Nederland.
8. Kluytmans et al. *Value Health* 2019;22:601-606.
9. Koffijberg et al. *Kosten van zorg: hoe medische technologie kan bijdragen aan betaalbare zorg?* 2020, 4TU.

VOORKOM VERSPILLING VAN ZORGBUDGET

Mohamed El Alili

In dit proefschrift identificeerden we de meest optimale (frequentistische) statistische methoden voor het verdelen van het zorgbudget aan de hand van zogenaamde empirische economische evaluaties. Om te voorkomen dat schaarse financiële middelen in de gezondheidszorg worden verspild, is het van belang om gebruik te maken van optimale statistische methoden in de analyse van empirische economische evaluaties. Het gebruik van incorrecte methoden kan leiden tot verkeerde conclusies door beleidsmakers met betrekking tot de inhoud van ons basispakket.

SCHAARS ZORGBUDGET

De financiële middelen in de zorg zijn schaars. Dat betekent dat we dit schaarse zorgbudget op een verstandige manier moeten gebruiken. In andere woorden, zo efficiënt mogelijk. Dit houdt in dat we het op een zodanige manier moeten inzetten, dat dit de gezondheid van de Nederlandse populatie maximaal ten goede komt. Om het zorgbudget zo efficiënt mogelijk te verdelen is informatie nodig over de investering die moet worden gedaan of de besparing die wordt bewerkstelligd in relatie tot wat een bepaald geneesmiddel of interventie in gezondheid oplevert. Deze informatie kan worden verkregen door het uitvoeren van empirische economische evaluaties. Hierbij wordt gebruikt gemaakt van data uit klinische onderzoeken. Een belangrijke voorwaarde voor het gebruik van deze data in de besluitvorming door beleidsmakers is dat de opzet van de studie en de statistische analyse van goede kwaliteit moeten zijn.

COMPLEXE DATA

De data voor empirische economische evaluaties, bestaande uit zorggebruik en effectiviteitsdata, kent een aantal uitdagingen. Gebaseerd op onze ervaringen met het uitvoeren van economische evaluaties alsook de literatuur hebben wij een aantal belangrijke statistische complexiteiten geïdentificeerd: baseline verschillen, scheef-

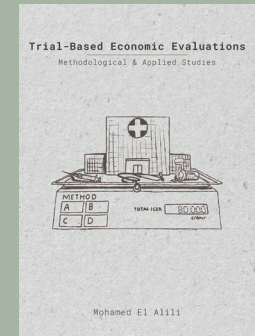
verdeelde kosten, gecorreleerde kosten en effecten, geclusterde data, longitudinale data en missende data.

VERBETERDE STATISTISCHE METHODEN

Dit proefschrift toont aan dat de kwaliteit van huidig uitgevoerde empirische economische evaluaties te wensen overlaat. Vervolgens wordt er hierop ingespeeld door passende statistische methoden samen te vatten en te evalueren voor de eerdergenoemde statistische complexiteiten. Ter illustratie, aanbevolen methoden lopen uiteen van standaard regressiemodellen om te corrigeren voor baseline verschillen, hiërarchische regressiemodellen voor geclusterde data, tot aan multiële imputatie voor het opvullen van missende data.

ONDERZOEK

Voor dit proefschrift identificeerden we aanbevelingen in internationale farmaco-economische richtlijnen en de literatuur. Daarnaast evalueerden we de statistische performance van verschillende statistische methoden aan de hand van empirische en gesimuleerde data. Tot slot, illustreerden wij het gebruik van geschikte statistische methoden in toegepaste empirische economische evaluaties. Verder, om onderzoekers te faciliteren in het uitvoeren van empirische economische evaluaties, waarbij zij de statistische complexiteiten inherent aan empirische economische evaluaties in acht nemen, is er software code aan dit proefschrift toegevoegd. Hiermee hopen we te kunnen bijdragen aan het verbeteren van de statistische kwaliteit van empirische economische evaluaties. Idealiter zou dit moeten leiden tot een verbeterd besluitvormingsproces en het voorkomen van een verspilling van het zorgbudget.



HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT THROUGHOUT THE DRUG LIFECYCLE

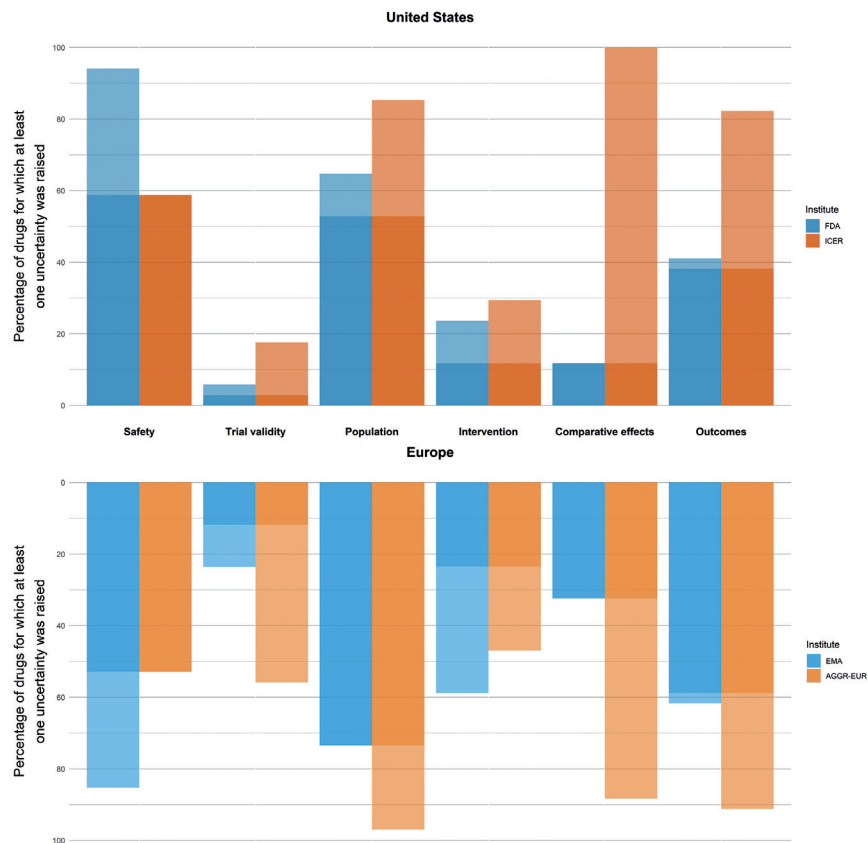
Rick Vreman

De toegang van patiënten tot geneesmiddelen staat onder druk. Hoge prijzen maar ook gecompliceerde processen en lange beoordelings- en onderhandelingstijdlijnen leiden ertoe dat patiënten moeten wachten op geneesmiddelen of geheel geen toegang krijgen. Het doel van dit proefschrift was om te onderzoeken hoe health technology assessment (HTA) gedurende de levenscyclus van geneesmiddelen het beste ingezet kan worden om toegang tot geneesmiddelen te bevorderen. Een belangrijk onderdeel hierbij was de afstemming tussen het verkrijgen van marktautorisatie en vergoeding. Historisch gezien is het verkrijgen van marktautorisatie (op basis van een positieve baten-risico balans) het meest cruciale moment in de geneesmiddellevenscyclus, maar de toenemende kosten in de zorg hebben geleid tot een groeiende rol van HTA organisaties. HTA organisaties voeren een eigen evaluatie uit van de relatieve effecten, en in Nederland ook o.a. de relatieve kosten (in budget impact en regelmatig ook kosteneffectiviteit). Door incompleet bewijs worden binnen deze HTA procedures vaak meerdere kritieke onzekerheden gerapporteerd, voornamelijk op het gebied van de lange termijn uitkomsten en de vergelijking ten opzichte van de juiste alternatieve behandeling, zie tevens figuur 1. Dit wordt nog versterkt in situaties waar extra weinig bewijs is en een wisselende kijk tussen regulatoire en HTA organisaties op de kwantificatie van medische nood, zoals voor producten met een conditionele marktautorisatie, leidend tot een gat tussen marktautorisatie en vergoeding. De vraag is in hoeverre onzekerheden omtrent de (kosten-) effectiviteit acceptabel kunnen zijn en tot op welke hoogte ze voorkomen kunnen worden.

Kijkend naar de eerdere fasen van de levenscyclus is in het proefschrift in verschillende vroege economische evaluaties aangetoond dat het geneesmiddelontwikkelproces

van adviezen kon worden voorzien over de grootste onzekerheden. Modeloefeningen zoals deze kunnen de discussies tussen fabrikanten en HTA organisaties ondersteunen. De sluisprocedure kan bijvoorbeeld lang duren ten gevolge van de onderhandelingen op basis van het ZIN advies. Met het vastleggen van modellen en het houden van gesprekken al vroeg in het traject kan tijd worden bespaard. Ook kunnen deze modellen na de initiële goedkeuring nog gebruikt worden om de waarde van geneesmiddelen te blijven monitoren in de latere fasen van de levenscyclus. Met behulp van managed entry agreements kan meer informatie worden verzameld en de prijs nog meer in lijn gebracht worden met de waarde van het geneesmiddel en de onzekerheid daaromtrent. In een systematische review is bekeken hoe verschillende managed entry agreements gecombineerd kunnen worden en wat de logische samenhang is tussen vergoedings- en betaalmodellen. Het is cruciaal dat een goede balans gevonden wordt tussen het juiste bewijs verzamelen vóór goedkeuring alsmede extra bewijs verzamelen ná goedkeuring, en dat aanbevelingen van HTA organisaties daarop aangepast worden.

Een belangrijke factor die niet vergeten moet worden is dat HTA organisaties niet in isolatie functioneren. Elke HTA organisatie functioneert binnen een jurisdictie, maar alle HTA organisaties functioneren binnen de EMA jurisdictie en bovendien functioneert de fabrikant wereldwijd. Samenwerking is dus cruciaal. Het onderzoek in het proefschrift heeft uitgewezen dat hoewel er duidelijke en verklaarbare verschillen zijn tussen organisaties in processen en uitkomsten, deze verschillen op een aantal vlakken ook juist klein zijn en er dus goed samengewerkt kan worden. Bijvoorbeeld op het gebied van weesgeneesmiddelen, waar de beoordelingen van relative effectiveness (door HTA organisaties) en significant benefit (door de EMA) in grote mate op elkaar



lijken. En hoewel regulatorie instanties en HTA organisaties soms verschillende onzekerheden rapporteren, in een heel groot deel van de gevallen rapporteren ze vergelijkbare onzekerheden als cruciaal, zie wederom figuur 1. Door samen te werken met de verschillende partijen, startend al vroeg in het ontwikkeltraject en aan de hand van goed afgestemde processen, informatie deling, en het gebruik van de juiste modellen, kan de ontwikkeling en het gebruik van innovatieve geneesmiddelen gedurende hun levenscyclus doelmatig gestuurd worden.

Figuur 1. Percentage geneesmiddelen waarvoor partijen onzekerheden rapporteren, naar categorie. Blauw is voor regulatorie instanties, oranje voor HTA organisaties. Vaste balken geven geneesmiddelen aan waarvoor beiden binnen die categorie onzekerheden hebben gerapporteerd, doorschijnende balken geven geneesmiddelen aan waarvoor slechts één organisatie onzekerheden heeft gerapporteerd. AGGR-EUR, geaggregeerde Europese HTA-database; ICER, Institute for Clinical and Economic Review; EMA, Europees Geneesmiddelenagentschap; FDA, Amerikaanse Food and Drug Administration.

AANKONDIGING VGE-CONGRES 2022

GEZONDHEIDSECONOMIE & PREVENTIE – UITDAGINGEN EN PRIORITEITEN VOOR WETENSCHAP, BELEID EN PRAKTIJK

DATUM : **VRIJDAG 18 MAART 2022**

TIJDSTIP : **13:00 - 16:30 UUR MET AANSLUITEND EEN BORREL**

LOCATIE : **JAARBEURS MEETUP UTRECHT**

INSCHRIJVING : **VIA WWW.GEZONDHEIDSECONOMIE.ORG**

Met het Nationaal Preventieakkoord en recente rapporten zoals 'Samenwerken aan passende zorg' en 'Kiezen voor houdbare zorg' is de aandacht voor preventie sterk toegenomen. Iedereen lijkt het erover eens dat gezondheidszorg niet alleen moet gaan over het behandelen van aandoeningen maar vooral ook over het voorkomen ervan. Onduidelijk is echter hoe deze ambitie precies moet worden doorvertaald naar beleid en praktijk. Wat is de beste rolverdeling tussen overheid, werkgevers, verzekeraars, zorgaanbieders en burgers? Welke instrumenten hebben deze partijen tot hun beschikking en zijn die instrumenten toereikend? In hoeverre biedt het huidige zorgstelsel de juiste prikkels om deze instrumenten in te zetten? Welke belemmeringen worden ervaren en hoe kunnen die worden weggenomen? Wat levert preventie eigenlijk op? Hoe meten we dat? En wegen de baten op tegen de kosten? Op het VGE-congres 2022 laten verschillende sprekers vanuit wetenschap, beleid en praktijk hier hun licht over schijnen. In een paneldiscussie gaan zij samen met het publiek op zoek naar de uitdagingen en prioriteiten voor gezondheidseconomen in wetenschap, beleid en praktijk.

De tweede helft van de middag biedt ruimte voor parallele sessies van 75 minuten over actuele thema's. Dat mag gerelateerd zijn aan het onderwerp 'preventie' maar hoeft niet. Hiervoor kunnen tot 1 december voorstellen worden ingediend. Heb je een onderzoek, beleidsvraag of praktijkcasus waar je graag eens over zou sparren met gezondheidseconomen vanuit wetenschap, beleid en praktijk? Pak dan je kans en dien vóór 1 december een voorstel in via congres@gezondheidseconomie.org. Qua format zijn er twee opties: 1) een georganiseerde sessie van 75 minuten of 2) een individuele presentatie met discussie van 25 minuten. Ga je voor optie 1, beschrijf in jouw/jullie voorstel dan kort het onderwerp, de sprekers en opzet van de sessie zoals je die voor ogen hebt. Vanuit de organisatie zien we graag dat de sessie ruimte biedt voor interactie met het publiek. Ga je voor optie 2, beschrijf dan kort het onderwerp en de opzet van jouw presentatie/discussie. De voorstellen zullen worden beoordeeld op relevantie, originaliteit en de mate waarin een brug wordt geslagen tussen wetenschap, beleid en praktijk. Sessies/presentaties mogen plaatsvinden in het Nederlands of in het Engels.

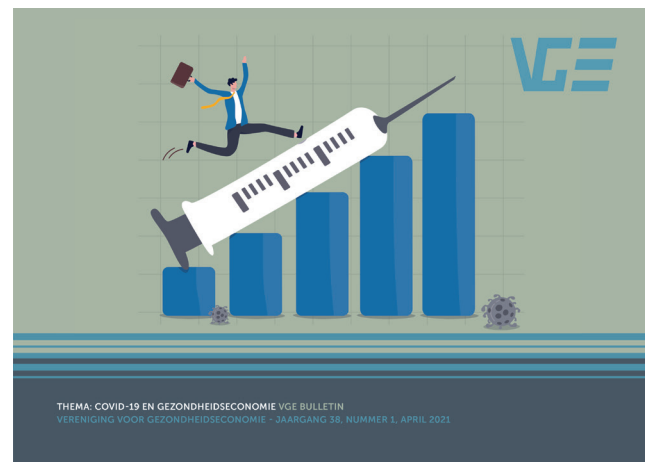
Tegelijk met de parallele sessies vindt ook de 2e editie van de VGE-jobmarket plaats. Daar zullen diverse farmaceuten, zorgverzekeraars, onderzoeksbureaus en andere organisaties zich presenteren aan gezondheidseconomen die zich oriënteren op de volgende stap in hun carrière. Ben jij benieuwd naar de carrièremogelijkheden na afronding van jouw proefschrift? Of gewoon nieuwsgierig naar wat deze organisaties te bieden hebben? Pak dan je kans en meld je aan via www.gezondheidseconomie.org.

VGE BULLETIN VOORJAAR 2022

Het volgende bulletin heeft als thema 'Gezondheidseconomie & Preventie – Uitdagingen en prioriteiten voor wetenschap, beleid en praktijk'. Dit bulletin zal verschijnen op 18 maart 2022, tegelijk met het gelijknamige congres. Zou je graag een bijdrage willen leveren over het onderwerp 'preventie' vanuit het perspectief van de gezondheidseconomie? Of heb je wellicht een ander idee voor dit themanummer? Laat het ons vóór 1 december weten via een email aan bulletin@gezondheidseconomie.org. Beschrijf daarin kort het onderwerp dat je in gedachten hebt en de opzet van een mogelijke bijdrage. De redactie neemt vervolgens snel contact met je op. De uiteindelijke bijdrage dient uiterlijk 31 januari 2022 te worden aangeleverd en bestaat in beginsel uit 500-1000 woorden. De redactie ziet graag dat de uiteindelijke bijdrage een figuur, tabel of illustratie bevat.

NIEUW BESTUURSLID GEZOCHT!

De VGE is op zoek naar versterking van het bestuur. Specifiek zijn we op zoek naar extra handen bij de redactie van het VGE-bulletin. De werkzaamheden hiervoor bestaan uit het bedenken van thema's voor het bulletin en mogelijke auteurs hierbij (in samenwerking met de rest van het bestuur), het redigeren van aangeleverde bijdragen en het controleren van de drukproeven. Wil je hieraan bijdragen en daarnaast meedenken over de andere activiteiten van de VGE? Stuur dan een korte motivatiebrief naar secretariaat@gezondheidseconomie.com!



SPONSOREN



Erasmus School of
Health Policy
& Management



Radboud Universiteit



Radboudumc

Uw logo ook hier? Neem voor meer informatie contact op met de redactie van het VGE Bulletin (bulletin@gezondheidseconomie.org).



UNIVERSITEIT TWENTE.



COLOFON

REDACTIE

Elske van den Akker-van Marle

Raf van Gestel

Erik Koffijberg

Redactieadres: bulletin@gezondheidseconomie.org

Ontwerp en vormgeving: Yfke Vreugdenhil, Y-werk

Het VGE bulletin is een uitgave van de Vereniging voor Gezondheidseconomie. Het bulletin verschijnt tweemaal per jaar. Wilt u het VGE bulletin blijvend ontvangen, wordt dan lid van de Vereniging voor Gezondheidseconomie, en profiteer tegelijkertijd van de andere voordelen die het lidmaatschap van de vereniging u biedt (zie www.gezondheidseconomie.org)!

VGE UPDATE

De VGE stuurt ook meerdere malen per jaar een digitale nieuwsbrief uit – de VGE Update. Hierin wordt o.a. verwezen naar nieuwe activiteiten en nieuwe literatuur. Wij verspreiden deze nieuwsbrief onder de VGE leden, maar voel u vrij om deze nieuwsbrief met anderen te delen! Ontvangt u als lid de VGE Update niet? Controleer dan uw spam-folder en neem contact op via update@gezondheidseconomie.org

Heeft u nieuws over bijvoorbeeld symposia, cursussen, literatuur, oraties, promoties, vacatures, of webinars? Stuur dit naar update@gezondheidseconomie.org en wij nemen het op in de nieuwsbrief.

