

Vroege Health Technology Assessment

welke methoden op welk moment en waarom?

Janneke Grutters, Radboudumc

Geert Frederix, UMC Utrecht

In samenwerking met (in alfabetische volgorde):

- *Vroege HTA expert consortium:*
Veerle Coupé, Amsterdam UMC
Talitha Feenstra, Rijksuniversiteit Groningen & RIVM
Manuela Joore, Maastricht UMC+
Erik Koffijberg, Universiteit Twente
Valesca Retèl, NKI/AVL & Universiteit Twente
Thea van Asselt, UMC Groningen
Elske van den Akker, Leiden UMC
- *Vroege HTA team Utrecht-Nijmegen:*
Tim Govers, Radboudumc
Charisma Hehakaya, UMC Utrecht
Jip Janssen, Radboudumc
Willem Keusters, UMC Utrecht
Sanne Ruigrok, Radboudumc
Mirre Scholte, Radboudumc
Renske ten Ham, UMC Utrecht
Marcia Tummers, Radboudumc
Miriam van der Meulen, UMC Utrecht
Chris van Lieshout, UMC Utrecht

In opdracht van ZonMw

Inhoud

1. Achtergrond.....	2
2. Plan van aanpak.....	3
3. Resultaten.....	3
3.1 Geleerde lessen	4
3.1.1 Het doel van vroege HTA.....	5
3.1.2 De methode van vroege HTA	5
3.1.3 De timing van vroege HTA.....	6
3.2 Overzicht van relevante kenmerken voor de inzet van vroege HTA.....	7
3.3 Raamwerk voor de inzet van vroege HTA methodologie.....	8
3.3.1 Vragen die de aard en grootte van het probleem verkennen.....	10
3.3.2 Vragen die de potentiële waarde kunnen verkennen en optimaliseren	12
3.3.3 Vragen die verder onderzoek kunnen sturen en informeren	14
3.3.4 Vragen die voorwaarden voor succesvolle translatie naar de praktijk in kaart brengen	15
3.3.5 Vragen die de toegevoegde waarde beoordelen.....	15
4. Discussie	16
5. Referenties	17

1. Achtergrond

Nieuwe innovatieve technologie heeft de afgelopen jaren een belangrijke bijdrage geleverd aan de kwaliteit en bemensbaarheid van onze gezondheidszorg. Ook in de toekomst stelt nieuwe technologie ons in staat om een doelmatig en houdbaar zorgsysteem in te richten. Echter, de introductie van dure technologie met soms beperkte effectiviteit en het moeizame verloop van de implementatie van niet (kosten)effectieve zorg vergroten tegelijkertijd 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 zorgtechnologie 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 Ijzerman et al definiëren vroege HTA als “all methods used to inform industry and other stakeholders about the potential value of new medical products in development, including methods to quantify and manage uncertainty”.² Er is geen duidelijk onderscheid wanneer sprake is van ‘traditionele’ en wanneer van ‘vroege’ HTA. Wel wordt benoemd dat bij vroege HTA de technologie nog in ontwikkeling is, en dat “the definition includes early HTA of medical products just before and also at the early stages of clinical use, while accepting that product development can continue after regulatory approval.”⁴ Dit betekent dat vroege HTA en traditionele HTA rondom en vlak na besluitvorming over vergoeding en implementatie geleidelijk in elkaar overlopen.

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 vragen 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 doelmatige ontwikkeling en inzet van de innovatie.³ Vroege HTA kan echter ook andere vragen beantwoorden, van andere belanghebbenden en meer kwalitatief van aard zijn. Ook door subsidieverstrekkingen 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 gezondheidseconomisch modelleren, bijvoorbeeld ingezet om besluitvorming rondom honorering te informeren. In het programma Translationeel onderzoek is vroege HTA een verplicht onderdeel om de kans te vergroten dat de gehonoreerde projecten bijdragen aan betaalbare zorg.

Er is een keur aan vroege HTA methoden beschikbaar. Deze beschikbaarheid betekent echter nog niet dat vroege HTA is ingebed in het ontwikkelproces van zorgtechnologie.⁴ Ook is het nog niet systematisch of structureel ingebed in het besluitvormingsproces van ZonMw. In verschillende subsidieprogramma’s wordt vroege HTA op een verschillende manier, met een verschillend doel en op een verschillend moment gebruikt. Dit maakt het moeilijk om de mogelijkheden en kansen die vroege HTA kan bieden goed op waarde te schatten. Om deze reden heeft ZonMw ons de opdracht gegeven om structuur te bieden door 1) inzicht te verschaffen in de geleerde lessen uit eerdere initiatieven binnen ZonMw op het gebied van vroege HTA en 2) in kaart te brengen welke methoden van vroege HTA wanneer en met welk doel kunnen worden ingezet.

2. Plan van aanpak

Het plan van aanpak bestond uit drie onderdelen, te weten het uitvoeren van een review, het houden van expert-interviews en het houden van drie bijeenkomsten met een consortium van HTA experts uit verschillende academische centra. In de evaluatie van het gebruik van vroege HTA binnen het IMDI programma was reeds gebruik gemaakt van uitgebreide interviews. Bovendien waren de meest direct betrokken experts van de programma's Translationeel Onderzoek, Center for Translational Molecular Medicine (CTMM) en IMDI betrokken bij dit project. Om deze redenen hebben we slechts één interviews gehouden. Daarnaast hebben we via e-mail informatie opgehaald bij enkele andere betrokken experts.

Eerst zijn alle documenten (eindverslagen, evaluatierapporten, oproepteksten en andere documentatie) verzameld die inzicht boden in eerdere ervaringen van ZonMw met vroege HTA, zoals in het IMDI programma of het programma Translationeel Onderzoek. Daarnaast is in PubMed gezocht naar methoden voor vroege HTA. We kozen ervoor om eerdere review studies te includeren met een methodologische focus, die specifieke methoden voor vroege HTA beschreven.⁵ Trefwoorden waren “(‘early health technology assessment’ OR ‘early evaluation’ OR ‘early assessment’) AND ‘methodology’ AND ‘review’”.

Voor het uitvoeren van deze opdracht zijn twee groepen experts samengesteld. De eerste groep bestond uit alle vroege HTA experts die betrokken waren bij projecten in het programma Translationeel Onderzoek. Het betrof experts van het UMC Groningen / Rijksuniversiteit Groningen, Maastricht UMC+, Amsterdam UMC, NKI-AVL, Leiden UMC, UMC Utrecht en Radboudumc Nijmegen. Hier werd een expert van de Universiteit Twente aan toegevoegd vanwege zijn expertise op het gebied van vroege HTA. Dit ‘vroege HTA expert consortium’ heeft gedurende het project waardevolle input geleverd. Daarnaast is vanuit het UMC Utrecht en Radboudumc Nijmegen een lokaal team van experts samengesteld, om de projectleiders aan te vullen, te ondersteunen en informeren. Ook dit ‘vroege HTA team Utrecht-Nijmegen’ heeft gedurende het project waardevolle input geleverd.

In totaal zijn voor iedere groep drie bijeenkomsten georganiseerd om inzichten en ideeën op te halen en verder uit te werken. De inzichten uit de verschillende groepen zijn steeds teruggekoppeld naar de andere groep, om de discussie verder te voeden en de bevindingen verder uit te werken. Uit de bijeenkomsten en literatuurstudie zijn allereerst geleerde lessen naar voren gekomen bij het gebruik van vroege HTA door ZonMw. Daarnaast is een lijst met kenmerken opgesteld die relevant zijn voor het uitvoeren van vroege HTA. Vervolgens is geprobeerd om deze kenmerken te structureren in een raamwerk voor het de inzet van vroege HTA methodologie.

3. Resultaten

De resultaten uit dit onderzoek zijn onder te verdelen in resultaten uit het in kaart brengen van geleerde lessen uit eerdere initiatieven en de literatuur, overzicht van de verschillende kenmerken en het ontwikkelde raamwerk.

3.1 Geleerde lessen

Vroege HTA heeft in Nederland een vlucht gekregen dankzij het Center for Translational Molecular Medicine (CTMM).² Dit inmiddels afgeronde Nederlands publiek-privaat samenwerkingsinitiatief zette zich in voor de bevordering van de technologische ontwikkeling in de moleculaire geneeskunde, gericht op een vroege diagnose en op het individu afgestemde behandeling van oncologische, cardiovasculaire en neurodegeneratieve aandoeningen en infectie-/autoimmuun ziekten. In elk CTMM consortium zat ook een werkpakket gericht op (vroege) HTA.

Ook in het ZonMw programma 'Translationeel Adult Stamcelonderzoek 2016' heeft vroege HTA een rol gespeeld. Binnen dit programma heeft het Europese consortium EATRIS ERIC (the European infrastructure for translational medicine, European Research Infrastructure Consortium) voor vier ingediende voorstellen een vroege HTA uitgevoerd aan de hand van de negen dimensies van het HTA Core Model[®] (versie 3.0).⁶ Naar aanleiding van deze ervaring heeft EATRIS ZonMw geadviseerd om bij translationele projecten een vroege HTA verplicht onderdeel te maken van het project, en om projectleiders te vragen HTA experts in een vroeg stadium te betrekken bij hun projecten.

Momenteel wordt in onder andere de ZonMw programma's IMDI, Translationeel Onderzoek, Doelmatigheidsonderzoek, Goed Gebruik Geneesmiddelen (GGG), Belgium-Netherlands Funding of International Trials (BeNeFIT), Zorgevaluatie en Gepast Gebruik (ZE&GG) een vorm van (vroege) HTA gebruikt. Bij Doelmatigheidsonderzoek, GGG, BeNeFIT en ZE&GG wordt een Excel bestand gebruikt als onderdeel van de projectaanvraag, waarin de aanvrager de verwachte populatiegrootte en de verwachte impact op effectiviteit en kosten moet kwantificeren. Vaak is hier sprake van een optimistisch scenario, ingeschat door de aanvragers. Omdat het Excel bestand gebruikt wordt om de relevantie van het project te beoordelen, hebben aanvragers er belang bij om de verwachte doelmatigheidswinst zo hoog mogelijk in te schatten. De interventies die in deze programma's worden onderzocht zijn vaak al in een relatief laat stadium van ontwikkeling, waarin al (pilot) data over de innovatie beschikbaar zijn om een inschatting te kunnen maken. Als de innovatie nog ontwikkeld moet worden, zoals bij Translationeel onderzoek of IMDI, zijn die data niet beschikbaar.

Bij het IMDI programma is in 2013 een instrument ontwikkeld om de waarde van de innovaties binnen dat programma te evalueren en indien nodig bij te sturen. Hoewel dit instrument overeenkwam met de IMDI doelen, en zowel zorgaspecten als economische bedrijvigheid en wetenschap betrof, was dit instrument ook complex en arbeidsintensief, waardoor het in de praktijk moeilijk te gebruiken was. Als doorontwikkeling hierop is een meer kwalitatief instrument ontwikkeld om aanvragers vooral inzicht te geven in vragen die relevant kunnen zijn in de ontwikkeling van een medische innovatie. Hierin kwam zowel naar voren wat de kwantitatieve ruimte voor verbetering was (zoals de mogelijke kostenbesparing aan de hand van een headroom analyse), als wat het draagvlak was voor de innovatie onder belangrijke stakeholders. Dit instrument is tijdens een ronde ingezet om de prioritering van aanvragen te ondersteunen. Ook hier gold echter dat de belangen van aanvragers in dit stadium een belangrijke rol speelden in hoe het instrument werd ingevuld. In de recente subsidieoproep binnen het IMDI programma, met betrekking tot 'demonstratieprojecten', was het opstellen van een innovatie roadmap en het uitvoeren en gaandeweg updaten van een vroege HTA een verplicht onderdeel van de subsidie. Deze innovatie roadmap bestond uit onder andere onderzoek naar de context van de innovatie en een bijeenkomst met een brede expertgroep, georganiseerd door Health Innovation Netherlands (HI-NL). Ook binnen het programma

Translatieel Onderzoek werd het uitvoeren en updaten van een vroege HTA als verplicht onderdeel opgenomen in de oproep tekst.

Uit de literatuur en evaluaties van de eerdere initiatieven komen drie onderwerpen naar voren waar we dieper op in zullen gaan. Het gaat om het doel van een vroege HTA (waarom), de methode (hoe) en de timing (wanneer).

3.1.1 Het doel van vroege HTA

Traditioneel ligt binnen de HTA een sterke focus op economische evaluatie om vergoedingsbeslissingen te informeren. Op dat moment van ontwikkeling en maturiteit van een innovatie is er doorgaans 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 vaak 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 eerder exploratief dan beoordelend. Vroege HTA 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. Daarmee kan het ook onderzoek efficiënter inrichten, door meteen te kiezen voor de meest relevante indicatie, plek in het zorgpad en/of uitkomstmaten. Daarnaast kan dit inzicht ervoor zorgen dat bijvoorbeeld investeerders verder willen investeren in het product vanwege de gekwantificeerde potentiële waarde, in deze gevallen kan het ook als beoordelend instrument ingezet worden.

3.1.2 De methode van vroege HTA

Een vroege HTA kan uit veel verschillende methoden bestaan, met verschillende doelen.^{2,7,8} Dit kan bijvoorbeeld variëren van usability en feasibility testing tot een economische evaluatie, of interviews rondom draagvlak. Zoals bij een traditionele HTA is het bij vroege HTA ook van groot belang om voorafgaand 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.

Om in een vroege fase van ontwikkeling inzicht te krijgen in de potentiële meerwaarde van een innovatie, is het essentieel dat verschillende belanghebbenden al vroeg worden betrokken.^{4,9,10} De waarde van een innovatie wordt bepaald door alle partijen die met deze innovatie in aanraking (zullen) komen, zoals ontwikkelaars, business developers, investeerders, patiënten, zorgverleners en verzekeraars.¹¹ 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 eruit 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 afzonderlijke interviews of focus groepen 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 stakeholders 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. Een objectieve blik is hier essentieel om ook innovaties te identificeren die waarschijnlijk geen of weinig waarde hebben. Hoewel dit voor de ontwikkelaar als bedreigend kan worden ervaren, en daarmee een reden is dat een vroege analyse overgeslagen wordt, is het uiteindelijk ook in het belang van de ontwikkelaar om hier zo snel mogelijk inzicht in te krijgen, zodat zowel maatschappelijke als private middelen doelmatig worden geïnvesteerd in die innovaties die het verschil kunnen maken.

3.1.3 De timing van vroege HTA

“It's always too early, until suddenly it's too late”, de bekende en vaak aangehaalde Buxton's law. Vaak zijn ontwikkelaars in een heel vroege fase nog niet bezig met de evaluatie of implementatie van hun innovatie. In deze fase zijn echter juist nog mogelijkheden om de innovatie te sturen, of te anticiperen op uiteindelijke implementatie. Buxton's law geeft aan dat het essentieel is om HTA experts en andere stakeholders vroeg in het proces te betrekken en mee te laten denken in het ontwikkel- en onderzoeksproces, voordat het te laat is. Binnen een aantal subsidieprogramma's is het doorrekenen van de 'headroom' (maximale 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 uitvoert 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' door middel van een objectieve analyse 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 en andere stakeholders vroeg in het subsidieaanvraagproces betrokken worden voor een nog betere samenwerking met het projectteam, zowel voorafgaand als gedurende een (translationeel) onderzoeksproject.

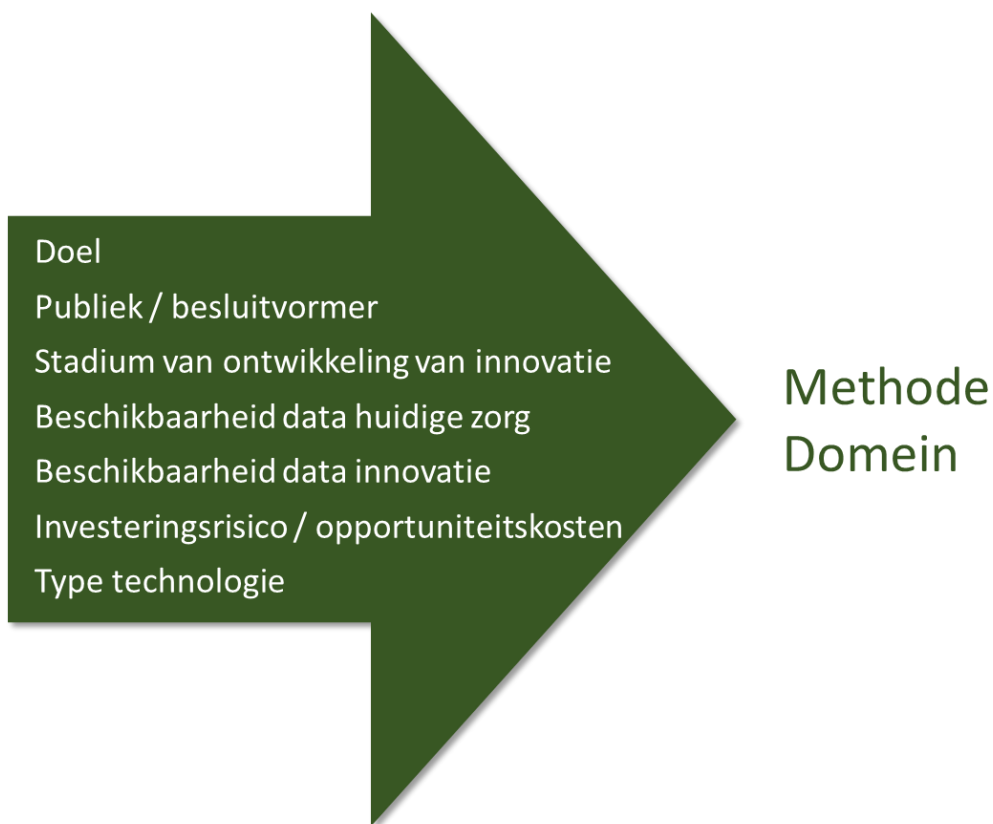
Naast de structurele inbedding van de HTA expert in het team is het belangrijk dat de vroege HTA structureel is ingebed in het ontwikkel- en onderzoeksproces, en herhaald wordt wanneer dit relevant is voor het informeren van besluiten rondom bijvoorbeeld het verder ontwikkelen of investeren in onderzoek.¹⁰ Door vroege HTA iteratief in te zetten wordt de focus op het uiteindelijke doel van de innovatie gelegd, waardoor de ontwikkeling en/of het onderzoek op tijd bijgestuurd kan worden en de potentiële of verwachte waarde geactualiseerd kan worden met nieuwe, meer mature data.

3.2 Overzicht van relevante kenmerken voor de inzet van vroege HTA

We identificeerden negen kenmerken die verschillen tussen vroege HTA studies: methodologie, domein, doel, publiek/besluitvormer, stadium van ontwikkeling, beschikbaarheid data over de huidige zorg, beschikbaarheid data over de innovatie, investeringsrisico en type technologie. De keuze voor methodologie en domein in een vroege HTA is afhankelijk van de overige kenmerken, zoals weergegeven in Figuur 1.

Wat methodologie betreft zijn er verschillende systematische literatuur reviews verschenen die methoden voor vroege HTA in kaart brengen.^{2 7 8 12-16} De meest recente is de review van Janet Bouttell, die een gereedschapskist van methoden voor vroege HTA beschrijft.⁷ Zij categoriseren deze methoden in drie groepen: 'literature review', 'stakeholder consultation', en 'decision analytic modeling'. Deze indeling hebben wij als uitgangspunt genomen.

Voor de verschillende domeinen van meerwaarde van een technologie is het EUnetHTA Core Model, versie 3.0, als uitgangspunt genomen.⁶ Dit model beschrijft negen verschillende domeinen: het gezondheidsprobleem; de technische beschrijving van technologie; veiligheid; klinische effectiviteit; kosten en economische evaluatie (kosteneffectiviteit); ethische analyse; organisatorische aspecten; sociaal-maatschappelijke aspecten; en juridische aspecten.



Figuur 1 Kenmerken die invloed hebben op de methode en het domein dat relevant is voor de vroege HTA

Het doel kan bijvoorbeeld het prioriteren van subsidieaanvragen voor honorering zijn, maar ook het al dan niet (verder) ontwikkelen van een technologie, of het sturen of informeren van klinisch onderzoek. Het publiek kan bestaan uit iedere betrokkene bij de ontwikkeling van, het onderzoek naar of de implementatie van een technologie, zoals een subsidiegever, een projectteam, een ontwikkelaar, een eindgebruiker of een investeerder. Bij de fase van ontwikkeling gaat het zowel om ontwikkeling van de technologie als om de ontwikkeling van dataverzameling (over zowel de huidige zorg als de nieuw te ontwikkelen technologie). In dit rapport is de technologie als uitgangspunt genomen. Hoewel vroege HTA ook een belangrijke bijdrage kan leveren aan het informeren van onderzoeksagenda's en 'unmet needs' los van een specifieke technologie, valt dit buiten de scope van dit rapport.

Voor de fasen van ontwikkeling kan uitgegaan worden van de Technology Readiness Levels, of de fasen van onderzoek. In dit rapport is gekozen voor de fasen van onderzoek, waarin fundamenteel, preklinisch en klinisch onderzoek worden onderscheiden. Investeringsrisico of opportuniteitskosten hebben met name invloed op de uitgebreidheid en het niveau van detail dat nodig is voor een vroege HTA. Als het bijvoorbeeld gaat om een grote investering (voor bijvoorbeeld verdere ontwikkeling of klinisch onderzoek) is het vaak nodig om een uitgebreidere analyse te doen, om risico's beter in kaart te brengen. Tenslotte kan het type technologie invloed hebben op methodologie en domein. De potentiële meerwaarde van een diagnostische test bijvoorbeeld zal wellicht eerder in maat en getal worden uitgedrukt, terwijl de meerwaarde van een meer systeemverandering zoals Whole Genome Sequencing (WGS) in eerste instantie eerder bij stakeholders zal worden uitgevraagd, omdat minder direct gekwantificeerd kan worden hoe de innovatie impact kan hebben op en buiten de zorg.

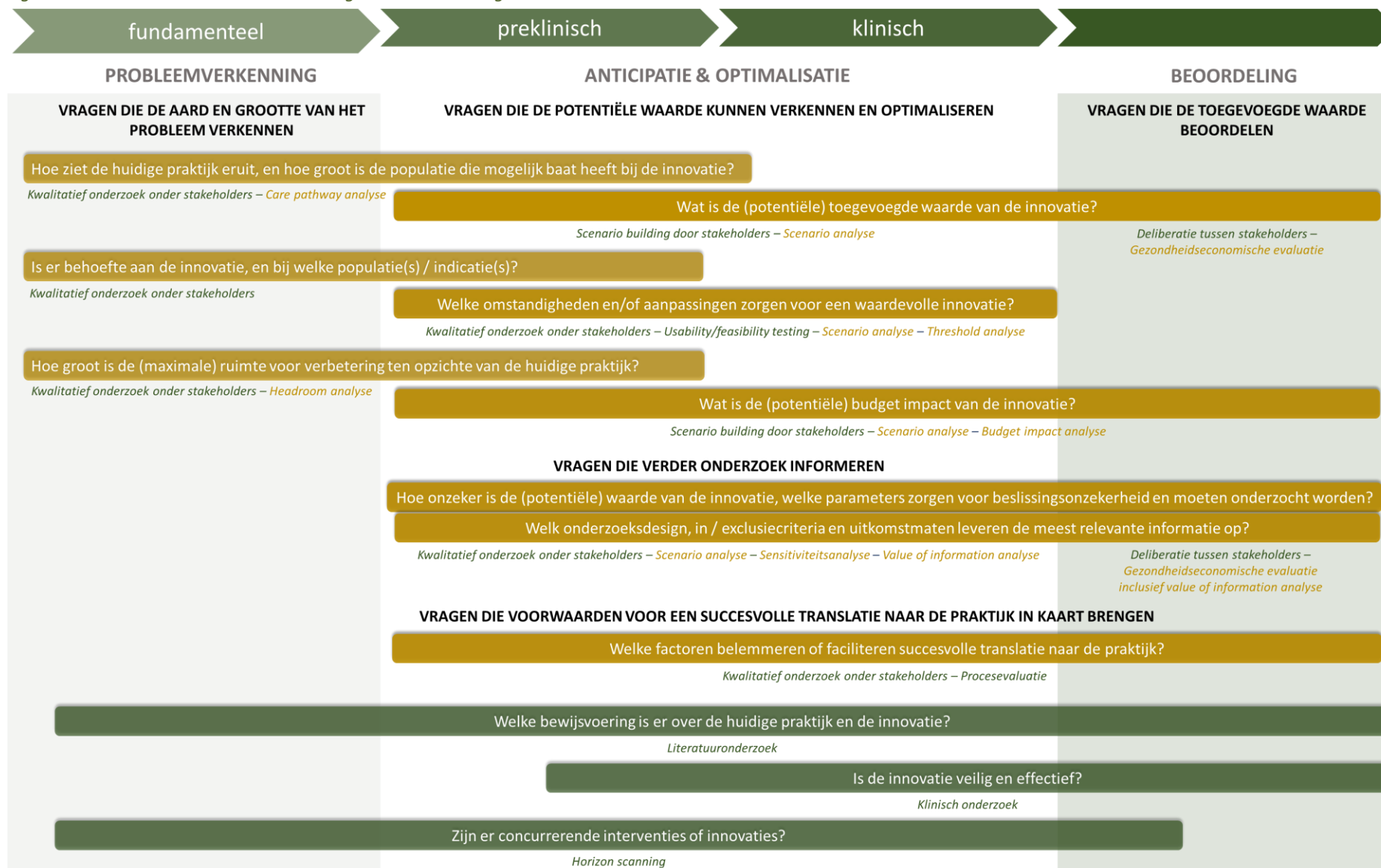
Door bovenstaande kenmerken te visualiseren is een raamwerk ontwikkeld dat structuur biedt in hoe, wanneer en waarom vroege HTA ingezet kan worden.

3.3 Raamwerk voor de inzet van vroege HTA methodologie

Een (vroege) HTA kan grofweg drie typen vragen informeren, rondom 1) probleemverkenning, 2) anticipatie en optimalisatie, en 3) beoordeling (Figuur 2). Hierbij omvat probleemverkenning de vragen die de aard en grootte van het probleem verkennen. Anticipatie en optimalisatie bestaat uit vragen die de potentiële waarde kunnen verkennen en optimaliseren, en kunnen anticiperen, sturen en informeren op verder onderzoek en succesvolle translatie naar de praktijk. Beoordeling is het traditionele doel van HTA en bestaat uit de vragen die de toegevoegde waarde beoordelen.

Deze drie doelen kunnen daarnaast weer chronologisch geplaatst worden in onderzoeksmaturiteit: fundamenteel, preklinisch, en klinisch onderzoek. In de fundamentele fase is met name probleemverkenning relevant, en bij preklinisch en klinisch onderzoek zullen anticipatie en optimalisatie nuttig zijn. Na het doorlopen van deze fases volgt beoordeling, hoewel de HTA die beoordeling informeert in principe niet meer 'vroeg' is, wordt dit voor de volledigheid toch meegenomen in het raamwerk. Omdat de innovatie nog steeds in ontwikkeling kan zijn, en de mate van bewijsvoering soms nog steeds beperkt is, lopen vroege en traditionele HTA hier door elkaar. Vanzelfsprekend moet dit niet gezien worden als een lineair proces, in elke fase zijn de drie typen vragen vaak relevant. Ze hangen ook nauw met elkaar samen: vragen die de grootte van het

Figuur 2 Raamwerk voor de inzet van vroege HTA methodologie*



* In de praktijk is het geen lineair proces, en kunnen de vragen op meerdere momenten, voor verschillende besluiten en met verschillende bewijsvoering worden beantwoord. De vragen kunnen met meerdere methoden en/of combinaties daarvan worden beantwoord, waarbij de goudkleurige methoden een vorm van beslistkundig modelleren betreffen.

probleem verkennen (probleemverkenning) informeren bijvoorbeeld al in een vroege fase of een innovatie uiteindelijk van toegevoegde waarde kan zijn (beoordeling).

Twee generieke methoden die het meest genoemd werden in de literatuurreviews over vroege HTA zijn verder uitgewerkt: kwalitatief onderzoek onder stakeholders en besliskundig modelleren. Beide methoden kunnen ingezet worden over de verschillende fasen heen, en in combinatie, en omvatten ook weer verschillende onderliggende methoden om bepaalde vragen te beantwoorden. Andere belangrijke methoden die gedurende de ontwikkeling van een innovatie relevante informatie opleveren maar die niet verder zijn uitgewerkt zijn marktonderzoek, usability of feasibility testing, literatuuronderzoek, horizon scanning en uiteraard klinisch onderzoek. Bij horizon scanning gaat het niet zozeer om de innovatie zelf maar om de vraag of er concurrerende interventies zijn of worden verwacht.¹⁷

In Figuur 2 is te zien dat veel van de vragen die met (vroege) HTA beantwoord kunnen worden in verschillende fasen relevant kunnen zijn. De vragen en methoden om de vragen te beantwoorden zijn voorbeelden, en geven geen compleet beeld van alle mogelijkheden. Hieronder beschrijven we ze in detail per vraag. We beginnen met de vragen die met name relevant zijn voor probleemverkenning, daarna volgen de vragen rondom anticipatie en optimalisatie. Een aantal van de vragen rondom anticipatie en optimalisatie kunnen ook in de beoordelingsfase gesteld worden, soms met gebruik van andere methoden.

3.3.1 Vragen die de aard en grootte van het probleem verkennen

Probleemverkenning kan al starten vanaf de fundamentele onderzoeksfase. Er is dan nog geen klinisch en/of pre-klinisch onderzoek gedaan en er is vaak nog enkel een idee of proof-of-concept. De vragen die gesteld worden zijn vaak vragen die de orde van grootte van het probleem kunnen verkennen, zonder dat de (mogelijke) impact van de innovatie meegenomen wordt. Dit kan een gezondheidsprobleem zijn, maar kan ook gaan over bijvoorbeeld betaalbaarheid of bemensbaarheid van zorg.

Hoe ziet de huidige praktijk eruit en hoe groot is de populatie die mogelijk baat heeft bij de innovatie?

Ook als er nog geen innovatie is, kan al verkend worden hoe het huidige zorgpad, of als het niet gaat om een medische innovatie, de huidige praktijk eruit ziet. Dit kan zowel op een (semi-)kwalitatieve manier, door bijvoorbeeld interviews, focus groepen of vragenlijstonderzoek onder stakeholders, als op een kwantitatieve manier, met behulp van besliskundig modelleren.

Bij besliskundig modelleren kunnen de consequenties van de huidige praktijk (bijvoorbeeld in termen van complicaties, kosten of effecten), geïnformeerd door gesprekken met stakeholders, ook in maat en getal uitgedrukt worden. Dit hoeft vaak niet in detail, maar een eenvoudig model kan al helpen om duidelijk te maken over welke praktijk het gaat, hoe die in elkaar zit en hoe de te ontwikkelen innovatie daar in zou kunnen passen. Dit inzichtelijk maken kan gebeuren aan de hand van data uit de literatuur, zoals recente onderzoeken naar kosteneffectiviteit van de huidige behandeling,

alsmede met behulp van ziekenhuisdata en zorgconsumptie van patiënten. Het modelmatig schetsen van de huidige praktijk wordt ook wel 'Care Pathway Analysis' genoemd.¹⁸

Hier is vanzelfsprekend wel sprake van een grote verscheidenheid aan inzet van tijd en middelen. Hoe gedetailleerder het model de werkelijkheid nabootst, des te meer tijd het zal kosten om dit op te zetten en met data te voeden. Hierbij is het essentieel om aan te geven dat de validiteit van uitkomsten gerelateerd is aan zowel de mate van detail van het model als de kwaliteit van de bewijsvoering voor de input parameters. Vanzelfsprekend zal dan ook 'anecdotisch bewijs' als minder valide gewaardeerd worden vergeleken met bewijs uit de dagelijkse praktijk.

Het beantwoorden van deze vraag geeft op zichzelf nog geen inzicht in de mogelijke waarde van de innovatie. Wel is het een goede basis voor het beantwoorden van de volgende twee vragen in de fase van probleemverkenning.

Is er behoefte aan de innovatie, en bij welke populatie(s) / indicatie(s)?

Om de behoefte aan de innovatie te verkennen is het van belang om verschillende stakeholders te spreken. Als vervolg op vragen rondom de huidige praktijk kunnen vragen gesteld worden rondom behoeften ('unmet needs') en problemen in de huidige praktijk, en of het waardevol is om de geïdentificeerde problemen op te lossen. Het kan hierbij inzichtelijk zijn om stakeholders eerst te vragen hoe zij denken dat de problemen opgelost kunnen worden, zonder de voorgestelde innovatie daar al bij te betrekken. Als er verschillende problemen of behoeften zijn, kan in het gesprek ook geprobeerd worden om die te prioriteren. Het kan zijn dat verschillende stakeholders verschillende behoeften hebben, bijvoorbeeld omdat zij een verschillend perspectief hebben, omdat er praktijkvariatie is, of omdat ze verschillen van mening over de huidige praktijk. Het is daarom van belang om meerdere stakeholders te spreken. Inzicht hierin kan informatief zijn voor het verkennen van het probleem of de behoefte, en voor het later optimaliseren van de waarde van een innovatie.

Het antwoord op deze vraag levert een subsidiegever als ZonMw informatie op over draagvlak voor de innovatie, en de mogelijke verschillen in draagvlak tussen stakeholders. Als een behoefte niet wordt gevoeld, of een probleem niet wordt erkend, zal de waarde van de innovatie voor die stakeholders ook beperkt zijn. Ook is de vraag of toekomstige gebruikers hun manier van werken aan willen passen, en de innovatie dus geïmplementeerd kan worden, als zij geen behoefte hebben aan de innovatie. Uiteraard kan behoefte wel veranderen in de tijd, zo kan bijvoorbeeld de behoefte aan eerdere opsporing van ziekte groter worden als er een nieuwe, betere behandeling komt.

Hoe groot is de (maximale) ruimte voor verbetering ten opzichte van de huidige praktijk?

Ook deze vraag is direct gerelateerd aan de vraag rondom het inzicht in de huidige praktijk. Bovenstaande vraag kan beantwoord worden vanuit bijvoorbeeld een klinisch perspectief (impact op de patiënt, kwaliteit van leven, lengte van leven) of een maatschappelijk perspectief.

Deze vraag kan zowel kwalitatief in gesprekken met stakeholders, als kwantitatief met behulp van beslistkundig modelleren beantwoord worden. Als met behulp van een beslistkundig model de huidige

zorg in maat en getal is uitgedrukt, kan met een headroom analyse de maximale ruimte voor verbetering worden berekend. Dit kan bijvoorbeeld door de consequenties door te rekenen van een perfecte diagnostische test met een 100% sensitiviteit en specificiteit ten opzichte van de huidige test.

Inzicht in de maximale ruimte voor verbetering kan gebruikt worden voor bijvoorbeeld prioriteren van onderzoeken, doorontwikkeling, bijstelling en sturing van prioriteiten op ziektegebieden. Waar is nu nog de meeste gezondheidswinst te halen? Waar kunnen nog veel kosten bespaard worden? Het kan dan gaan om prioritering tussen innovaties, prioritering van bijvoorbeeld toepassingsgebieden, of prioritering van de plek in het zorgpad voor een enkele innovatie. Hierbij moet wel in acht genomen worden dat de maximale ruimte voor verbetering vrijwel nooit opgevuld zal worden, en dat de kans hierop niet voor iedere innovatie gelijk is. Zo is het wellicht realistischer dat een chirurgische innovatie in werkelijkheid in de buurt komt van de maximale verbetering als deze als doel heeft complicaties te verlagen, dan als deze als doel heeft ziekte-vrije overleving te verbeteren. Bovendien dient bij de interpretatie van de headroom analyse rekening te worden gehouden met de verwachte kosten van ontwikkeling en productie van de innovatie.

3.3.2 Vragen die de potentiële waarde kunnen verkennen en optimaliseren

De fase van anticipatie en optimalisatie kenmerkt zich door het preklinische en klinische onderzoek dat in gang is gezet. De innovatie is in ontwikkeling en er is in toenemende mate (pre-)klinisch onderzoek gedaan. De vragen die gesteld worden kunnen de potentiële waarde van de innovatie verkennen en optimaliseren.

Wat is de (potentiële) toegevoegde waarde van de innovatie?

Voor het bepalen van de potentiële toegevoegde waarde van de innovatie is een gecombineerde aanpak (kwalitatief en kwantitatief) nodig. Nadat door middel van vorige vragen de behoefte en de maximale ruimte voor verbetering bepaald zijn kunnen beide gecombineerd gaan worden in een rekenmodel (besliskundig modelleren).

Eerst kan met stakeholders worden besproken hoe de innovatie gebruikt zal gaan worden, en welke consequenties dat kan hebben. Wat verwachten zij van de innovatie? Formeel kunnen scenario's ontwikkeld worden om de mogelijkheden van de innovatie te schetsen. Deze scenario's kunnen vervolgens gekwantificeerd worden in termen van bijvoorbeeld besparing en impact voor de patient met behulp van een besliskundig model. Zo kan bijvoorbeeld uit stakeholder interviews naar voren komen dat een bepaalde innovatie zou kunnen leiden tot een versnelde diagnose. Zij geven hierbij aan dat deze versnelde diagnose kan leiden tot versnelde inzet van chirurgie, wat weer kan leiden tot verbetering van kwaliteit van leven en verlaging van kosten. Met behulp van literatuur en de input van stakeholders kan de impact op kosten en effecten ingeschat worden in het model, bijvoorbeeld voor een aantal scenario's. Door dit mee te nemen en te vergelijken met de huidige snelheid van diagnosticeren kan inzicht gekregen worden in de mogelijke waarde van de innovatie.

Eenvoudige modellen kunnen volstaan wanneer er op korte termijn impact op kosten en effecten wordt verwacht en als het zorgpad eenvoudig is. Grotere en gedetailleerde rekenmodellen zijn nodig wanneer innovaties ook impact hebben op lange termijn kosten en effecten en wanneer veel verschillende parameters meegenomen dienen te worden, denk bijvoorbeeld aan een ingewikkeld en uitgebreid zorgpad. Om onderdelen van een vroeg gezondheidseconomische model in te vullen kan bij gebrek aan data ook gebruik gemaakt worden van expert elicitation. Experts wordt dan gevraagd om een inschatting te maken van bijvoorbeeld de verwachte effectiviteit van de innovatie, inclusief de onzekerheid daaromheen. Hierbij is het van belang om zowel 'believers' als 'non-believers' te betrekken, om een eerlijk beeld van de verwachte waarde te schetsen.

Zoals eerder aangegeven geldt ook hier dat gedetailleerde modellen met input parameters uit dagelijkse praktijk en of systematische reviews voor meer valide uitkomsten zorgen dan eenvoudige modellen met enkel $n=1$ of anecdotisch bewijs. Wanneer de vroege HTA besluitvorming informeert met een hoog investeringsrisico, zoals een beslissing voor wel of niet honoreren van een grote subsidie, zal het eerder nodig zijn dat gedetailleerde en valide modellen gebruikt worden. Hier wringt echter wel de schoen aangezien gedetailleerd bewijs vaak nog ontbreekt in deze fase. Hoge investeringen vragen om een betere evaluatie van de waarde van een innovatie en/of studie. Hoe die evaluatie eruitziet is context afhankelijk.

Idealiter worden reeds bestaande modellen gedeeld en op een iteratieve manier gebruikt, zodat de verwachte waarde relatief snel doorgerekend kan worden. Dit model kan gedurende de ontwikkeling van de innovatie en het verzamelen van bewijsvoering steeds verder worden ingevuld.

Welke omstandigheden en/of aanpassingen zorgen voor een waardevolle innovatie?

Het beantwoorden van de vraag welke omstandigheden en aanpassingen voor een waardevolle innovatie zorgen kan zowel kwalitatief als kwantitatief aangevlogen worden. Als bekend is hoe de innovatie potentieel gebruikt wordt kan er gekeken gaan worden hoe aanpassingen de impact voor de patiënt, zorgverleners en maatschappij kunnen vergroten.

Door middel van stakeholder interviews kan inzicht verkregen worden in de impact van aanpassingen. Vragen kunnen gesteld worden als "mocht innovatie X sneller leiden tot een diagnose, hoe zal dat gewaardeerd worden?", of "zou innovatie X een grotere impact hebben bij patient populatie Y?". Ook kunnen technische vragen hier inzicht geven in mogelijke verbeteringen, vragen zoals "een kleiner formaat van innovatie X, zou deze meer gebruikt gaan worden door zorgverleners?".

Met behulp van besliskundig modelleren kan gekeken worden naar de impact van deze aanpassingen. Door het in de vorige fase ontwikkelde model aan te passen (andere populatie, verandering effect parameters) kan inzicht gekregen worden in de impact van verandering en verbetering van een innovatie. Zo kunnen met behulp van een threshold analyse vragen beantwoord worden als "hoe goed moet de innovatie zijn om kosteneffectief te worden?".

Wat is de potentiële budget impact van de innovatie?

Naast de potentiële toegevoegde waarde van de innovatie kan ook bepaald worden wat de potentiële budget impact op het systeem is. Een budget impactanalyse (BIA) brengt de verwachte kwantitatieve verandering in uitgaven als gevolg van de implementatie van een nieuwe innovatie (behandeling, interventie, proces) of de-implementatie van een bestaande werkwijze in kaart. Dit kan gedaan worden voor een gezondheidszorgsysteem als geheel, bijvoorbeeld het Nederlandse, of vanuit het perspectief van een specifieke budgethouder zoals een specifieke zorgverzekeraar of zorgaanbieder. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van de scenario's die in de vorige vragen zijn opgesteld. Als de innovatie op die manier wordt ingezet, wat betekent dit voor de budget impact van de innovatie? Vragen rondom uiteindelijk gebruik en implementatie van het product kunnen gesteld worden aan stakeholders om mogelijke budget impact inzichtelijk te maken.

Recent heeft Berenschot in opdracht van Zonmw een richtlijn en rekentool voor deze BIA opgesteld. Hoewel deze wel wat aanpassing vergt voor gebruik in een vroege fase, is het goed om deze als basis te gebruiken zodat de vroege BIA aansluit bij de uiteindelijke BIA in de fase van beoordeling.

3.3.3 Vragen die verder onderzoek kunnen sturen en informeren

Er zijn grofweg drie vragen die gesteld kunnen worden rondom verder onderzoek: 1) hoe onzeker is de potentiële waarde van de innovatie?; 2) welke parameters zorgen voor veel beslissingonzekerheid en moeten verder onderzocht worden?; en 3) welk onderzoekdesign, in/exclusiecriteria en uitkomstmaten leveren de meest relevante informatie op? Uiteraard kan uit de eerste twee vragen ook blijken dat verder onderzoek niet nodig is.

Ook hier kan het antwoord gegeven worden door kwalitatief en kwantitatief onderzoek te combineren. Voor het ontwerpen van een onderzoek is het van belang om met stakeholders te bespreken welke uitkomstmaten zij relevant vinden, en welk type bewijsvoering zij nodig hebben om de innovatie te gebruiken. Met behulp van het TRUST raamwerk kan samen met stakeholders in kaart gebracht worden welke onzekerheid bestaat en welke relevant is voor de besluitvorming.¹⁹

In het ontwikkelde besliskundige model kan de onzekerheid gekwantificeerd worden door middel van scenario analyses, of door middel van (probabilistische) sensitiviteitsanalyses. Met behulp van Value of Information (VOI) analyse kan de waarde van vervolgonderzoek gekwantificeerd worden, voor de gehele onzekerheid of de onzekerheid rondom specifieke parameters (zoals kosten, kwaliteit van leven, kansen). VOI analyses kunnen kenmerken zoals design, sample size en uitkomstmaten van een toekomstige studie informeren. In de Verenigde Staten is VOI bijvoorbeeld 'real time' gebruikt om besluitvorming over honorering van studies te informeren binnen SWOG, een grote oncologische klinische trials groep.^{20 21} Ze hebben per onderzoeksvoorstel in minder dan een week tijd een besliskundig model gebouwd en VOI analyse uitgevoerd, om besluitvorming te kunnen informeren. Het ging hier om klinische trials over interventies waarvoor al een zekere mate van bewijs was verzameld, en betrof daarmee niet direct vroege HTA. De Nederlandse richtlijn voor economische evaluaties omvat een verdiepingmodule voor het gebruik van VOI analyse.²²

3.3.4 Vragen die voorwaarden voor succesvolle translatie naar de praktijk in kaart brengen

Om waardevol te zijn moet een innovatie uiteindelijk in de praktijk gebruikt worden. Dat vergt aanpassing van de betrokken stakeholders in hun manier van handelen. Al in een vroege fase van ontwikkeling van een innovatie kan inzicht verkregen worden wat nodig is voor succesvolle translatie naar de praktijk, en wat deze translatie zou kunnen belemmeren.

Welke factoren belemmeren of faciliteren succesvolle translatie naar de praktijk?

Het inzichtelijk maken van de factoren die succesvolle translatie naar de praktijk belemmeren en of faciliteren kan al in een vroege fase door stakeholders te vragen of ze de te ontwikkelen innovatie zouden gebruiken, en waarom wel of niet. Wat hebben ze nodig om het te gaan gebruiken, en wat zou ze tegen kunnen houden? Hier raakt vroege HTA sterk aan traditioneel implementatie onderzoek. Het implementatie plan van ZonMw, of het NASSS raamwerk, kunnen hier dan ook een belangrijke basis voor vormen.^{23 24} Door al in een vroege fase inzicht te krijgen in mogelijke belemmerende factoren voor implementatie, kan de technologie eventueel aangepast worden om de belemmering weg te nemen. Wanneer aanpassing niet mogelijk is kan geanticipeerd worden op de belemmerende factoren door al in een vroege fase informerende of draagvlakvergroten de strategieën, of educatie in te zetten. Dit voorkomt mogelijke problemen met implementatie in een latere fase, en kan de implementatie in de praktijk versnellen, zodat patiënten eerder toegang hebben tot waardevolle innovaties.

3.3.5 Vragen die de toegevoegde waarde beoordelen

Nadat alle verschillende fasen van onderzoek zijn doorlopen en duidelijk is geworden uit onderzoeken wat de klinische toegevoegde waarde van de innovatie is, is het belangrijk dat er een formele analyse komt van de toegevoegde waarde van de innovatie voor de maatschappij. Dit is de fase waarin HTA traditioneel wordt ingezet. Het betreft doorgaans dus geen vroege HTA meer, al kan de innovatie nog steeds in ontwikkeling zijn, en/of bewijsvoering van beperkte kwaliteit zijn. Voor de beoordeling van toegevoegde waarde kan weer het eerder ontwikkelde model gebruikt worden, aangevuld met alle op dat moment beschikbare bewijsvoering.

In de beoordelende fase zijn de vragen rondom toegevoegde waarde, onzekerheid en voorwaarden voor succesvolle translatie nog steeds relevant. Alleen wordt de vraag nu beoordeelend, in plaats van explorerend, gesteld. Wat is de waarde, wat is de budget impact, en kan de innovatie succesvol geïmplementeerd worden in de praktijk? Het kan uiteraard zijn dat de vraag niet definitief te beantwoorden is en dat verder onderzoek noodzakelijk geacht wordt. In dat geval zal de vraag voorlopig beantwoord moeten worden, in afwachting van meer mature data. Het alleen aanbieden en vergoeden van de innovatie in het kader van onderzoek, zoals bijvoorbeeld in het programma Veelbelovende Zorg gebeurt, kan dan een goede oplossing bieden.

Ook bij het beoordelen van toegevoegde waarde is een combinatie van deliberatie tussen stakeholders (bijvoorbeeld in de Adviescommissie Pakket) en gezondheidseconomische evaluatie inclusief VOI analyse gewenst. Hierin kan naast de toegevoegde waarde ook de onzekerheid

daarover, inclusief de voor- en nadelen van het al dan niet vergoeden van de innovatie, al dan niet alleen in het kader van onderzoek, in kaart gebracht worden. Voor de implementatie kan een procesevaluatie worden uitgevoerd, en waar nodig kunnen implementatiestrategieën worden ontworpen.

4. Discussie

Resultaat van dit onderzoek is een overzicht van geleerde lessen rondom vroege HTA, en een raamwerk voor het gepaste gebruik van vroege HTA in de verschillende ontwikkelstadia van innovaties. Dit raamwerk kan door verschillende besluitvormers en gebruikers ingezet worden om op het juiste moment het juiste inzicht in de (potentiële) meerwaarde van innovaties te krijgen.

Allereerst is dit overzicht en raamwerk bedoeld om verduidelijking, inzicht en structuur in de huidige methoden te creëren en stakeholders dezelfde taal te kunnen laten spreken. Hiermee hopen we dat verschillende stakeholders eenvoudiger met elkaar kunnen overleggen en discussiëren over het doel van de analyse, en het passend gebruik van de meest relevante methoden.

Het raamwerk kan gebruikt worden door ZonMw om aan te geven welke analyses ze graag van indieners zouden willen zien en door indieners om inzicht te geven in potentiële meerwaarde. Daarnaast kan het raamwerk gebruikt worden door investeerders om op een juiste manier de potentiële waarde van een technologie in te schatten of in te laten schatten. Ontwikkelaars kunnen het raamwerk gebruiken om de juiste vragen en methoden te selecteren waarmee ze de potentie van de te ontwikkelen technologie nog verder inzichtelijk kunnen maken en verbeteren. Het biedt daarmee alle stakeholders inzicht in wat vroege HTA wel en wat het ook niet kan bieden, in de verschillende fasen. Dit draagt bij aan het afstemmen van wederzijdse verwachtingen.

Ondanks dat het raamwerk op het oog lineair overkomt en ook op die manier is beschreven, is het essentieel om in gedachten te houden dat het hier niet om een lineair proces gaat, maar dat het proces juist als iteratief gezien moet worden. Als bepaalde analyses gedaan zijn betekent niet dit niet automatisch dat dit proces afgerond is. Na aanpassing van technologie, beantwoording van een andere vraag, of (beoogde) inzet in een andere doelgroep is het relevant om weer stappen terug in het proces te zetten om de juiste vragen (nogmaals) te beantwoorden.

Vroege HTA heeft doorgaans een focus op het gezondheidseconomische perspectief. Ook in dit rapport ligt daar de focus. Toegevoegde waarde van technologieën kan echter ook buiten dit perspectief plaatsvinden. Zo kan een diagnose met genetische diagnostiek voor kinderen met een neurologische aandoening misschien niet leiden tot betere gezondheid, maar wel waardevolle informatie opleveren voor ouders, zoals het mogelijk maken van lotgenotencontact en het reduceren van onzekerheid rondom gezinsuitbreiding.²⁵ We adviseren om al in een vroege fase met stakeholders te bespreken wat de mogelijke toegevoegde waarde van de innovatie is, en daarbij waarde breed te definiëren. In besliskundige modellen kunnen andere waarden dan kosten en quality-adjusted lifeyears ook worden gekwantificeerd.

De beschreven methoden in dit rapport zijn geen gouden standaard. Methoden zijn sterk afhankelijk van beschikbaarheid van data, vooral in deze vroege fasen van ontwikkeling en onderzoek. Om het

raamwerk overzichtelijk te houden is gekozen voor een relatief grove indeling van methoden. Er zijn echter uiteraard ook andere methoden mogelijk. Zo kunnen stakeholders ook betrokken worden door middel van kwantitatief vragenlijstonderzoek, bijvoorbeeld door middel van voorkeurenonderzoek. Uiteraard zijn ook de vragen en methoden die in dit rapport beperkt aan bod zijn gekomen, zoals klinisch onderzoek en literatuuronderzoek, van grote waarde gedurende het ontwikkeltraject van een technologie. Alle beschreven methoden en vragen staan dan ook niet op zichzelf, maar hangen nauw met elkaar samen, en informeren elkaar.

Het startpunt van het raamwerk is een technologie, of een idee daarvoor. Vroege HTA kan echter ook een belangrijke bijdrage leveren aan het informeren van onderzoeksagenda's en 'unmet needs', los van een specifieke technologie. Zo kan bijvoorbeeld met een headroom analyse onderzocht worden waar binnen een bepaald zorgpad de meeste ruimte voor verbetering zit, of kan met stakeholders worden besproken wat binnen een bepaalde aandoening de grootste problemen zijn, en aan welke oplossingen voor welke problemen de meeste behoefte is. Ook dit kan voor ZonMw relevante informatie opleveren, maar valt buiten de scope van het huidige project.

Het raamwerk dat beschreven is in dit rapport is het resultaat van literatuuronderzoek, geleerde lessen uit eerdere initiatieven en discussies met experts. Het vakgebied van vroege HTA is echter sterk in ontwikkeling, en de verwachting is dat ook het raamwerk zich zal ontwikkelen in de komende jaren. Het is daarom nodig om het ontwikkelde raamwerk 'levend' te houden. We raden dan ook aan om de in dit project opgezette expertgroep voor vroege HTA, eventueel aangevuld met andere experts en belangrijke stakeholders, op regelmatige basis bij elkaar te laten komen om het nut, de meerwaarde en het gebruik van het raamwerk binnen de verschillende ZonMw programma's te bespreken en te analyseren. Op deze manier zal het raamwerk ook regelmatig geactualiseerd worden als nieuwe inzichten zich aandienen.

5. Referenties

1. Sculpher M, Drummond M, Buxton M. The iterative use of economic evaluation as part of the process of health technology assessment. *J Health Serv Res & Policy* 1997;2(1):26-30.
2. IJzerman MJ, Koffijberg H, Fenwick E, et al. Emerging Use of Early Health Technology Assessment in Medical Product Development: A Scoping Review of the Literature. *Pharmacoeconomics* 2017;35(7):727-40.
3. Grutters JPC, Govers T, Nijboer J, et al. Problems and Promises of Health Technologies: The Role of Early Health Economic Modeling. *Int J Health Policy Management* 2019;8(10):575-82.
4. Tummers M, Kvaerner K, Sampietro-Colom L, et al. On the integration of early health technology assessment in the innovation process: reflections from five stakeholders. *Int J Technol Assess Health Care* 2020;36(5):481-85.
5. Grutters JPC, Kluytmans A, van der Wilt GJ, et al. Methods for Early Assessment of Health Technologies. A Scoping Review and Proposal for Classification. *Value Health*; Accepted for publication.
6. EUnetHTA. HTA Core Model[®] version 3.0 2016 [Available from: <https://www.eunetha.eu/hta-core-model/>].

7. Bouttell J, Briggs A, Hawkins N. A toolkit of methods of development-focused health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 2021;37(1):e84.
8. Stome LN, Moger T, Kidholm K, et al. Early assessment of innovation in a healthcare setting. *Int J Technol Assess Health Care* 2019;35(1):17-26.
9. Kluytmans A, Tummers M, van der Wilt GJ, et al. Early Assessment of Proof-of-Problem to Guide Health Innovation. *Value Health* 2019;22(5):601-606.
10. Koffijberg H, Oude Wolcherink MJ, van Vilsteren CFM, et al. Kosten van zorg: hoe medische technologie kan bijdragen aan betaalbare zorg? 4TU, 2020.
11. Grutters JPC, Ruigrok S, Tummers M. Waardebepaling van medische innovaties in een vroege fase van ontwikkeling: Zorginstituut Nederland, 2021.
12. Ijzerman MJ, Steuten LM. Early assessment of medical technologies to inform product development and market access. *Appl Health Econ Health Policy* 2011;9(5):331-47.
13. Hartz S, John J. Contribution of economic evaluation to decision making in early phases of product development: a methodological and empirical review. *Int J Technol Assess Health Care* 2008;24(4):465-72.
14. Miquel-Cases A, Schouten PC, Steuten LM, et al. (Very) Early technology assessment and translation of predictive biomarkers in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2017;52:117-27.
15. Markiewicz K, van Til JA, Ijzerman MJ. Medical devices early assessment methods: systematic literature review. *Int J Technol Assess Health Care* 2014;30(2):137-46.
16. FASTERHOLDT I, KRAHN M, KIDHOLM K, et al. Review of early assessment models of innovative medical technologies. *Health Policy* 2017;121(8):870-79.
17. HINES P, HIU YU L, GUY RH, et al. Scanning the horizon: a systematic literature review of methodologies. *BMJ Open* 2019;9(5):e026764.
18. GRAZADIO S, WINTER A, LENDREM BC, et al. How to Ease the Pain of Taking a Diagnostic Point of Care Test to the Market: A Framework for Evidence Development. *Micromachines (Basel)* 2020;11(3).
19. GRIMM SE, POWELS X, RAMAEKERS BLT, et al. Development and Validation of the TRansparent Uncertainty ASsessmentT (TRUST) Tool for Assessing Uncertainties in Health Economic Decision Models. *Pharmacoeconomics* 2020;38(2):205-16.
20. CARLSON JJ, KIM DD, GUZAUSKAS GF, et al. Integrating value of research into NCI Clinical Trials Cooperative Group research review and prioritization: A pilot study. *Cancer Med* 2018;7(9):4251-60.
21. BENNETTE CS, VEENSTRA DL, BASU A, et al. Development and Evaluation of an Approach to Using Value of Information Analyses for Real-Time Prioritization Decisions Within SWOG, a Large Cancer Clinical Trials Cooperative Group. *Med Decis Making* 2016;36(5):641-51.
22. Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg (verdiepingsmodules). Diemen: Zorginstituut Nederland, 2016.
23. ZonMw. Maak zelf een implementatieplan 2021 [Available from: <https://publicaties.zonmw.nl/maak-zelf-een-implementatieplan/>].
24. GREENHALGH T, ABIMBOLA S. The NASSS Framework - A Synthesis of Multiple Theories of Technology Implementation. *Stud Health Technol Inform* 2019;263:193-204.
25. VAN NIMWEGEN KJ, LILFORD RJ, VAN DER WILT GJ, et al. HEADROOM BEYOND THE QUALITY-ADJUSTED LIFE-YEAR: THE CASE OF COMPLEX PEDIATRIC NEUROLOGY. *Int J Technol Assess Health Care* 2017;33(1):5-10.