

ZonMw programma HTA Methodologie 2021-2024: Resultaten Gapanalyse

Nijmegen, juli 2021

Department HEV/HTA/Global Health

Dr. W.J. Oortwijn

Inhoudsopgave

1	Inleiding	5
2	Methoden	6
2.1	Behoeftetepeiling	6
2.2	Analyse	7
3	Resultaten	8
3.1	Response	8
3.2	Overzicht themá's kennisbehoeften	8
3.3	Cluster A: Optimalisatie van het beoordelingskader verzekerde zorg	9
3.4	Cluster B: Continue evaluatie van technologie	11
3.5	Cluster C. Evaluatie van niet-geneesmiddelen met de nadruk op MedTech en diagnostiek	13
3.6	Cluster D: Ontwikkeling van uitkomstmaten binnen de niet-curatieve zorg	14
3.7	Overige thema's	14
4	Beschouwing	16
4.1	Recente methodologische ontwikkelingen	16
4.2	Aanbevelingen	18
	Bijlage 1 Stand van zaken HTA methodologie	19
	Bijlage 2 Behoeftetepeiling	22
	Bijlage 3 Weergave van de ontvangen antwoorden	27
	Bijlage 4 Respondenten	58

1 Inleiding

ZonMw is recent gestart met het programma Health Technology Assessment (HTA) Methodologie 2021-2024. Het doel van dit programma is het beschikbaar en toepasbaar maken en (door)ontwikkelen van HTA-gerelateerde onderzoekdesigns, analysetechnieken en uitkomstmaten voor bestaande zorg en zorginnovaties. Op basis hiervan kan passend onderzoek plaatsvinden en het verzamelen van passend bewijs verder worden verbeterd ten behoeve van gepast gebruik, doelmatige inkoop en pakketbeheer.

In dit kader wil ZonMw eerst de behoeften van de relevante stakeholders (waaronder innovators, zorgverleners, onderzoekers, zorgaanbieders, zorgverzekeraars, patiënten, pakketbeheerder) in kaart brengen. Hiertoe zijn wij gevraagd een *verkennend* onderzoek (gapanalyse) te doen om te komen tot:

- Een overzicht van de ervaringen en behoeften van relevante stakeholders bij HTA-gerelateerde onderzoeks- en beoordelingsmethoden, analysetechnieken en uitkomstmaten (methodieken). Hierbij zijn we ervan uitgegaan dat stakeholders helder hebben welke methodieken reeds bestaan (zie Bijlage 1) en welke methodieken nog ontbreken voor de beantwoording van (voor hen) relevante beleidsvra(a)gen.
- Een lijst met urgente kennisvragen (kennisagenda) waarvan de beantwoording kan bijdragen aan het verbeteren van passend onderzoek en het verzamelen van passend bewijs.
- Een eerste overzicht van bestaande methodieken om richting te geven aan een lerende handreiking die stakeholders helpt om toekomstig HTA onderzoek op de juiste manier vorm te geven.

In dit rapport beschrijven wij de bevindingen van de gapanalyse die plaatsvond in de periode van 1 april tot 16 juli 2021. In hoofdstuk 2 beschrijven we de gehanteerde methoden. Hoofdstuk 3 richt zich op de resultaten van de gapanalyse. In het laatste hoofdstuk (Hoofdstuk 4) geven we een beschouwing op de resultaten en blikken we vooruit naar de invulling van het programma.

2 Methoden

In de programmatekst HTA Methodologie 2021-2024¹ (p.10) is aangegeven dat de gapanalyse zou plaatsvinden op basis van deskresearch en interviews met de belangrijkste stakeholders. In overleg met ZonMw en Zorginstituut is – gezien de korte doorlooptijd, de COVID-19 pandemie en het beschikbare budget voor uitvoering van de gapanalyse – gekozen voor een online uitvraag in plaats van interviews. Hierdoor zijn we in staat geweest om een groter aantal stakeholders te betrekken bij de uitvoering van de gapanalyse.

2.1 Behoeftetepeiling

Voor de online uitvraag hebben we gebruik gemaakt van de enquête tool CheckMarket (nl.CheckMarket.com). Op basis van de programmatekst HTA Methodologie 2021-2024, de evaluaties van het vorige HTA methodologie programma over geneesmiddelen en onze internationale kennis van het onderwerp hebben we een concept-vragenlijst en uitnodigingsemail geformuleerd (zie Bijlage 2). Deze documenten zijn vervolgens besproken met ZonMw en gevalideerd door twee vertegenwoordigers van Zorginstituut dat ook als stakeholderorganisatie uitgenodigd is om deel te nemen aan de behoeftetepeiling. De online uitvraag heeft plaatsgevonden van 5 mei t/m 1 juni 2021.

Belangrijke stakeholdergroepen, te weten beleidsmakers, zorgverzekeraars, vertegenwoordigers van ziekenhuizen en medisch specialisten, HTA-onderzoekers, vertegenwoordigers van patiënten en industrie, zijn uitgenodigd om deel te nemen aan de online behoeftetepeiling. Expliciet is in de uitnodiging benoemd dat ZonMw specifiek op zoek is naar kennisvragen op basis waarvan passend onderzoek kan plaatsvinden en het verzamelen en beoordelen van passend bewijs verder kan worden verbeterd op de korte termijn. Kennisvragen moeten waar mogelijk 'smart' geformuleerd zijn (specifiek, meetbaar, acceptabel, realistisch, tijdsgebonden) en zich richten op voldoende afgebakende en onderzoekbare onderwerpen. We zijn er in de gapanalyse van uitgegaan dat de stakeholders helder hebben welke methodieken reeds bestaan en welke methodieken nog ontbreken voor de beantwoording van (voor hen) relevante beleidsvra(a)gen.

Stakeholders zijn gericht benaderd via het eigen netwerk of naar aanleiding van hun functie binnen een organisatie uitgenodigd. Het streven was om te waarborgen dat alle stakeholdergroepen in redelijk gelijke mate vertegenwoordigd zouden zijn. Om dit te bewerkstelligen, is in eerste instantie de keuze gemaakt om per stakeholdergroep

¹ Beschikbaar via:

https://publicaties.zonmw.nl/fileadmin/zonmw/documenten/Doelmatigheidsonderzoek/HTA_methodologie/Programmatekst_HTA_methodologie_2021-2024.pdf

geselecteerde organisaties uit te nodigen, met uitzondering van de belangrijkste HTA-onderzoeksgroepen in Nederland; die zijn allemaal uitgenodigd.

Genodigden zijn gevraagd om per (onderdeel van een) organisatie 1 vragenlijst in te vullen. In totaal zijn daarmee totaal 43 personen direct benaderd voor deelname aan de online uitvraag. Een aantal stakeholders heeft aangegeven de uitnodiging naar collega's door te zetten. In zowel de eerste week als in de tweede week dat de uitvraag online was zijn herinneringen gestuurd naar alle genodigden, teneinde een goede respons te bewerkstelligen. Daarnaast heeft een aantal respondenten de vragenlijst niet ingevuld, maar per email geantwoord. Met één van deze respondenten heeft een telefonisch gesprek plaatsgevonden om de antwoorden te duiden.

2.2 Analyse

De ervaringen en behoeften van stakeholders verkregen middels de uitvraag (zie Bijlage 3) zijn overeenkomstig kwalitatief geanalyseerd aan de hand van de onderwerpen die genoemd zijn in de online behoeftepeiling, te weten HTA-gerelateerde onderzoekdesigns/methoden, analysetechnieken, uitkomstmaten en beoordelingsmethoden. We hebben de respondenten gevraagd om concrete (smart) kennisvragen/behoeften te formuleren, en aan te geven of de kennisvragen betrekking hebben op:

- bestaande zorg en/of zorginnovaties;
- welke typen technologie (o.a. medtech, geneesmiddel, combinatietherapie, test, vaccin, procedure, programma);
- welke domeinen (o.a. geestelijke gezondheidszorg, ouderenzorg, preventie, curatieve zorg, jeugd, gezondheidsbescherming, gehandicaptenzorg, revalidatie); en
- welke fasen van de levenscyclus van een technologie (voor markttoelating, tijdens markttoelating, na markttoelating, disinvestment). Dit betreft bijvoorbeeld kennisvragen/behoeften die spelen rondom o.a. horizon scanning, vroege HTA, scoping, assessment, appraisal, en het gebruik van real-world data.

Tevens hebben we stakeholders gevraagd een toelichting te geven waarom de vragen/behoeften urgent zijn.

3 Resultaten

In dit hoofdstuk presenteren we de belangrijkste onderwerpen zoals die naar voren komen uit de behoeftepeiling onder stakeholders.

3.1 Response

In totaal hebben we 36 online vragenlijsten ontvangen, waarvan 7 geen relevante informatie bevatten of duplicaten waren. Van de 29 vragenlijsten zijn 26 vragenlijsten compleet ingevuld. Daarnaast hebben 4 organisaties/personen per email geantwoord (zie Bijlage 4 voor een overzicht van de respondenten).

Respondenten hebben in de meeste gevallen geen toelichting op de antwoorden gegeven en geen duidelijk onderscheid gemaakt naar de typologieën zoals beschreven in hoofdstuk 2. Op basis daarvan is – in overleg met ZonMw en Zorginstituut – besloten om een clustering van de antwoorden in kennisthema's weer te geven. Per cluster is een lijst met urgente kennisvragen opgesteld, waarvan de beantwoording kan bijdragen aan het verbeteren van passend onderzoek en het verzamelen van passend bewijs.

3.2 Overzicht themá's kennisbehoeften

In onderstaande tabel presenteren we thema's die te herkennen zijn in de online behoeftepeiling in termen van HTA-gerelateerde onderzoekdesigns/methoden, analysetechnieken, uitkomstmaten en beoordelingsmethoden voor bestaande zorg en zorginnovaties.

Tabel 1. Samenvatting van relevante thema's

	Thema	Onderzoek- design	Analyse- technieken	Uitkomst- maten	Beoordelings- methoden
1	Beoordelingskader verzekerde zorg / stakeholderparticipatie				
2	Gebruik van real-world data				
3	Vroege HTA				
4	Continue evaluatie van technologie				
5	HTA van MedTech				

	Thema	Onderzoek- design	Analyse- technieken	Uitkomst- maten	Beoordelings- methoden
6	HTA van diagnostiek				
7	Voorspellende methoden				
8	Trial design als klassieke RCT niet kan				
9	(Beter) toepassen van kosteneffectiviteitsanalyses				
10	Omgaan met onzekerheid				
11	Patiënten preferenties				
12	Uitkomstmaten binnen de niet-curatieve zorg				
13	Meten van welzijn/capability approach				

Vervolgens hebben we de antwoorden gerelateerd aan de 13 geïdentificeerde thema's in samenhang beschouwd. Hieruit blijkt dat de bevindingen duidelijk aanknopingspunten geven voor verder **methodologisch HTA-onderzoek naar 4 hoofdclusters van – elkaar niet uitsluitende - thema's**, die we hieronder in willekeurige volgorde presenteren. Per cluster geven we een overzicht van de meest genoemde “kennisvragen”. Hierbij hebben we zoveel mogelijk de feitelijke antwoorden (zie Bijlage 3) van de verschillende stakeholders gebruikt.

3.3 Cluster A: Optimalisatie van het beoordelingskader verzekerde zorg

Respondenten geven aan behoefte te hebben aan methoden om het beoordelingskader betreffende het pakket aan verzekerde zorg verder te optimaliseren. Daarbij wordt erkend dat verschillende stakeholders, waaronder innovators, zorgverleners, onderzoekers, zorgaanbieders, zorgverzekeraars, patiënten, pakketbeheerder, verschillende perspectieven hebben en dat het belangrijk is om methoden te hebben om deze bij elkaar te brengen, zodat alle relevante aspecten vanuit een gedeelde visie onderzocht en/of beoordeeld kunnen worden (Tabel 1, thema 1).

Beoordelingskader

- Ontwikkeling van methoden om de verwevenheid van feiten en waarden in HTA expliciet te maken. HTA heeft als doel om beoordeling van de waarde van technologie mogelijk te maken. Dat wordt bereikt door feiten te verzamelen over een technologie die relevant zijn in het licht van specifieke waarden.
- Beoordelingsmethoden waarin rekening gehouden wordt met mogelijke ethische, juridische, organisatorische en/of financiële barrières voor implementatie.

- Nieuwe methodes zijn nodig om op een consistente wijze kosten en baten tegen elkaar af te wegen voor HTA vanuit een breed maatschappelijk perspectief, waarbij kosten in andere sectoren dan de gezondheidszorg (onderwijs, justitie) worden meegewogen. Afstemming met richtlijnen voor (maatschappelijke) kosten-batenanalyse in deze sectoren is daarbij nodig.
- Welke budgetgrenzen en/of referentiewaardes voor de drempelwaarde dienen te worden gebruikt? Hoe zou het systeem moeten veranderen als we als willingness to pay (WTP) drempelwaarde een incrementele kosteneffectiviteitsratio van 0 of lager hanteren? Is er een maatschappelijk aanvaardbare WTP? Hoe zijn deze vanuit een macro-economisch perspectief te onderbouwen? Hier zijn recent stappen in gezet (o.a. Claxton et al. 2015²; en Stadhouders et al, 2019³), maar deze analyses zijn in Nederland alleen nog voor de ziekenhuiszorg uitgevoerd en de methode dient verder te worden uitgewerkt.
- Methodes om op een gestructureerde manier na te denken over het meewegen van andere aspecten dan kosteneffectiviteit: Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) is een methode, maar heeft veel haken en ogen. Wat is er nog meer? Zijn er lessen die we kunnen leren uit het buitenland?
- Integrale systematiek voor beoordeling van technologie over zorgdomeinen heen. Het exponentiele disconteringsmodel samen met het extra gewicht dat wordt toegekend aan acute zorg maken het lastiger succesvol uitvoering te geven aan andere typen zorg, bijvoorbeeld de preventie agenda. Hoewel deze kennis fragmentarisch bekend is, ontbreekt een integrale systematiek die toont wat de invloed is van rechtvaardigheidsprincipes samen met de invloed van tijdsvoorkeuren bij verschillende belanghebbenden op de verschillende zorgdomeinen. Zo'n integrale systematiek kan bijdragen aan meer transparantie in het afwegingskader en mogelijk zelfs tot veranderingen in de begrotingspolitiek ten behoeve van zorgdomeinen.

Stakeholderparticipatie

- Hoe kan de ervaringsdeskundigheid van patiënten en cliënten (beter) worden benut als kennisbron in bestaande vormen van HTA (bijvoorbeeld door gebruik te maken van egodocumenten, patiënt narratieven en etnografisch onderzoek)?
- Interactieve en deliberatieve onderzoeksmethoden zijn hard nodig, zowel voor de beoordeling van nieuwe technologieën als – en even belangrijk – voor het bevorderen van passende introductie van innovatieve technologieën. Daarnaast zijn deze methoden zeer behulpzaam omdat ze toegepast kunnen worden op vrijwel alle fasen van de instroom van technologie in de zorg/het pakket, zowel rondom de introductie

² Claxton, K., Martin, S., Soares, M., Rice, N., Spackman, E., Hinde, S., ... Sculpher, M. Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technology Assessment*, (Winchester), 2015; 19, 1– 54.

³ Stadhouders N, Koolman X, van Dijk C, Jeurissen P, Adang A. The marginal benefits of healthcare spending in the Netherlands: Estimating cost-effectiveness thresholds using a translog production function. *Health Economics*, 2019; 28(11):1331-44/

(vroege dialoog), als voor de vergoedingsbeslissingen (scoping, assessment, appraisal), als later tijdens het reguliere gebruik (gepast gebruik). Desondanks worden deze methoden in álle genoemde fasen van HTA onvoldoende toegepast. Het gaat hier om het betrekken van alle relevante stakeholders, specifiek de actoren die vaak nog niet betrokken zijn zoals burgers, patiënten, zorgverzekeraars, gemeentes, en industrie. **Stakeholderparticipatie is relevant voor alle clusters.**

3.4 Cluster B: Continue evaluatie van technologie

Evaluatie van technologie moet continu plaatsvinden om een zorgvuldige introductie van technologie en opschaling ervan te verantwoorden en om gepast gebruik te waarborgen (life cycle approach⁴ - Tabel 1, thema 4). Daarbij wordt methodologisch onderzoek naar de meest gepaste inzet van vroege HTA⁵ (Tabel 1, thema 3) breed gedragen, evenals het gebruik van real-world data (RWD – Tabel 1, thema 2) en hoe om te gaan met onzekerheid in de hele cyclus (bijvoorbeeld welke (statistische) methoden te gebruiken – Tabel 1, thema 10).

Vroege HTA

- Wanneer zijn welke vroege HTA methoden toepasbaar?
- Verdere ontwikkeling van analysemethoden voor vroege HTA, met name headroom analyse, proof of problem analyse, en scenario analyse op basis van socio-technische/dynamisch theorie.
- Ontwikkeling van flexibele, iteratieve methoden voor HTA parallel aan het ontwikkeltraject van innovaties (bijvoorbeeld hoog-risico hulpmiddelen). Er wordt veel nieuwe technologie ontwikkeld, die niet altijd beter en/of doelmatig is. Om de ontwikkeling van nieuwe technologie beter aan te sluiten op behoeften van het veld, is het van belang om het innovatiebeleid te verbinden met het zorgbeleid. Dit kan door belanghebbenden al vanaf een vroege fase van ontwikkeling met elkaar in contact te brengen, zodat ontwikkeling en onderzoek zo kunnen worden ingericht dat zowel de innovatie als het onderzoek zo waardevol mogelijk worden. Hiervoor zijn flexibele methoden nodig die kwantitatieve en kwalitatieve methoden integreren, en die een iteratief proces mogelijk maken. **Zie ook cluster A (stakeholderparticipatie).** Een respondent heeft aangegeven dat om zo snel mogelijk toepasbare resultaten te genereren, het belangrijk is om aan te sluiten bij andere initiatieven zoals de Kennis- en Innovatieagenda (KIA) Gezondheid en Zorg die ontwikkeld is in het kader van het missie-gedreven innovatiebeleid van het huidige kabinet. De uitvoering van casestudies is daarbij cruciaal, met begeleidend onderzoek van Public-Private

⁴ Gutiérrez-Ibarluzea I, Chiumente M, Dauben H-P. The life cycle of health technologies. Challenges and ways forward. Front Pharmacol. 2017;8:14.

⁵ Vroege HTA richt zich op de fase wanneer volledige klinische data (nog) niet beschikbaar is; in die fase kan reeds een schatting worden gemaakt van de te verwachten kosten en effecten op basis van kleinschalige studies en interviews met experts en relevante stakeholders..

Partnerships (PPP) Hii~Holland bij publiek-private samenwerkingen (PPS'en), PPP's, illustratieprojecten en fieldlabs.

- Hoe kan er in vroege vormen van HTA, zoals horizon scanning, al inzicht worden verkregen in mogelijke bredere sociale effecten van nieuwe technologie (bijvoorbeeld de impact op de organisatie van zorg)? En welke rol(len) kunnen actoren zoals het Zorginstituut, de Inspectie (IGJ) en zorgverzekeraars hierin oppakken? **Zie ook cluster A (beoordelingskader).**
- Wat is de rol van vroege HTA bij de evaluatie van predictiemodellen? (Tabel 1, thema 7).
- Hoe kunnen early access programma's voor nog niet geregistreerde middelen bijdragen aan snellere besluitvorming over markttoelating?

Real-world data

- Inzicht in gebruik RWD: wanneer is het nuttig en nodig en welke methoden kunnen worden gebruikt ter ondersteuning van cyclisch pakketbeheer (van toelating tot en met herbeoordeling/de-implementatie)?
- Welke vormen van RWD analyse kunnen we toepassen voor de beoordeling van de verschillende soorten niet-medicinale medische technologie? Uit de causaliteit zijn een aantal methoden aangereikt voor de beoordeling van effectiviteit op basis van observationeel verkregen data, maar het ontbreekt aan onderbouwde inzichten over de sterktes en zwaktes van deze methoden.
- Het verder uitwerken van Bayesiaanse analyse technieken ten behoeve van cyclisch pakketbeheer is een aantal keren genoemd (**zie ook omgaan met onzekerheid**). Hierover is wel literatuur, maar toepassingen in de praktijk zijn schaars en de bestaande methodes kunnen worden verbeterd qua praktische toepasbaarheid. Het gaat hier met name om het combineren van informatie uit observationele data/RWE met informatie uit experimentele studies en het actualiseren van parameters in gezondheids-economische beslismodellen op basis van nieuw verzamelde gegevens.
- Hoe kunnen we bestaande data-infrastructuur voor RWD beter inzetten ten behoeve van HTA onderzoek, binnen de (Europese) juridische kaders?

Omgaan met onzekerheid

- Ontwikkeling van methoden voor het beter in kaart brengen van onzekerheid en de impact daarvan op de toegevoegde waarde van technologie. Alle beleidsbeslissingen in de zorg worden genomen onder onzekerheid. In de analyses die die beslissingen ondersteunen (i.e. besliskundige modellen) hebben we echter maar beperkte tools om die onzekerheid in kaart te brengen. Deze beperken zich met name tot het omgaan

met statistische onzekerheid. Om verantwoorde beslissingen onder onzekerheid te nemen, zeker in een vroege fase van ontwikkeling waarin diepe onzekerheden een rol spelen, zijn methoden nodig (kwalitatief en kwantitatief) om deze diepere onzekerheden en de impact daarvan op de waarde van de technologie in kaart te brengen.

- Hoe ga je in beleidsbeslissingen om met de *onzekerheid* die een andere vorm van evaluatie (bijvoorbeeld pragmatische trial of 1-armige trial) met zich meebrengt in beleidsbeslissingen (bijvoorbeeld voorwaardelijke toelating of adaptive pathways) en de communicatie daarover? (**zie ook cluster A, beoordelingskader**).

3.5 Cluster C. Evaluatie van niet-geneesmiddelen met de nadruk op MedTech en diagnostiek

Een ander belangrijk thema betreft de evaluatie van niet-geneesmiddelen (Tabel 1, thema's 5, 6 en 8). De evaluatie van interventies die snel innoveren, zoals MedTech vragen om specifieke onderzoeksdesigns. De gebruikelijke RCT kan hier niet in voorzien. Ten tijde van de afronding van de RCT zal de interventie immers alweer verouderd zijn. Stakeholders vinden het belangrijk dat er methodologisch onderzoek komt naar de meest gepaste HTA methoden, noodzakelijke inzet van RWD (Tabel 1, thema 2) en naar relevante uitkomstmaten.

Evaluatiemethoden

- Er moeten methoden worden ontwikkeld die in staat zijn om 'real-time' te voorspellen hoe een patiënt zal reageren op deze innovaties, die kwantitatieve en kwalitatieve methoden integreren, en die een iteratief proces mogelijk maken. Er zijn met name real-time toepassingen nodig waarbij gezondheids-economische modellering en methoden voor het betrekken van belanghebbenden worden gecombineerd om de ontwikkeling van innovatie in een maatschappelijk gewenste richting te sturen. Bovendien zou het interessant zijn om Bayesiaanse innovatiebeoordelingen op de lange termijn te zien waarbij een beeld van de maatschappelijke waarde van de innovatie wordt bijgewerkt van probleemvraag tot post-implementatie van de innovatie. **Zie ook cluster A en B (real-world data en vroege HTA)**.
- (Door) ontwikkeling van nieuwe en bestaande onderzoeksdesigns die aansluiten bij verschillende typen MedTech en de daaraan gerelateerde levensduur (bijvoorbeeld eHealth vraagt om 'sneller' onderzoek dan een implantaat). Daarnaast is onderzoek nodig naar hulpmiddelen die aandoening-overstijgend zijn (bijvoorbeeld protontherapie) of die de relatie tussen hulpmiddelen en geneesmiddelen betreffen, evenals hoe (in-vitro) diagnostiek te beoordelen in het licht van de nieuwe Europese regelgeving voor medische tests (IVDR) dat in 2022 van kracht wordt.
- Er is behoefte aan richtlijnen voor klinische studies naar effectiviteit en kosteneffectiviteit van nieuwe diagnostische middelen, bijvoorbeeld predictieve testen.

Welke eisen worden er gesteld aan klinische studies voor aantonen van effectiviteit en kosteneffectiviteit voor deze testen?

- Ontwikkeling van methoden om dynamische efficiëntie te bepalen. Het huidige doelmatigheidsconcept van statische efficiëntie is onvoldoende om tot een optimale investeringsbeslissing (criterium kosteneffectiviteit) in medische apparatuur en infrastructurele innovaties te komen. Dit is afhankelijk van het kostengedrag van de technologische context. Afhankelijk van de technologische context is het concept van dynamische efficiëntie meer gepast. Het negeren hiervan leidt tot suboptimale investeringsbeslissingen en vergoedingsbeslissingen.

3.6 Cluster D: Ontwikkeling van uitkomstmaten binnen de niet-curatieve zorg

Binnen HTA onderzoek worden gezondheids-gerelateerde kwaliteit-van-leven instrumenten zoals EQ-5D-5L veel gebruikt, mede op basis van de richtlijnen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Respondenten geven aan dat dit type uitkomstmaat voor verschillende zorgdomeinen (zoals langdurige zorg, ouderenzorg, GGZ) te beperkt is om de uitkomsten van interventies te meten (Tabel 1, thema's 11-13). Stakeholdergroepen zijn het eens dat de uitkomstmaten voor het vaststellen van de meerwaarde van een technologie met verschillende stakeholders in een vroeg stadium afgestemd moeten worden, waarbij patiëntgerichte uitkomsten en voorkeuren belangrijk zijn

- Relevante uitkomstmaten ontwikkelen voor de niet-curatieve sectoren (ouderen zorg, langdurige zorg, GGZ, gehandicaptensector) en gericht op ouderen, kinderen, en GGZ-cliënten.
- Een bredere uitkomstmaat (door)ontwikkelen, zoals 'welzijn' of 'positieve gezondheid' (Huber). Een aantal keren is daarbij de capability approach genoemd, gericht op de objectieve voorwaarden om datgene te realiseren wat voor patiënten waardevol is. **Zie ook cluster A (stakeholderparticipatie).**
- Methoden om de kwaliteit-van-leven van mantelzorgers mee te nemen.

3.7 Overige thema's

Overige thema's die geïdentificeerd zijn betreffen: Methodes om gezondheids-economische evaluaties beter uit te voeren (bijvoorbeeld binnen trials zonder controle groep), wanneer en hoe omgaan met alternatieve trial designs, single arm studies, basket trials, adaptieve trials, n=1 studies, personalised medicine, en de inzet van

predictiemodellen bij HTA (Tabel 1, thema's 7, 9). Deze onderwerpen kunnen eventueel als onderdeel van clusters B en C worden meegenomen.

4 Beschouwing

In dit laatste hoofdstuk beschouwen we de resultaten in het licht van de meest recente ontwikkelingen en formuleren we aanbevelingen die richtinggevend kunnen zijn voor het programma HTA Methodologie 2021-2024.

De gapanalyse is uitgevoerd om te komen tot:

- Een overzicht van de ervaringen en behoeften van relevante stakeholders bij HTA-gerelateerde onderzoeks- en beoordelingsmethoden, analysetechnieken en uitkomstmaten (methodieken). Deze zijn weergegeven in Bijlage 3.
- Een lijst met urgente kennisvragen (kennisagenda) waarvan de beantwoording kan bijdragen aan het verbeteren van passend onderzoek en het verzamelen van passend bewijs. Deze zijn beschreven in hoofdstuk 3.
- Een eerste overzicht van bestaande methodieken om richting te geven tot een lerende handreiking die stakeholders helpt om toekomstig HTA onderzoek op de juiste manier vorm te geven (zie Bijlage 1). We merken hierbij op dat de gapanalyse een verkenning was, waarbij - gezien de korte doorlooptijd en budget er geen ruimte was om een uitputtend overzicht van bestaande methodieken in kaart te brengen, aangezien dit afhankelijk is van de relevante beleidsvraag. We schetsen hieronder een aantal aanvullende methodologische ontwikkelingen gericht op de 4 geïdentificeerde clusters van thema's.

4.1 Recente methodologische ontwikkelingen

Op het terrein van het betrekken van stakeholders zijn recent een aantal methodologische artikelen verschenen.^{6,7,8} Er is een aantal methodologische rapporten verschenen over deliberatie door adviescommissies bij pakketbeoordelingen.^{9,10} Deliberatie binnen het hele HTA proces staat centraal in het eerste gezamenlijke HTAI-ISPOR Task Force on deliberative processes for HTA¹¹ (rapport eind dit jaar

⁶ Bidonde J, Vanstone M, Schwartz L, Abelson J. An institutional ethnographic analysis of public and patient engagement activities at a national health technology assessment agency. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 2021; 37(1), E37. doi:10.1017/S0266462321000088

⁷ Staniszewska S, Hill EM, Grant R, Grove P, Porter J, Shiri T, Tulip S, Whitehurst J, Wright C, Datta S, Petrou S, Keeling M. Developing a Framework for Public Involvement in Mathematical and Economic Modelling: Bringing New Dynamism to Vaccination Policy Recommendations. *Patient*. 2021 Jul;14(4):435-445. doi: 10.1007/s40271-020-00476-x. Epub 2021 Jan 19. Erratum in: *Patient*. 2021 Feb 12;: PMID: 33462773; PMCID: PMC8205902

⁸ Wale JL, Thomas S, Hamerlijnck D, Hollander R. Patients and public are important stakeholders in health technology assessment but the level of involvement is low – a call to action. *Res Involv Engagem*. 2021; 7: 1. doi: 10.1186/s40900-020-00248-9; Werkó SS, Staniszewska S. Patient and public involvement in Health Technology Assessment: a new dawn? *Int J Technol Assess Health Care*. 2021 Apr 12;37(1):e54. doi: 10.1017/S0266462321000234. PMID: 33843518.

⁹ Richardson M, Mittmann N, Kaunelis D. Deliberative Appraisal Processes in Health Technology Assessment. *Environmental Scan*. CADTH, 2021. Available from : <https://canihealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/nm0001/129>

¹⁰ Bond K, Stiffell R, Ollendorf DA. Principles for deliberative processes in health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020 Aug 4:1-8. doi: 10.1017/S0266462320000550. Epub ahead of print. PMID: 32746954.

¹¹ Website: <https://www.ispor.org/member-groups/task-forces/joint-htai---ispor-deliberative-processes-for-hta>

beschikbaar). Rondom integratie van feiten en waarden in HTA wordt binnen het Erasmus+ gefinancierde VALIDATE project methodologisch onderzoek verricht.¹²

De focus op RWD¹³, omgaan met onzekerheid¹⁴ en de life cycle approach¹⁵, waaronder vroege HTA^{16,17} zijn eveneens hot topics. Recent is het IMI-GetReal Initiative project afgerond, waarin het gebruik van RWD bij het ontwikkelen van geneesmiddelen en gevolgen daarvan voor de beoordeling van geneesmiddelen voor markttoelating en vergoeding is onderzocht. Als vervolg hierop is het GetReal Institute opgericht, waar het (verder) ontwikkelen van RWD-methoden en tools centraal staat, evenals de toepassing ervan in de praktijk.¹⁸ Verder zal in 2022 de jaarlijkse conferentie van de internationaal wetenschappelijke HTA vereniging (HTAi) in Utrecht plaatsvinden met als thema 'Life cycle of HTA'.

Ook op het terrein van MedTech vinden er veel methodologische ontwikkelingen plaats. Zo laten de resultaten van het EU-gefinancierde COMED project¹⁹ zien dat er nog methodologisch werk verzet moet worden op het terrein van de toegankelijkheid van data, standaardisatie van gezondheids- en economische resultaten, en ten aanzien van de inzet van goede comparators. Deze bevindingen zijn cruciaal om de integratie van RWD mogelijk te maken in besluitvorming rondom MedTech. Hieraan gerelateerd is het (recent afgeronde) IMPACT HTA project,²⁰ waarin methoden zijn ontwikkeld op gebieden zoals extrapolatie van RCT-gegevens, kostenberekening, uitkomstmeting, evaluatie van MedTech en het gebruik van RWD om besluitvorming te ondersteunen. Een nieuw project betreft CORE MD (2021-2024),²¹ gericht op nieuwe trial designs en methoden om RWD uit registers van MedTech te aggregeren. Het doel is om een passend evenwicht te bereiken tussen innovatie, veiligheid en effectiviteit.

¹² Website: <https://validatehta.eu/>

¹³ Next Generation Health Technology Assessment (HTx) to support patient-centred, societally oriented, real-time decision-making on access and reimbursement for health technologies throughout Europe. Deliverable: Systematic review on how (cost)-effectiveness of combinations of health technologies, individualised/personalised treatments and treatment pathways is currently being assessed by HTA bodies. April. 2020. Beschikbaar via: <https://www.htx-h2020.eu/publications/>

¹⁴ Trowman R, Powers A, Ollendorf DA. Considering and communicating uncertainty in health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2021 Jul 15;37(1):e74. doi: 10.1017/S0266462321000453. PMID: 34261561.

¹⁵ Het IMI PREFER-project heeft 15 kritieke beslissingspunten geïdentificeerd in het HTA proces (gericht op geneesmiddelen) waar input over patiëntvoorkeuren het proces kan ondersteunen. Voor meer informatie: <https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/prefer>

¹⁶ Tummers M, Kværner K, Sampietro-Colom L, Siebert M, Krahn M, Melien Ø, Hamerlijnck D, Abrishami P, Grutters J. On the integration of early health technology assessment in the innovation process: reflections from five stakeholders. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020 Oct;36(5):481-485. doi: 10.1017/S0266462320000756. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33109280.

¹⁷ Størme, L., Moger, T., Kidholm, K., & Kværner, K. Early assessment of innovation in a healthcare setting. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 2019; 35(1), 17-26. doi:10.1017/S0266462318003719

¹⁸ Website: <https://www.getreal-institute.org/>

¹⁹ Pongiglione B, Torbica A, Blommestein H, de Groot S, Ciani O, Walker S, Dams F, Blankart R, Mollenkamp M, Kovács S, Tarricone R, Drummond M. Do existing real-world data sources generate suitable evidence for the HTA of medical devices in Europe? Mapping and critical appraisal. *Int J Technol Assess Health Care*. 2021 Apr 26;37(1):e62. doi: 10.1017/S0266462321000301. PMID: 33896433.

²⁰ Website: <https://www.impact-hta.eu/news>

²¹ Website: <https://cordis.europa.eu/project/id/965246>

Random (brede) uitkomstmaten^{22,23} is ook veel gaande; zo werd recent het meten van kwaliteit van leven bij kinderen²⁴ en de toegevoegde waarde van de capability approach voor HTA besproken tijdens het virtuele 2021 HTAi congres. Daarnaast inventariseert ZonMw relevante publicaties op het terrein van het meten van positieve gezondheid.²⁵

4.2 Aanbevelingen

Gezien deze recente ontwikkelingen is het van belang dat het onderzoek dat in het kader van het HTA Methodologie programma wordt uitgezet, naadloos aansluit:

- Op de laatste stand van zaken op het terrein van HTA methodologieontwikkeling, waarbij de resultaten van lopende initiatieven (nationaal, Europees, internationaal) in ogenschouw worden genomen om eventuele duplicatie te voorkomen. Hierbij is het belangrijk om steeds in ogenschouw te houden dat de methodieken van toepassing moeten zijn voor de Nederlandse praktijk;
- Bij de op dat moment meest urgente (beleids)vragen die spelen bij de eindgebruikers van het programma. In dit kader is het van belang om beleid/praktijk en onderzoek bij elkaar te brengen, zodat alle aspecten vanuit een gedeelde visie onderzocht en op korte termijn geïmplementeerd kunnen worden. Dit sluit ook aan bij de visie van ZonMw op verantwoord programmeren / realiseren en aantonen van impact.²⁶

Daarbij is het de taak van de (nog in te stellen) programmacommissie om de “kennisvragen”, zoals weergegeven in hoofdstuk 3, te prioriteren en eventueel nader te specificeren in de specifieke “call” per ronde. Ook ten aanzien van de lerende handreiking zou de programmacommissie richting kunnen geven aan de opzet ervan. Dit kan naar onze mening het beste door te focussen op bepaalde (sub)thema’s (bijvoorbeeld HTA van MedTech) en dan de resultaten uit het programma en de kennis die elders beschikbaar is periodiek opnemen en aanpassen.

²² Hirschfeld S, Goodman E, Barkin S, Faustman E, Halfon N, Riley AW. Health Measurement Model-Bringing a Life Course Perspective to Health Measurement: The PRISM Model. *Front Pediatr.* 2021;9:605932. Published 2021 Jun 10. doi:10.3389/fped.2021.605932

²³ Mitra S, Debra L, Brucker, Katie Jajtner Wellbeing at older ages: towards an inclusive and multidimensional measure. *Disabil Health J.* Author manuscript; available in PMC 2021 Oct 1. Published in final edited form as: *Disabil Health J.* 2020 Oct; 13(4): 100926. Published online 2020 Apr 8. doi: 10.1016/j.dhjo.2020.100926 PMID: PMC7541405

²⁴ Germain N, Aballéa S, Toumi M. Measuring the health-related quality of life in young children: how far have we come? [published correction appears in *J Mark Access Health Policy.* 2019 Jun 11;7(1):1626572]. *J Mark Access Health Policy.* 2019;7(1):1618661. Published 2019 May 22. doi:10.1080/20016689.2019.1618661

²⁵ Website: <https://www.zonmw.nl/nl/over-zonmw/positieve-gezondheid/>

²⁶ Impact versterken is een beleidsspeerpunt van ZonMw. Zie voor meer informatie: <https://www.zonmw.nl/nl/over-zonmw/impact-versterken/>

Bijlage 1 Stand van zaken HTA methodologie

In de programmatekst HTA Methodologie 2021-2024²⁷ (p.8-9) is beschreven dat zorgontwikkelaars samen met andere partijen bewijs dienen te verzamelen over onder andere de veiligheid, effectiviteit en kosteneffectiviteit van hun innovatie. Daarbij is een eerste overzicht gegeven van HTA methodieken en ontwikkelingen, dat we hieronder hebben samengevat en aangevuld met een aantal andere kernelementen van HTA.²⁸

Voordat introductie van een technologie wordt overwogen, moet aangetoond zijn dat de technologie **veilig** is. Voor medische hulpmiddelen bijvoorbeeld zijn de richtlijnen voor veiligheid geregeld in Europees verband (MDR en IVDR). Geneesmiddelen worden in Nederland beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)..

De gouden standaard om effectiviteit van (farmaceutische) interventies te onderzoeken is van oudsher de 'Randomised Controlled Trial' (RCT) met een dubbel blinde opzet. Onderzoek binnen kleine groepen patiënten (zeer zeldzame aandoeningen, kleine subpopulaties, personalised medicine) of bepaalde innovaties die snel innoveren lenen zich in bepaalde gevallen bijvoorbeeld niet of onvoldoende voor traditionele onderzoeksmethoden. Hiervoor zijn **alternatieve onderzoeksdesigns**²⁹ nodig.

Voor het aantonen van de (relatieve) effectiviteit van interventies vindt er steeds vaker in Europees verband onderzoek plaats (*joint assessments*).³⁰ Voor de andere beoordelingsaspecten,³¹ zoals bijvoorbeeld kosteneffectiviteit, organisatorische, sociale en ethische implicaties ligt dit anders. Hierbij speelt de context een grotere rol. Dit betekent dat internationale bevindingen niet zonder meer vertaalbaar zijn naar de Nederlandse context.

Een beoordeling van de waarde van een technologie start altijd met literatuuronderzoek, zoals (systematische) reviews. Er bestaan richtlijnen, met toepassing binnen Nederland, voor het uitvoeren en rapporteren van (**systematische**) reviews.³²³³³⁴

²⁷ Beschikbaar via:

https://publicaties.zonmw.nl/fileadmin/zonmw/documenten/Doelmatigheidsonderzoek/HTA_methodologie/Programmamatekst_HTA_methodologie_2021-2024.pdf

²⁸ O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T; International Joint Task Group. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020 Jun;36(3):187-190. doi: 10.1017/S0266462320000215. Epub 2020 May 13. PMID: 32398176.

²⁹ Eindrapport 'Alternatieven voor RCT bij de evaluatie van effectiviteit van interventies!?' Beschikbaar via: <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/doelmatigheidsonderzoek/passend-onderzoeksdesign/>

³⁰ Website EUnethTA: <https://www.eunetha.eu/about-eunetha/>

³¹ Website EUnethTA: <https://www.eunetha.eu/hta-core-model/>

³² Website Cochrane Netherlands: <https://netherlands.cochrane.org/beoordelingsformulieren-en-andere-downloads>

³³ Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, Boutron I, Hoffmann T C, Mulrow C D et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews *BMJ* 2021; 372 :n71 doi:10.1136/bmj.n71

³⁴ Mandrik OL, Severens JLH, Bardach A, Ghabri S, Hamel C, Mathes T, Vale L, Wisløff T, Goldhaber-Fiebert JD. Critical Appraisal of Systematic Reviews With Costs and Cost-Effectiveness Outcomes: An ISPOR Good Practices Task Force Report. *Value Health*. 2021 Apr;24(4):463-472. doi: 10.1016/j.jval.2021.01.002. PMID: 33840423.

De methoden van **beoordeling van de effectiviteit en kosteneffectiviteit** van interventies door het Zorginstituut zijn beschreven in de stand van de wetenschap en praktijk³⁵ (effectiviteit) en in de richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg (kosteneffectiviteit), met verdiepende modules gericht op onzekerheid en *value of information* (VOI), budget impact analyse, kostenhandleiding en kwaliteit van leven.³⁶ In bepaalde gevallen zijn deze bestaande methodieken moeilijk toepasbaar als het gaat om (zeer) zeldzame toepassingen of omdat de effectiviteit van een technologie afhangt van factoren die niet zomaar in een gerandomiseerde klinische studie kunnen worden onderzocht.

Voor een overzicht van Nederlandstalige meetinstrumenten verwijzen we naar een website met meer dan 400 vragenlijsten voor gebruik in de zorg: <https://meetinstrumentenzorg.nl/instrumenten/> De (door)ontwikkeling van technologieën vraagt naast nieuwe onderzoeksmethoden en analysetechnieken ook om andere **uitkomstmaten**. Bestaande uitkomstmaten (waaronder de *quality adjusted life year* - QALY) lijken niet altijd geschikt te zijn, zeker niet om de welzijn gerichte zorg (bijvoorbeeld caresector, ouderenzorg, geestelijke gezondheidszorg) te evalueren. Er zijn daarom al alternatieve uitkomstmaten ontwikkeld, zoals ICE-CAP (uitkomstmaat voor welzijn die gebruikt kan worden bij economische evaluaties), ASCOT (meten en waarderen van aspecten van kwaliteit van leven die worden beïnvloed door sociale zorg) en SWB-5D (bepalen van het subjectieve welbevinden). Op internationaal niveau werkt ICHOM³⁷ aan de standaardisatie van uitkomstmaten.

Voor situaties waarbij slechts een **beperkte hoeveelheid gegevens** beschikbaar is, bijvoorbeeld in het geval van kleine datasets of een set resultaten van beperkte kwaliteit, zijn specifieke onderzoeksmethoden ontwikkeld (baskettrial en n=1 trial). Daarnaast zijn er analysetechnieken beschikbaar voor (te) kleine aantallen, (te) korte follow-up en voor een ongebalanceerde onderzoeksopzet (eenarmig onderzoek en registertrial). Bayesiaanse statistiek kan hierbij worden toegepast, omdat hierin gebruik wordt gemaakt van bewijs uit verschillende bronnen waardoor kansen voortdurend worden herzien op basis van beschikbaar gekomen nieuwe informatie. Hierbij worden bijvoorbeeld gegevens uit de dagelijkse praktijk (RWD) gecombineerd met die uit een RCT. Bayesiaanse statistiek kan ook worden gebruikt om uitspraken te doen over de (kosten-) effectiviteit van interventies bij kleine groepen patiënten (bijvoorbeeld in n=1 trials).

De ontwikkelingen van nieuwe HTA methoden en analysetechnieken vindt overal ter wereld plaats, maar doordat zorgsystemen per land verschillen, vinden er op

³⁵ Beschikbaar via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/01/15/beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk>

³⁶ Beschikbaar via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/publicaties/publicatie/2016/02/29/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg>

³⁷ Website: <https://www.ichom.org/>

internationaal niveau ook methodologische ontwikkelingen plaats. Wetenschappelijke organisaties zoals HTAi,³⁸ ISPOR,³⁹ Cochrane⁴⁰ en GRADE⁴¹ verbinden onderzoeksgroepen en relevante stakeholders met elkaar en stimuleren internationale samenwerking door te komen tot richtlijnen of standaarden over hoe bepaalde methoden gebruikt dienen te worden.

Daarnaast stimuleert de **Europese Unie** de ontwikkeling van dergelijke methoden met behulp van onderzoeksprogramma's zoals het H2020 en het nieuwe Horizon Europe⁴² programma en via het public-privaat partnerschap *Innovative Medicines Initiative (IMI)*.⁴³ Een voorbeeld van een project dat gefinancierd wordt uit H2020 programma en waar het Zorginstituut aan deelneemt is HTx, dat als doel heeft om een raamwerk te leveren voor "Next Generation HTA" om daarmee patiëntgerichte, maatschappelijke georiënteerde, real-time toelatings- en vergoedingsbeslissingen in Europa te ondersteunen.⁴⁴ Een ander voorbeeld van een H2020 project betreft het PECUNIA project (recent afgerond) waarbinnen nieuwe gestandaardiseerde methoden en instrumenten voor de beoordeling van kosten en resultaten voor economische evaluaties zijn ontwikkeld.⁴⁵ Belangrijke IMI initiatieven zijn EU-PEARL⁴⁶ (gericht op het betrekken van patiënten in klinische trials) en PARADIGM⁴⁷ (gericht op het ontwikkelen van tools op patiënten te betrekken in *early dialogues*).

Op **nationaal niveau** vinden er ook projecten plaats die bijdragen aan het ontwikkelen van HTA methodologie. Initiatieven als Zorg voor Innoveren en *Health Innovation Netherlands* (HI-NL) adviseren en ondersteunen innovators bij de ontwikkeling van veilige en bewezen (kosten)effectieve gezondheidstechnologie. Relevante projecten die binnen het Zorginstituut lopen zijn 'Toekomstbestendig Pakketbeheer' (TPB)⁴⁸ en 'Regie op Registers voor Dure Geneesmiddelen' (RORDGM).⁴⁹ Een belangrijk onderdeel binnen deze projecten is om te bepalen hoe observationele gegevens ten behoeve van pakketbeheer kunnen worden ingezet. Daarnaast wordt er momenteel in de praktijk ervaring opgedaan met het beoordelen op basis van beperkte data bij onder andere weesgeneesmiddelen, combinatietherapieën, *advanced therapy medicinal products* (ATMPs) en MedTech.

³⁸ Website: <https://htai.org/>

³⁹ Website: <https://www.ispor.org/>

⁴⁰ Website: <https://www.cochrane.org/>

⁴¹ Website: <https://www.gradeworkinggroup.org/>

⁴² Website: https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe_en

⁴³ Website: <https://www.imi.europa.eu/>

⁴⁴ Website: <https://www.htx-h2020.eu/>

⁴⁵ Website: <https://www.pecunia-project.eu/about>

⁴⁶ Website: <https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/eu-pearl>

⁴⁷ Website: <https://imi-paradigm.eu/petoolbox/pe-in-ed-hta/>

⁴⁸ Website: <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/onderzoek-en-wetenschap/toekomstbestendig-pakketbeheer>

⁴⁹ Website: <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/regie-op-registers-voor-dure-geneesmiddelen>

Bijlage 2 Behoeftepeiling

Introductie email

Graag nodig ik u uit om een bijdrage te leveren aan het ZonMw programma HTA Methodologie 2021-2024 via een online behoeftepeiling. Wij sturen u deze email met het verzoek om de behoeften van uw organisatie/afdeling/vakgroep via 1 gezamenlijke reactie kenbaar te maken.

Het doel van deze peiling, die in opdracht van ZonMw en in afstemming met het Zorginstituut wordt uitgevoerd, richt zich op het in kaart brengen van urgente kennisvragen en methoden voor het verzamelen, analyseren en beoordelen van passend bewijs. Dit betreft HTA-gerelateerde onderzoekdesigns/methoden, analysetechnieken, uitkomstmaten en beoordelingstechnieken voor bestaande zorg en zorginnovaties die betrekking hebben op verschillende

- a) typen technologie (o.a. medtech, geneesmiddel, combinatietherapie, test, vaccin, procedure, programma),
- b) domeinen (o.a. geestelijke gezondheidszorg, ouderenzorg, preventie, curatieve zorg, jeugd, gezondheidsbescherming, gehandicaptenzorg, revalidatie), en
- c) fasen van de levenscyclus van een technologie (voor markttoelating, tijdens markttoelating, na markttoelating, disinvestment).

Het kan dus gaan om kennisvragen/behoeften die spelen rondom o.a. horizon scanning, vroege HTA, scoping, kwaliteit van leven onderzoek, appraisal, en gebruik van real-world data. ZonMw is daarbij specifiek op zoek naar kennisvragen en methoden op basis waarvan passend onderzoek kan plaatsvinden en het verzamelen van passend bewijs verder kan worden verbeterd op de korte termijn.

De komende twee weken (tot en met 20 mei a.s.) kunt u de online behoeftepeiling invullen. Deelname kost u ongeveer 15-20 minuten. Op basis van de resultaten wordt een aantal respondenten geselecteerd voor een diepte-interview in juni. U kunt kenbaar maken of u daar eventueel voor uitgenodigd zou willen worden. De resultaten worden verwerkt als een kennisagenda dat als startpunt dient van het programma HTA methodologie.

U kunt deelnemen via deze link:

<https://s.chkmkt.com/?e=230354&d=e&h=93C2B3676C591BC&l=du>

Als u vragen heeft, dan kunt u ten alle tijde contact met mij opnemen.

Uw tijd en inbreng worden zeer op prijs gesteld.

Met vriendelijke groet,

Dr. Wija Oortwijn

Behoeftetepeiling Kennisagenda HTA Methodologie Programma

ZonMw wil graag horen welke urgente kennisvragen en behoeften aan methodologieontwikkeling bij stakeholders in Nederland spelen op het terrein van health technology assessment (HTA).⁵⁰ Hiertoe hebben wij deze online vragenlijst opgesteld.

Waar u op moet letten bij het invullen:

ZonMw is op zoek naar urgente kennisvragen en methoden voor het verzamelen en beoordelen van passend bewijs ten behoeve van gepast gebruik, doelmatige inkoop en pakketbeheer. Dit betreft HTA-gerelateerde onderzoekdesigns/methoden, analysetechnieken, uitkomstmaten en beoordelingsmethoden voor bestaande zorg en zorginnovaties die betrekking hebben op verschillende:

- typen technologie (o.a. medtech, geneesmiddel, combinatietherapie, test, vaccin, procedure, programma),
- domeinen (o.a. geestelijke gezondheidszorg, ouderenzorg, preventie, curatieve zorg, jeugd, gezondheidsbescherming, gehandicaptenzorg, revalidatie), en
- fasen van de levenscyclus van een technologie (voor markttoelating, tijdens markttoelating, na markttoelating, disinvestment).

Het kan dus gaan om kennisvragen/behoeften die spelen rondom o.a. horizon scanning, vroege HTA, scoping, kwaliteit van leven onderzoek, appraisal, en gebruik van real-world data. ZonMw is daarbij specifiek op zoek naar kennisvragen op basis waarvan passend onderzoek kan plaatsvinden en het verzamelen en beoordelen van passend bewijs verder kan worden verbeterd op de korte termijn. *Kennisvragen moeten waar mogelijk 'smart' geformuleerd zijn (specifiek, meetbaar, acceptabel, realistisch, tijdsgebonden) en zich richten op voldoende afgebakende en onderzoekbare onderwerpen.*

Kennisvragen en methodologieontwikkeling die reeds onderdeel zijn van lopende internationale HTA-initiatieven, zoals EU-gefinancierde projecten (o.a. HTx project, PREFER, COMED, CORE MD, VALIDATE, IMPACT HTA, GetReal, PARADIGM, EXACT), vallen buiten de scope van deze behoeftetepeiling.

Alvast hartelijk bedankt voor uw medewerking!

⁵⁰ O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T; International Joint Task Group. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration [published online ahead of print, 2020 May 13]. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020;1-4. doi:10.1017/S0266462320000215

Vragen:

1. Onderzoekdesigns/methoden

1a. Wat zijn volgens u urgente kennisvragen/behoefte aan methodologieontwikkeling die spelen op het terrein van HTA-gerelateerde **onderzoekdesigns/methoden** (bijv. alternatieven voor RCT) in Nederland?

Graag in volgorde van belangrijkheid (1 tot maximaal 10) weergeven en toelichten waarom dit urgente vragen/behoefte zijn.

1b. Kunt u s.v.p. per kennisvraag/behoefte aangeven of dit betrekking heeft op bestaende en/of nieuwe zorg?

1c. Kunt u s.v.p. per kennisvraag/behoefte aangeven op welk type(n) technologie dit betrekking heeft? (medtech, geneesmiddel, combinatietherapie, test, vaccin, procedure, programma, anders [toelichten])

1d. Kunt u s.v.p. per kennisvraag/behoefte aangeven op welk(e) domein(en) dit betrekking heeft? (Geestelijke Gezondheidszorg, Ouderenzorg, Curatieve Zorg, Jeugd, Preventie, Gezondheidsbescherming, Gehandicaptenzorg, Revalidatie, anders [toelichten])

1e. Kunt u s.v.p. per kennisvraag/behoefte aangeven op welke fase(n) van de levenscyclus van een technologie dit betrekking heeft? (voor markttoelating, tijdens markttoelating, na markttoelating, disinvestment, anders [toelichten])

2. Analysetechnieken

2a. Wat zijn volgens u belangrijke kennisvragen/behoefte aan methodologieontwikkeling die spelen op het terrein van HTA-gerelateerde **analysetechnieken (bijv. rondom real-world data)** in Nederland?

Graag in volgorde van belangrijkheid (1 tot maximaal 10) weergeven en toelichten waarom dit urgente vragen/behoefte zijn.

2b. Kunt u s.v.p. per kennisvraag/behoefte aangeven of dit betrekking heeft op bestaende en/of nieuwe zorg?

2c. Kunt u s.v.p. per kennisvraag/behoefte aangeven op welk type(n) technologie dit betrekking heeft? (medtech, geneesmiddel, combinatietherapie, test, vaccin, procedure, programma, anders [toelichten])

2d. Kunt u s.v.p. per kennisvraag/behoefte aangeven op welk(e) domein(en) dit betrekking heeft? (Geestelijke Gezondheidszorg, Ouderenzorg, Curatieve Zorg, Jeugd, Preventie, Gezondheidsbescherming, Gehandicaptenzorg, Revalidatie, anders [toelichten])

2e. Kunt u s.v.p. per kennisvraag/behoefte aangeven op welke fase(n) van de levenscyclus van een technologie dit betrekking heeft? (voor markttoelating, tijdens markttoelating, na markttoelating, disinvestment, anders [toelichten])

3. Uitkomstmaten

3a. Wat zijn volgens u belangrijke kennisvragen/behoefte aan methodologieontwikkeling die spelen op het terrein van HTA-gerelateerde **uitkomstmaten (bijv. op het terrein van welbevinden) in Nederland?**

Graag in volgorde van belangrijkheid (1 tot maximaal 10) weergeven en toelichten waarom dit urgente vragen/behoefte zijn.

3b. Kunt u s.v.p. per kennisvraag/behoefte aangeven of dit betrekking heeft op bestaande en/of nieuwe zorg?

3c. Kunt u s.v.p. per kennisvraag/behoefte aangeven op welk type(n) technologie dit betrekking heeft? (medtech, geneesmiddel, combinatietherapie, test, vaccin, procedure, programma, anders [toelichten])

3d. Kunt u s.v.p. per kennisvraag/behoefte aangeven op welk(e) domein(en) dit betrekking heeft? (Geestelijke Gezondheidszorg, Ouderenzorg, Curatieve Zorg, Jeugd, Preventie, Gezondheidsbescherming, Gehandicaptenzorg, Revalidatie, anders [toelichten])

3e. Kunt u s.v.p. per kennisvraag/behoefte aangeven op welke fase(n) van de levenscyclus van een technologie dit betrekking heeft? (voor markttoelating, tijdens markttoelating, na markttoelating, disinvestment, anders [toelichten])

4. Beoordelingsmethoden

4a. Wat zijn volgens u belangrijke kennisvragen/behoefte aan methodologieontwikkeling die spelen op het terrein van HTA-gerelateerde **beoordelingsmethoden (bijv. rondom cyclisch pakketbeheer) in Nederland?**

Graag in volgorde van belangrijkheid (1 tot maximaal 10) weergeven en toelichten waarom dit urgente vragen/behoefte zijn.

4b. Kunt u s.v.p. per kennisvraag/behoefte aangeven of dit betrekking heeft op bestaande en/of nieuwe zorg?

4c. Kunt u s.v.p. per kennisvraag/behoefte aangeven op welk type(n) technologie dit betrekking heeft? (medtech, geneesmiddel, combinatietherapie, test, vaccin, procedure, programma, anders [toelichten])

4d. Kunt u s.v.p. per kennisvraag/behoefte aangeven op welk(e) domein(en) dit betrekking heeft? (Geestelijke Gezondheidszorg, Ouderenzorg, Curatieve Zorg, Jeugd, Preventie, Gezondheidsbescherming, Gehandicaptenzorg, Revalidatie, anders [toelichten])

4e. Kunt u s.v.p. per kennisvraag/behoefte aangeven op welke fase(n) van de levenscyclus van een technologie dit betrekking heeft? (voor markttoelating, tijdens markttoelating, na markttoelating, disinvestment, anders [toelichten])

Tot Slot

- Wat is uw naam?
- Welke organisatie/afdeling/vakgroep vertegenwoordigt u?
- Wat is uw emailadres?
- Mogen we u eventueel benaderen voor een vervolginterview eind mei/juni 2021?
 - Ja
 - Nee
- Mogen we uw naam en organisatie weergeven als respondent in de rapportage voor ZonMw?
 - Ja, naam en organisatie
 - Ja, maar alleen de organisatie
 - Nee
- Wilt u naar aanleiding van de behoeftepeiling verder nog iets op- of aanmerken?

Hartelijk dank dat u de tijd genomen hebt om deze behoeftepeiling in te vullen. Uw antwoorden zijn zeer waardevol voor ons.

Bijlage 3 Weergave van de ontvangen antwoorden⁵¹

⁵¹ Onbewerkte antwoorden.

Onderzoekdesigns/methoden

Kennisvraag/behoefte 1
Methoden ontbreken die gezondheidseconomische evaluaties ondersteunen d.m.v. herhaalde metingen binnen individuen (zonder controle groep) [Toelichting: dit is problematisch in de vele studies die maar één arm hebben]
Welke type data en bewijsvoering (incl. designs/analyses/uitkomstmaten) willen we zien (ook na CE) voor de verschillende typen (non-medicinale) medische technologie alvorens we deze introduceren in de reguliere zorg. Het betreft alle soorten non-medicinale medische technologie, variërende van implantaten, robotica, tests, AI en eHealth, en ongeacht het klinische domein of setting (cure, care, public health) AI
Hoe zorgen we ervoor dat iedereen de beste behandeling op het juiste moment krijgt?
Wat zijn de meest valide statistische methoden om kosteneffectiviteitsdata uit gerandomiseerde gecontroleerde studies te analyseren? Belangrijke topics zijn baseline verschillen, scheef verdeelde data, geclusterde data, longitudinale data, gecorreleerde kosten en effecten, missende data.
HTA beoordeling van alle middelen bij een indicatie, waarbij sprake is van meerdere middelen, in combinaties, in meerdere lijnen, met steeds nieuwe instroom/voorkeuren (voorbeeld: multipel myeloom)
QoL en utiliteiten bij (kinderen?) ouderen want over de levensloop andere voorkeuren. Hoe integreren met concept Huber
Meten van kwaliteit van leven (minder fysiek gericht dan met huidige instrumenten)
Hoe kunnen we impact van predictiemodellen op kosten en gezondheidseffecten meten, voordat we een klinische RCT doen?
HTA voor medische technologie, veel verspilling
Inzicht in methoden van vroege HTA (wanneer is welke methode nuttig en nodig)
Ontwikkeling van methoden voor patiënt/citizen science
Methoden voor vroege HTA: verdere ontwikkeling en guidance (met name headroom, proof of problem analyse, scenario analyse)
Hoe kan bij de HTA methodiek aangesloten worden bij het incrementele karakter van medtech, waarbij productaanpassingen plaatsvinden voor en nadat producten op de markt zijn gebracht. Welke data is herbruikbaar voor evaluatie van een nieuwe generatie, en welke data moet opnieuw verzameld worden, hoe kan real world evidence en registers hierbij een rol spelen, en welke analyse technieken zijn dan passend.
(door) ontwikkeling van nieuwe en bestaande onderzoeksdesign die aansluiten bij verschillende typen MedTech en de daaraan gerelateerde levensduur (bijvoorbeeld eHealth vraagt om 'sneller' onderzoek dan een implantaat)
Hoe kunnen de ethische dilemma's die kunnen ontstaan met de introductie van nieuwe technologieën en interventies beter geïntegreerd worden in bestaande HTA-methodieken?
Gebruik van real world evidence
Development of instruments to include of intersectoral impact and cost in HTA as HTA analysis which include the true societal costs are becoming standard and that intersectoral policy making is growing
Studie design voor diagnostische tests: Er is behoefte aan richtlijnen voor klinische studies naar effectiviteit en kosteneffectiviteit van nieuwe diagnostische middelen, bijvoorbeeld predictieve testen. Welke eisen worden er gesteld aan klinische studies voor aantonen van effectiviteit en kosteneffectiviteit voor deze testen? (in het kader van uitgebreide moleculaire diagnostiek, de MammaPrint, WGS). Aansluitend op het rapport van het Zorginstituut aan VWS op 13 april, hoe kunnen we een volgende stap faciliteren? Wat is de effectiviteit en plaats van het gebruik van uitgebreide moleculaire diagnostiek onder kanker patiënten? Wat is de toegevoegde waarde van diverse typen testen?

Wat doen de verschillende statistische correctiemethoden precies?
Gebruik (en koppeling) van beschikbare (big) databestanden voor identificeren van kosten en effecten van verschillende keuzes in zorg en wonen (zie b.v. kantelpunten in ziektebeloop / zorgbehoefte)
1. Methodes om kosten-effectiviteitsstudies uit te voeren op vormen van gepersonaliseerde zorg: als de zorg wordt gefinetuned op de patiënt, hoe ga je die dan evalueren? De enige geaccepteerde design lijkt nu een RCT waarin niet gepersonaliseerde zorg wordt vergeleken met gepersonaliseerde zorg. Dat is omslachtig, duur en inefficiënt als de afzonderlijke typen zorg (de onderdelen die gepersonaliseerd worden) al zijn onderzocht op effectiviteit. Nieuwe, slimmere designs/methodes die gebruik maken van observationele data in combinatie met modelleringstechnieken zijn nodig.
Systematic evaluation of single arm trials. Single arm trials and other non-randomised designs form the pivotal evidence basis of an important number of marketing approvals (by EMA as well as FDA). Current reflections being drafted by EMA highlight that interpretation and contextualization of the results of such trials is extremely challenging, due to the difficulties of establishing causality of observed effects and multiple sources of bias that are difficult to control for. These difficulties are amplified if also reimbursement decisions need to rely on such trials. Methodological frameworks that enable systematic evaluation of SATs targeted to the medical condition, endpoints and (drug) treatment characteristics are not fully developed. Such frameworks deserve further development, with special attention to: design and analysis methods for different types of outcomes (including survival), causal inference methods enabling inclusion of external control data and the added improvements if such designs are part of a master protocol or platform trial in which multiple treatments can be evaluated. In addition, the strength of the evidence when applying those methods, as well as the decision criteria used to consider the evidence sufficiently convincing is of interest.
Nieuwe zorg (is het effectief en veilig en kan het naar de verzekerde markt)
Betrekken van patiënten bij ontwikkelen van gezondheidseconomische modellen.
preventie is KEY in de oncologie (en elders) om de zorg behapbaar en bemensbaar te houden
Bestaat er een noodzaak om het bestaande value-framework dat gebaseerd is op QALYs te verbreden met nieuwe vormen van waarde? Zo ja voor welke interventies of domeinen van zorg en hoe kunnen we die additionele elementen van waarde in de HTA analyse incorporeren?
Ontwikkeling van flexibele, iteratieve methoden voor HTA parallel aan het ontwikkeltraject van innovaties. Toelichting: er wordt veel nieuwe technologie ontwikkeld, die niet altijd beter en/of doelmatig is. Om de ontwikkeling van nieuwe technologie beter aan te sluiten op behoeften van het veld, is het van belang om het innovatiebeleid te verbinden met het zorgbeleid. Dit kan door belanghebbenden al vanaf een vroege fase van ontwikkeling met elkaar in contact te brengen, zodat ontwikkeling en onderzoek zo kunnen worden ingericht dat zowel de innovatie als het onderzoek zo waardevol mogelijk worden. Hiervoor zijn flexibele methoden nodig die kwantitatieve en kwalitatieve methoden integreren, en die een iteratief proces mogelijk maken.

Kennisvraag/behoefte 2
Kunnen we linked evidence benaderingen gebruiken voor beoordelen van niet-medicinale medische technologie
Hoe kunnen we de transitie van beoordelingen op populatieniveau naar maatwerk versnellen en verbeteren?
Welke onderzoeksdesign naast traditionele RCTs zijn geschikt voor HTA vragen en welke statistische methoden horen daarbij?
HTA beoordeling van basket en umbrella studies
RWD i.p.v. RCT. Veel van de vraagstukken bijv. bij implementatie van eHealth en evoluerende technologie leent zich niet voor simpele RCT. Alternatieven met verkenning valkuilen - een tekstboek kennissynthese
Wat is de rol van vroege HTA bij de evaluatie van predictiemodellen?

kosteneffectiviteit in langdurige zorg, veel onduidelijkheid nu
Onderzoek naar alternatieve manieren kwantificeren waarde van innovatieve diagnostiek
ontwikkeling van methoden voor patiënt/citizen values
Methoden voor vroege HTA: welke methode is in welke context (fase, technologie, besluit) relevant
(door)ontwikkeling van methoden die en bijdrage leveren aan vroege evaluatie van hoog-risico hulpmiddelen, waarbij nog niet alle data volledig aanwezig is
Hoe kan de ervaringsdeskundigheid van patiënten en cliënten (beter) worden benut als kennisbron in bestaande vormen van HTA – en hoe kan ook recht worden gedaan aan deze deskundigheid zonder deze voor te structureren (bijvoorbeeld door gebruik te maken van egodocumenten en patiënt narratieven)?
RCT studie vereiste is afhankelijk van de claims
Reporting guideline for systematic reviews of economic evaluations •There is a need to develop a consensus based PRISMA 2020 extension for (protocols) of economic evaluations (both for model-based and trial based EEs). •There is a need to develop a consensus based PRISMA 2020 extension for scoping reviews (both for model-based and trial based EEs). •There is a need to develop a consensus based PRISMA 2020 extension for narrative reviews (both for model-based and trial based EEs). •There is a need to develop a consensus based PRISMA 2020 extension for rapid reviews (both for model-based and trial based EEs).
Bredere waarden: Er is behoefte aan het meten en toevoegen van “bredere waarden”(breder dan kosten/QALY) in een beoordelingskader. Zoals “toekomstige waarde” van diagnostische testen, het opbouwen en onderhouden van een database. Er is behoefte aan ruimte voor HTA modellen die de additive value van nieuwe diagnostische middelen onderzoekt in relatie tot kosten, met eindpunten anders dan QALYs en ICERs. Bijvoorbeeld: het stellen van de juiste diagnose. En wat is dan de WTP threshold? Hoeveel mag er besteed worden aan het identificeren van biomarkers in de oncologie?
In welke situatie gebruik je welke statistische correctietechniek bijv. bij het gebruik van observationeel onderzoek (en dan alle variaties van niet gerandomiseerd onderzoek en in het bijzonder pre-post designs)?
verdere verfijning modelleren o.b.v. bestaande data
2.Vergelijken of optimaliseren: De huidige HTA gaat meestal uit van een design waarin 2 of meer behandelstrategieën worden vergeleken. Zeker bij meer gepersonaliseerde zorg is het mogelijk nuttiger om te onderzoeken welke strategie de (uit oogpunt van kosteneffectiviteit, of met een andere doelstelling) optimale is. Dat vergt een ander onderzoeksdesign, waarbij optimalisatie in plaats van vergelijking het doel is. Hier is in de HTA maar mondjesmaat mee gewerkt
Usefulness of n-of-1 trials for rare disorders. For rare disorders, there is increased attention to usefulness of (series of) n-of-1 trials to both support individual treatment decisions as well as basis for marketing authorization and reimbursement modalities. There is, however, still lack of a clear standard and methodological possibilities and requirements that would make such trials “fit for purpose”. It is suggested that methods and standards are developed, based on use cases of actual diseases and (drug) treatments, that differentially address broadly the three key questions that (series of) n-of-1 trials could address: (1) Methodology and standards for series of n-of-1 trials that could form the basis for marketing authorization of new drug treatments (2) Methodology and standards for series of n-of-1 trials that would be acceptable for reimbursement decisions at the (diseased) population level and (3) Methodology and standards, with special attention to endpoints and outcomes, that would make individual n-of-1 trials useful for clinical decision making (and reimbursement) at the individual level, including novel reimbursement approaches (such as “pay for performance”). Of course, (1) and (2) should preferably lead to standards of design that allow addressing both objectives.

Bestaande zorg (doorlichten op doelmatigheid bv, obsoletie: iets is not done anymore -> uitfaseren uit het verzekerde pakket
Gebruik van patiënt relevante uitkomstmaten in onderzoek en de ontwikkeling en validatie van deze uitkomstmaten
oncologie baskettrials (1 geneesmiddel in verschillende tumortypes) hadden we gisteren al moeten hebben, komen veel van deze middelen aan in agnostische indicaties. bij gebrek aan RCT is klassieke HTA niet mogelijk
Verbeteren van HTA methoden om complexe interventies (bijv. uitgebreide test-behandel netwerken, volledige behandelpaden, persoonsgerichte integrale zorg, precisiegeneeskunde) te evalueren.
Ontwikkeling van methoden voor het beter in kaart brengen van onzekerheid en de impact daarvan op de toegevoegde waarde van technologie. Toelichting: alle beleidsbeslissingen in de zorg worden genomen onder onzekerheid. In de analyses die die beslissingen ondersteunen (i.e. besiskundige modellen) hebben we echter maar beperkte tools om die onzekerheid in kaart te brengen. Deze beperken zich met name tot het omgaan met statistische onzekerheid. Om verantwoorde beslissingen onder onzekerheid te nemen, zeker in een vroege fase van ontwikkeling waarin diepe onzekerheden een rol spelen, zijn methoden nodig (kwalitatief en kwantitatief) om deze diepere onzekerheden en de impact daarvan op de waarde van de technologie in kaart te brengen

Kennisvraag/behoefte 3
Welke kwaliteitscriteria willen we toepassen bij het beoordelen, introduceren en vergoeden van medische AI algoritmen
Hoe zorgen we ervoor dat de toegankelijkheid voor patiënten gewaarborgd is tijdens de steeds complexere beoordelingsprocessen?
Welke alternatieven voor de EQ-5D-5L zijn er om kwaliteit van leven te meten die gevoeliger zijn voor veranderingen in de gezondheid van bepaalde subgroepen (ouderen, relatief gezonde volwassenen, etc.)?
Diagnostisch onderzoek meestal niet ideaal met een RCT - hoe laat betere diagnostische accuratesse zich vertalen in hogere doelmatigheid?
Hoe kunnen we (vroege) HTA opnemen bij reporting en quality assessment guidelines?
capability approach langdurige zorg, geschikt voor moeilijk te kwantificeren dingen en ethiek
Onderzoek naar efficiënt gebruik van life cycle evaluation (implementatie, de-implementatie)
ontwikkeling van methoden voor domein overstijgende beoordelingen
Adaptieve trial designs
(door)ontwikkeling van methoden die geschikt zijn om niet niet-klinische uitkomstmaten (welzijn, zoals participatie, zelfredzaamheid, etc.) te bepalen
Hoe kunnen de politieke en publieke legitimiteit van HTA-analyses versterkt worden, zowel in het uitvoeren van de analyse als in het communiceren van de uitkomsten?
Rol van industrie in adviescomité voor HTA
Systematic reviews and EEs General methods for model-based EE development and identification of studies •Need for general guidelines for performing systematic reviews and other reviews to develop model-based EEs (costs, utilities and other outcomes). •Search strategy development for systematic searching to inform model-based EE Risk of bias assessment of economic evaluations •Need for assessing the validity and reliability of existing risk of bias assessment checklists (e.g. CHEC) •Need of updating current risk of bias checklists (extend for model-based EEs) Transferability of economic evaluations •Need for research on how to incorporate transferability issues of economic evaluations into clinical practice guidelines Pooling of cost-effectiveness data •Need for research on how and when it is possible to pool EEs data to inform evidence based decisions (including clinical practice guidelines) •Classification of heterogeneity of study findings
Beoordelingskader voor AI: Er is behoefte aan een beoordelingskader voor het gebruik van Artificial Intelligence (AI). Wie beoordeelt dat het AI algoritme (als medische interventie) correct is? Welke (verborgen) aspecten spelen een rol in termen van brede

HTA? In de oncologie als sterk ontwikkelend veld zijn er concrete voorbeelden: bijv. Wat is de added value van AI als vervanger van RECIST criteria in het bepalen van progressie in kanker patiënten?
Welke onderzoeksdesign worden er op dit moment gebruikt als alternatief voor (of in combinatie met) RCTs?
Acceptability of registries pre-approval. Registries are increasingly used and asked for after marketing authorization. After release of the EMA guideline on registry-based studies it is expected that registries will be used even more often. The use of registries pre-approval, replacing clinical trials, is also being explored. However, it is currently insufficiently clear if and when registries could be considered pre-approval to support an indication, and what criteria should be used to evaluate if the effect is sufficiently compelling, taking into account the analysis methods that account for confounding. In addition, one of the advantages of registries that are often mentioned are the increased generalizability to clinical practice. However, if there is much variety in practices over a larger region, the average treatment effect may not be so meaningful or it may be unclear to what extent that average is applicable in the setting of interest. A framework to tailor the design of registries to the question of interest could be helpful to better understand these differences, also taking into account ICH E9 R1 addendum on estimands and sensitivity analyses.
Technische doorontwikkeling (Nieuw device, zelfde methode meer technische ontwikkelingen, aantonen toegevoegde waarde)
Betrekken van ervaringsdeskundigen als gelijkwaardige partners in het HTA proces op alle niveaus en hoe ze voorzien van de relevante informatie.
oncologie umbrella trials (meerdere geneesmiddelen in 1 tumortypes t.o.v. elkaar of een gezamenlijke controle)
Hoe kunnen we preferenties van patiënten en andere belanghebbenden in een volledige HTA mee nemen?
Ontwikkeling van evaluatiemethoden voor de indicatie-onafhankelijke toegevoegde waarde van een technologie. Toelichting: de waarde van medische technologie wordt vaak geëvalueerd voor een specifieke indicatie, terwijl deze vaak breder inzetbaar is (bv operatie-robot, protontherapie). Dit zegt echter niks over de waarde van de technologie in het algemeen. Er is behoefte aan een manier om de waarde van medische technologie generiek te onderzoeken, los van de specifieke indicatie.

Kennisvraag/behoefte 4
Hoe zorgen we voor helderheid over routes om een product naar de patiënt of de markt te brengen?
Wat zijn efficiënte onderzoeksdesign om de doelmatigheid van complexe interventies te onderzoeken?
Organisatie van zorg en financiering. Implementatie van een geneesmiddel is 'eenvoudig' of op basis van compliance snel door te rekenen. Echter zorginnovatie is ingewikkeld maar heeft consequenties effectiviteit EN doelmatigheid heen
Wat is de rol van netwerk meta-analyse bij de evaluatie van impact van predictiemodellen?
HTA voor medische hulpmiddelen, veel verspilling
ontwikkeling van methoden om de toekomstbestendigheid te beoordelen
Realist evaluation voor economische evaluatie
Patiënten staan te trappelen voor toegang tot transformatieve technologieën voor on vervulde behoeften. Welke versnellingsmethodieken zijn er om toegang tot deze technologieën te geven, zonder dat voor de Nederlandse markt een aparte studie opgezet hoeft te worden?
(door)ontwikkeling van methoden die een bijdrage leveren aan de de-implementatie van bestaande zorg
Onder welke voorwaarden ervaren patiënten, cliënten en zorgverleners vormen van dynamisch beheer van het pakket van verzekerde zorg (w.o. conditionele vergoeding)

als legitiem – en hoe kan deze legitimiteit vergroot worden?
Duidelijkheid over assessment van digital health technology
Guidelines and GRADE Use of full EE (model-based and trial-based) and costs/resource use in Clinical practice guidelines •More guidance is needed on how to incorporate model-based EEs in a systematic way into CPGs, using the GRADE approach (using current GRADE methods this is not possible). •Up to date guidance is needed on how to incorporate trial-based EEs in a systematic way into CPGs, using the GRADE approach (quality appraisal of studies is not systematically being done using current GRADE methods). •Up to date guidance is needed on how to incorporate costs and resource use in a systematic way into CPGs, using the GRADE approach (quality appraisal of studies is not systematically being done using current GRADE methods).
Beoordelingskader voor ATMPs: Er is behoefte aan een beoordelingskader voor ATMPs, zoals celtherapie (TIL, CAR-T). Om de kosten voor deze therapieën laag te houden is het streven naar een public-funded initiatief van belang. Welke rol kan HTA spelen, en kunnen we een framework opstellen voor dit soort studies?
Welke onderzoeksdesign zijn geschikt voor het verzamelen van welke type bewijs of individuele parameters/informatielacunes?
Complex clinical trials. At the marketing authorization level, there is huge interest in so-called “complex clinical trials”, that simultaneously allow investigating multiple treatments as well as adaptations in the course of the study. They have the potential to offer logistical advantages, increase speed of research and shorten time to patient for new treatments. However, inference tends to be more complex as well. Methodological research into primary characteristics for marketing approval is already extensive, but important areas relevant to broad assessment is largely lacking. This includes methods, analysis and potential for bias in assessment of effects in important subgroups in an adaptive setting, secondary endpoints and potential effects on safety assessment if safety and efficacy are associated and adaptations were made on efficacy. Therefore, important methodological questions are to be addressed for such complex (innovative) trials.
Nieuwe indicatie bestaande zorg
Overgang naar een value based systeem van HTA evaluatie
non oncologie gentherapie: hadden we gisteren al moeten hebben, komen veel van deze middelen aan, in non RCT, vaak heterogene patiënten bij studie start, lastige objectieve eindpunten (variabele natuurlijk beloop en variabele reactie op geneesmiddel) en levenslange horizon voor effect. geen HTA methodologie aanwezig
Hoe kunnen we gezondheidseconomische ziektemodellen inzetten om de parameters van 'managed entry agreements/risk-sharing agreement' te optimaliseren?
Ontwikkeling van methoden om dynamische efficiëntie te bepalen. Toelichting: het huidige doelmatigheidsconcept van statische efficiëntie is onvoldoende om tot een optimale investeringsbeslissing (criterium kosteneffectiviteit) in medische apparatuur en infrastructurele innovaties te komen. Dit is afhankelijk van het kostengedrag van de technologische context. Afhankelijk van de technologische context is het concept van dynamische efficiëntie meer gepast. Het negeren hiervan leidt tot suboptimale investeringsbeslissingen en vergoedingsbeslissingen.

Kennisvraag/behoefte 5
Hoe zorgen we voor een naadloze aansluiting van registratie en vergoeding?
Doelmatigheid van niet bewezen of zelfs obsolete zorg . Hoeveel verspilling valt terug te winnen?
Hoe kunnen we HTA gebruiken t.b.v. de prioritering van zorgvraagstukken bij de ontwikkeling of updating van richtlijnen?
ontwikkeling van methoden om ethische kernprincipes (noodzakelijkheid, subsidiariteit, proportionaliteit en rechtvaardigheid) om te zetten in een toetsbaar - kwalitatief en kwantitatief - beoordelingsinstrument
Stepped wedge design voor economische evaluatie
Feedback op bestaande processen is vaak dat deze traag zijn, beperkt transparant, en dat niet alle kennisdragers betrokken zijn. Hoe kan het proces versneld worden en tot betere resultaten leiden door verhoging van transparantie en betrokkenheid van alle kennisdragers (inclusief fabrikanten)? Hoe kan HTA zo bijdragen aan tijdige financiering

van deze technologieën?
Hoe kan er in vroege vormen van HTA, zoals horizon scanning, meer rekenschap worden gegeven van mogelijke bredere sociale effecten van nieuwe technologieën en interventies (b.v. de dynamiek van professionele praktijken)? En welke rol(len) kunnen actoren zoals het Zorginstituut, de IGJ en zorgverzekeraars hierin oppakken?
Betere communicatie met aanvrager over proces en doorlooptijd
Further development of the methodology looking at <i>transferability as HTA analysis increasingly use data from different context</i>
<i>Alternatieve prijsmodellen: Wat is het effect van alternatieve prijs modellen voor dure kanker medicijnen op prijzen, R&D investment, door middel van samenwerken en verder uitbouwen van opgedane kennis in NL, bijv. d.m.v. gaming m.b.t. prijsvorming of simulatie modellen.</i>
Wat zijn ervaringen in andere omgevingen (internationaal HTA maar ook regulator) met gebruik van deze designs?
Estimands for regulatory approval and HTA decisions. In 2020 ICHE9(R1) addendum on Estimands and sensitivity analyses was implemented by EMA, in which the target of estimation of each trial is more clearly specified, specifically taking into account intercurrent events (events after randomization that preclude observation of the outcome or impact its interpretation). It is unclear what differences exist in estimands preferred by HTA agencies and regulatory agencies? Are the estimands currently proposed and requested by EMA also of interest for HTA bodies, or are other estimands required or preferred? If so, what methodological challenges are encountered if the estimands are not aligned?
Kwaliteit van leven/qaly alleen op basis van EQ5D5L blijkt steeds vaker niet representatief voor de patiëntengroep
oncologie CART: hadden we gisteren al moeten hebben, komen veel van deze middelen aan, levenslange horizon en non RCT maakt HTA ingewikkeld
Methoden om de kwaliteit-van-leven van mantelzorgers aan de uitkomstkant van een economische evaluatie mee te nemen.

Kennisvraag/behoefte 6
Hoe zorgen we voor passende beoordelingsmethodieken voor eenmalige behandelingen?
Zelfde voor suboptimale (bijv. niet gecentraliseerde) organisatie van zorg. Niet alleen kinderoncologie en transplantatie. Wie brandt hieraan zijn handen?
ontwikkeling van methoden om kwalitatieve uitkomsten sterk te positioneren in kosteffectiviteit (QALY's en b.v. capability zijn wat dat betreft met alle respect een lachertje)
Systematische reviews van kwalitatief en mixed methods onderzoek
Hoe kunnen de inzichten uit systematische reviews en klinische trials verrijkt worden met etnografisch onderzoek naar (de onzekere effecten van) technologieën en interventies in de praktijk?
To further develop multivariate generalised mixed model for HTA analysis as there are currently lacking
Digitale pathologie: Wat is het effect van een (inter)nationale infrastructuur op het gebied van digitale pathologie in termen van efficiency (organisatorisch), effectiviteit (juiste diagnose + behandeling), en toekomstige waarde.
In hoeverre leiden NMAs die gebruiken maken van RCTs & RWD al tot bruikbare en betrouwbare informatie t.b.v. HTA?
Challenges of randomized trials after licencing. To speed up the time-to-market a conditional approval can be sought for medicinal products developed to fulfill a high unmet medical need based on short term outcomes or surrogate outcomes, with the condition that definite proof of impact on longer term or more clinically relevant outcomes will be provided after marketing authorization. However, requesting a randomized trial after marketing authorization often leads to challenges with recruitment and/or retention

if the product becomes available for patients. Alternatively, regulatory agencies could insist on requesting the randomized trial before a marketing authorization is granted, which would delay access to patients. Or, a non-randomized study could be used to collect evidence on long term efficacy and safety, but a non-randomized design has also well-known disadvantages. Taking into account methodological and ethical challenges, and patient preferences, which of those options would be preferred in what setting?
HTA bij personalised medicine
diagnostiek: is daar nu überhaupt een kader voor?
Hoe kunnen early access programma's voor nog niet geregistreerde middelen bijdragen aan snellere besluitvorming over markttoelating?

Kennisvraag/behoefte 7
Hoe zorgen we voor passende beoordelingsmethodieken voor technologische innovaties, zoals diagnostica?
Doelmatigheid van preventie - het monopolie van het RIVM (VTV etc.) moet een keer ter discussie
ontwikkeling van methoden om voor een innovatie de transitiekans naar implementatie te schatten
Trials in registers
Hoe kan binnen bestaande vormen van HTA meer rekenschap worden gegeven met de vaak onvoorspelbare en moeilijk te kwantificeren gevolgen van nieuwe technologieën en interventies?
Measurement and valuation tools to enable HTA research in youth, mental health and social care, as most of our instruments focus on somatic adult care
Pan-tumor pakket beslissingen: Er is behoefte aan een beoordelingskader voor pan-tumor pakket beslissingen kunnen we een HTA model ontwikkelen die tumor-overstijgende vraagstukken kan oplossen? (zoals MSI in combinatie met immunotherapie, of WGS in “cancer of unknown primary”)
In hoeverre zijn nieuwe onderzoeks- en analysemethoden die nu ontwikkeld worden van voldoende niveau zijn en bruikbaar zijn om in de praktijk van het Zorginstituut om de beoordeling van effectiviteit, kosteneffectiviteit en gepast gebruik van complexe zorg mogelijk te maken?
Methodology to study agnostic indications. Which methods are best suited to study treatments for agnostic indications, i.e. a treatment that is used for tumors with a specific genetic mutation, independent of the location of the tumor. What is the added value of basket trials? What criteria could be used to determine that evidence from these studies is sufficiently convincing?
HTA bij medical devices, ontwikkelmodel
oncologische (niet geneesmiddel) interventies (bijv. HIPEC achtige zaken, bestraling, fancy non invasieve operaties) waar alleen real world cohorten zijn, geen RCT en vaak ook weinig of geen historische vergelijkingsdata. QOL is hier vaak belangrijker dan OS, wordt nu zelden of nooit HTA gedaan volgens mij in de ZINL analyses
Welke alternatieven zijn er voor value-based pricing van weesgeneesmiddelen en dure geneesmiddelen die mogelijk tot volledige genezing leiden.

Kennisvraag/behoefte 8
Hoe zorgen we voor passende beoordelingsmethodieken voor weesgeneesmiddelen?
Hoe zwaar mag een KEA meewegen?
ontwikkeling van methoden om van die fictieve kosteneffectiviteitsdrempels af te komen, die alleen gebruikt worden hoe ze uitkomen.
SWAP & SWAT (study within a project / within a trial) als vehicle om HTA methodologie te ontwikkelen
Hoe kunnen meer dynamische vormen van HTA ontwikkeld worden, die ook rekenschap geven met de doorontwikkeling van nieuwe technologieën en interventies in zorgpraktijken?
Guidance for proxy measurement, in HTA we more and more focus on proxy measurement but the standardized methods are lacking
Vroege HTA: Welke HTA methoden zijn het meest optimaal om toe te passen in

specifieke momenten van de technology-life-cycle? Er is behoefte om een framework te ontwikkelen om beoordelingskaders te ondersteunen.
Interactieve en deliberatieve onderzoeksmethoden zijn hard nodig, zowel voor de beoordeling van nieuwe technologieën als – en even belangrijk – voor het bevorderen van passende introductie van innovatieve technologieën. In de afgelopen jaren zijn de nut en noodzaak van deze methoden in de literatuur besproken en onderbouwd. Daarnaast zijn deze methoden zeer behulpzaam omdat ze toegepast kunnen worden op vrijwel alle fasen van de instroom van technologie in de zorg/het pakket, zowel rondom de introductie (vroeg dialog), als voor de vergoedingsbeslissingen (scoping), als later tijdens het reguliere gebruik (gepast gebruik). Desondanks worden deze methoden op alle 3 genoemde domeinen onvoldoende toegepast.
Early HTA
psychosociale oncologie / nazorg waarbij het voordeel vooral (alleen) in QOL ligt
Onder welke voorwaarden is het relevant om kosteneffectiviteit informatie te gebruiken voor vergoedingsbeslissingen?

Kennisvraag/behoefte 9
Hoe zorgen voor passende beoordelingsmethodieken voor preventieve interventies?
Is er een maatschappelijk aanvaardbare WTP
Development of qualitative methods in HTA as the focus is more and more on the process and methods are lacking
Financiële consequenties van kanker: Er is behoefte om uit te zoeken welke consequenties de “diagnose kanker” heeft op financieel (of “socio-economisch”) gebied? In de Verenigde Staten is dit al uitgebreid uitgezocht, maar in toenemende mate blijken inwoners van Europa, o.a. Nederland, impactvolle financiële consequenties te ervaren door de diagnose kanker.
Wat zijn werkzame elementen voor implementatie van effectieve interventies in de langdurige zorg?
HTA bij post-marketing evaluaties, wat is nodig om het relevant en valide te houden?
TWICS studies in registers (voorbeeld zijn studies in het PLCRC cohort darmkanker Miriam koopman)
Hoe kunnen we Bayesiaanse statistiek gebruiken om de onzekerheidsschattingen rondom de IKER te verbeteren?

Kennisvraag/behoefte 10
Hoe zorgen we voor passende beoordelingsmethodieken voor levensverlengende geneesmiddelen, die binnen de huidige QALY systematiek disproportioneel benadeeld worden?
Development of instruments to include of outcomes beyond health in HTA
Doelmatige HTA voor preventie/screenings modellen: Hoe kunnen we kosteneffectiviteit modellen voor preventie/screening en vroegdiagnostiek kosteneffectief maken? Is er een alternatieve manier voor labor-intensieve microsimulatie modellen?
Welke best practices zijn er in NL te onderscheiden als het gaat om effectieve interventies in de langdurige zorgpraktijk?
Termijn waar de gezondheids-economische modellen naar kijken.
kun je ook HTA doen nar organisatie van zorg / bijdrage van expert zorg?
Hoe kunnen we bestaande data-infrastructuur voor real world data beter inzetten ten behoeve van HTA onderzoek, binnen de kaders van de AVG en gegeven het restrictieve Europese machine learning beleid?

Toelichtingen:

- Zie opmerkingen achter punt 1-7
- We sturen graag onze one-pager over gezondheid op maat nog na.

- Predictiemodellen worden vaak beoordeelt o.b.v. hun diagnostische of prognostische performance. Zeer sporadisch worden deze in een (gerandomiseerde) klinische trial beoordeelt op hun impact op kosten en gezondheid. Van de keren dat dit wel gebeurt wordt vaak gezien dat de resultaten teleurstellend zijn. HTA kan instrumenten bieden die hier inzicht in geven, op basis waarvan kan worden besloten of een dure tijdrovende multicenter RCT is gerechtvaardigd
- in het vakje gezet
- De zorg en ook volksgezondheid raakt steeds meer gericht op maatwerk. De roep is groot, maar feitelijk komt er weinig van terecht. Wat er gebeurt is veelal gericht op de mogelijkheden met AI (kunstm. intellig.) en algoritmes, en dat is volgens mij niet waar de oproep om gaat. De roep is om meer rekening te houden met 'mij', mijn waarden, mijn emoties, mijn verlangens, mijn onzekerheden en me niet te behandelen als een nummer en een kostenpost. Buiten de eerstelijnsgezondheidszorg is HTA bij uitstek het terrein van wetenschap dat daar bij kan/moet helpen. Doelmatigheid en kosteneffectiviteit zijn geen synoniemen, juist niet!
- Zie bij de vraag.
- HTA als toets op maat voor verschillende sectoren. De HTA toets geeft antwoord op een vraag. Je kiest een methode passend bij het type zorg. Bij voorkeur op Europees niveau gelijk. Zelfde manier van toetsen voordat een product op de markt komt in Europa.
- ad 1. Uitbreiding van gezondheidsuitkomsten naar welzijnsuitkomsten. Discussie over de elementen in de value-frameworks zoals de waarde van hoop, de waarde van volledige genezing door gentherapie, de waarde van het reduceren van sociaaleconomische gezondheidsverschillen etc. ad 2) In plaats van individuele interventies moeten we behandelstrategieën modelleren, waarin switchen van behandeling is ingebouwd. ad 3) Meer onderzoek naar externe validiteit van DCE's, waarna we het keuzegedrag van mensen in de gezondheidseconomische modellen inbouwen. ad 4) Voor dure geneesmiddelen wordt steeds vaker een financieel arrangement of een 'outcome-based' arrangement voor vergoeding afgesproken. De elementen van zo'n arrangement kunnen geoptimaliseerd worden als we de MEA's inbouwen in modellen (bijv. de optimale duur van de terugbetalingstermijn of het optimale moment om te meten of de afgesproken uitkomst bereikt is). Optimaliseren kan op basis van net benefits (maatschappelijk perspectief) of return on investment (perspectief fabrikant). ad 8) KEA's onderzoeken de efficiëntie van veranderingen in de marge en veronderstellen daarbij dat de huidige uitgaven binnen een gelimiteerd budget al geoptimaliseerd zijn, wat niet het geval is. Bovendien is het budget niet echt gelimiteerd. ad 9) Nu doen we vaak alsof elke waarde uit een gespecificeerde verdeling plausibel is terwijl we weten dat dit niet zo is die voorkennis nemen we nu niet systematisch mee in modellen.
- Het is ons niet helemaal helder wat er met een procedure en programma bedoeld wordt, dus die hebben we buiten beschouwing gelaten.
- met name bij primaire preventie
- Al het anders: predictiemodellen
- spreekt voor zich
- Sorry dat ik zo lui ben om niet alle vakjes aan te vinken, alles wat ik aangeef kan op alle terreinen en meer van effect zijn en zowel in bestaande als nieuwe zorg
- Alle typen technologieën
- Een goede methodologie (en bijbehorende tools) voor verrijking van routine care data met informatie uit tekstverslagen kan ook voor andere studies een bijdrage leveren.
- The above methods are generic and could apply to several technologies
- 3) Artificial Intelligence, 4) ATMPs, 5) prijsmodellen
- Langdurende zorg

- Ad 1: Dit kan gaan om vele typen technologie. Ad 2: Geneesmiddelen (meerdere lijnen) combinatietherapie (duur en combinatie) screeningsprogramma's, tests (sequenties, welke afkappunten).
- Heeft betrekking op alle type(n) technologie.
- Wat is het verschil tussen preventie en gezondheidsbescherming?
- generieke kennisvragen in principe overal van belang
- Predictiemodellen worden ontwikkelt over klinische domeinen heen binnen elk veld is wel een predictiemodel te vinden waarop de kennisvragen van toepassing zouden kunnen zijn
- spreekt voor zich
- Op bijna alle aspecten
- Ook hier universeel
- Alle domeinen, maar 3 met name voor zeldzame aandoeningen, en 4-6 met name voor complexe interventies
- The above methods are generic and could apply to several domains
- Ad 1: gepersonaliseerde zorg is relevant voor elk domein.
- Veel van de methodologie is toepasbaar in meerdere domeinen
- Heeft betrekking op alle domeinen.
- Preventie is een doel niet een wat. Gaat om preventieve zorg om bepaalde zaken te voorkomen.
- Bij 10: Vooral bij preventie en gezondheidsbescherming, de huidige periode is daar vaak te krot voor. Maar geldt ook voor de andere terreinen.
- organisatie van zorg
- Wat zien jullie als het moment van markttoelating? Het moment dat er een marktvergunning/CE-markering is? Of het moment dat het vergoed beschikbaar is? Of ook het moment dat de behandeling in de praktijk ingezet wordt?
- zie boven kan in ieder fase van belang zijn
- Markttoelating speelt alleen een rol bij predictiemodellen die gebruik maken van nieuwe diagnostische of prognostische testen (bijv. Medtech)
- weet ik niet
- Vooral voor markttoelating, maar ook tijdens, na en disinvestment zijn de vragen van toepassing. Hierbij is het ook goed om op te merken dat behoeften over de tijd veranderen en dat kan snel gaan.
- The above methods are generic and could apply to different stages of the HTA process
- Dit betreft zorg waarbij markttoelating niet speelt.
- Anders: personaliseren van zorg betreft veelal beter inzetten van bestaande zorg. Soms is daarvoor wel ook markttoelating van ondersteunende instrumenten nodig.
- Verweven door alle fasen maar expliciet vanaf de fase voor markttoelating
- in de anders categorie is geen sprake van markttoelating

Per email ontvangen:

- HTA Vraagstukken m.b.t. RCT Geneesmiddelen
 - Verschil in trial efficacy en effectiviteit in de dagelijkse praktijk. We weten dat er verschillen zijn in de patiënten karakteristieken maar in hoeverre is het relatieve effect van behandelingen zoals geobserveerd van toepassing op de patiënten en context in de praktijk. Qua methodologie kun je dan denken aan

het onderzoeken van methode om de verschillen te voorspellen (welke gegevens zouden er bv in trials verzameld moeten worden om de uitkomsten van een HTA studie representatief te maken voor de patiënten in de dagelijkse praktijk (ouder, met co-morbiditeiten)

- Extrapolatie technieken voor lange termijn uitkomsten. Vaak is er beperkte follow-up van trials (5 jaar?) Op dit moment wordt er vaak op basis van de geobserveerde data een voorspelling gedaan voor de lange termijn. Echter, er lijken steeds meer behandelingen op de markt te komen die patiënten genezen. Hier zouden andere technieken (mixture cure modellen) een uitkomst voor kunnen bieden.
- HTA vraagstukken (KEA) m.b.t. sturing op waarde gedreven gepersonaliseerde zorg; gezamenlijke patiënt gerapporteerde uitkomsten (generieke PROM) versus de kosten van de integrale zorgpaden
 - Is EQ5D geschikt voor hergebruik van data voor
 - zowel in spreekkamer, organisatie vivo als maats evaluatie (micro Meso en macro)
 - samen met zorgverleners vanuit GGZ, VVT, 1e, 2e en 3e lijn zorg
 - maar ook multidisciplinaire teams binnen med spec zorg
 - invloed van Multi morbiditeit binnen HTA
- HTA vraagstukken m.b.t.
 - (dure) devices en alle innovatieve (dure) digitale applicaties binnen de zorg aar ook de KEA van bv nieuwe organisatievormen
- Alternatieven RCT
 - Patiëntvriendelijke onderzoeksmethoden (geen loting, meer ruimte voor eigen voorkeur van patiënt en laagdrempelige informatie)
 - Onderzoek dat dichter ligt bij de maatschappij en praktijk.
N=1 onderzoek, patiënts like me onderzoek, meer diversiteit en Multi morbiditeit toelaten in onderzoeken (zo zijn die er ook in de echte wereld)
- Patiëntenparticipatie in HTA
 - Voorkomen mismatch werkelijkheid en onderzoek (zie alternatieven RCT)
 - start met klinische en patiëntrelevante vragen bij onderzoek
 - betrek patiënten bij onderzoeksdesign
 - (patiënten)participatie meenemen in ontwikkeling gezondheidseconomische modellen.
 - En een stap terug: wat betekenen deze modellen; legt de waarde van de interventie (in relatie tot de kosten) vast
- Methods to document clinical benefit of medical tests

In 2022 wordt de nieuwe Europese regelgeving voor medische tests van kracht: de IVDR. Deze vervangt een oudere richtlijn, en legt meer eisen op voor het documenteren van analytical & clinical performance, en voor het aantonen van clinical benefit. Hoe dat moet, is echter verre van duidelijk. De bestaande ICH richtlijnen gaan over trials, maar slaan maar ten dele op de evaluatie van tests, en de richtlijnen van de GHTF zijn veel te algemeen.

Analysetechnieken

Kennisvraag/behoefte 1
Methoden voor bredere waardebeoordeling van nieuwe diagnostische innovaties [Toelichting: veel dimensies van waarde worden nu niet expliciet meegenomen in evaluaties]
Kunnen we linked evidence analyses toepassen bij het beoordelen van niet-medicinale medische technologie?
zie vorige pagina
Zie pagina 1
Zie netwerk meta-analyse vraag vorige sectie
Efficiënt en correct gebruik real world data
zie 1
Value of Information analyses van complexe trial designs
Hoe kan text mining betrouwbaar worden ingezet voor grootschalige gebruik van informatie in verslagen uit elektronische patiëntendossiers voor evaluatie van klinische predictieve technologieën?
ontwikkeling van methoden/technieken om real-world data te kunnen gebruiken als complement aan bewijs verzameld in klinische trials
Ethische dimensies en dilemma's beter integreren
Duidelijkheid over gebruik en analyse van real world data
To further develop multivariate generalised mixed model for HTA analysis as there are currently lacking (see 6 earlier overview)
vergelijking controle groep bij last resort uitgezaaide kanker
Bij observationeel onderzoek wordt er vaak gecorrigeerd voor confounding met bepaalde analysetechnieken. In welke situatie is welke analysetechniek aangewezen bij welke confounding? Wat zijn de voor- en nadelen van deze analysemethoden?
-
1) Methodes om patiënten en andere belanghebbenden systematisch en zinvol te betrekken tijdens ontwikkeling van gezondheidseconomische modellen. Terwijl klinici en andere inhoudelijke experts soms nog wel worden ingeschakeld bij de ontwikkeling van gezondheidseconomische beslismodellen is dit nauwelijks het geval met patiënten. Toch kan het belangrijk zijn om hen al in een vroeg stadium te betrekken, vanwege de unieke input die zij kunnen bieden. Er is onderzoek nodig om te bepalen hoe dit zo zinvol mogelijk te realiseren.
Methoden voor causal inference
Uniformiteit, een standaard proces op Europees level, een standaard normering om op te nemen in het verzekerde pakket binnen een korte HTA analyse periode (niet 4,5 jaar)
Validatie van patiënt relevante real world data
RWE indirecte vergelijkingen met controle behandeling
Bayesiaanse statistiek voor betere onzekerheidsschattingen in de CEAC
Ontwikkelen van analysetechnieken om de 'real-world' budget impact te onderzoeken. Toelichting: er bestaan verschillende wijzen om de budget impact via zogenaamde budgetimpact analyses in kaart te brengen. Vaak worden deze empirisch gevoed door

RCT verzamelde data (cost-effectiveness along-side a clinical trial), middels data verkregen via een ongecontroleerd voor na design onderzoek of via een besliskundige model benadering o.b.v. diverse data bronnen waaronder expert schattingen. Bij allen ontbreekt vaak inzicht in de 'werkelijke' budgetimpact in de praktijk (real world), bij de tweede en derde is tevens de bewijskracht mager. Een analyse techniek die bijvoorbeeld zou kunnen bijdragen is de zogenaamde 'interrupted time series'.

Kennisvraag/behoefte 2
Methoden en modellen ontbreken die naast de kosteneffectiviteit van nieuwe interventies ook hun mogelijke/vereiste impact op organisatie van zorg en zorgcapaciteit kunnen schatten [Toelichting: deze aspecten worden nu dus genegeerd]
Welke vormen van real world data analyse kunnen we toepassen voor de beoordeling van de verschillende soorten niet-medicinale medische technologie?
10
Vroege HTA, wanneer, welke methode?
zie 1
Analyses of cost-effectiveness in a patient preference trial – opportunities and challenges
Gerandomiseerde klinische studies worden als gouden standaard gezien, maar zijn vaak niet beschikbaar of haalbaar bij kleine groepen patiënten of snelle innovaties. Welke alternatieve onderzoeksmethodieken kunnen gebruikt worden en hoe worden de uitkomsten daarvan gewogen? Hoe kan de onderzoeksmethode afgestemd worden op de technologie en de aandoening?
analysetechnieken die een bijdrage leveren aan de vroege evaluatie van MedTech, waarbij er vaak nog maar een deel van de bewijslast aanwezig is
Ervaringsdeskundigheid patienten en cliënten beter benutten
Hoe deze data zijn opgeslagen
gebruik van real world data in HTA, met name in personalized medicine
Welke typen onderzoeken leiden tot de meest betrouwbare gegevens?
2) Methodes voor op RCT gebaseerde HTA studies zijn niet altijd voldoende uitgekristalliseerd, zie het proefschrift van El Alili. Dit type analyses wordt veel gebruikt binnen ZONMW HTA doelmatigheid, ook vaak als de tijdshorizon eigenlijk te kort is om de gezondheidswinst goed in kaart te brengen. Daarom moet nagedacht worden of en zo ja op welke manier Voil kan worden ingezet om in te schatten wat de toegevoegde waarde van aanvullende model studies kan zijn bij dergelijke HTA studies met een te korte tijdshorizon
Optimale methoden voor analyse van single arm trials met een historische controle
Uniformiteit. Definieer een standaard proces.
Balans tussen klinische data en patient relevante data
hoe te analyseren als er geen data over controle behandeling zijn
Comparative effectiveness schatten op basis van data uit alternatieve study designs (n=1 trials, basket trials, umbrella trials, quasi-experimentele studies)
Ontwikkeling van analysetechnieken die rekening houden met leercurves, context en incrementele aanpassingen. Toelichting: complexe technologie wordt vaak op een specifiek moment beoordeeld. De kans is echter groot dat de (kosten)effectiviteit en veiligheid ervan in de praktijk wordt beïnvloed door bijvoorbeeld leercurves, context en incrementele aanpassingen. Onduidelijk is hoe om te gaan met deze invloed in de analyses die besluitvorming ondersteunen.

Kennisvraag/behoefte 3
Methoden ontbreken die de optimale inzet van (nieuwe) diagnostische innovaties kunnen bepalen (qua positie, afkapwaarde, combinatie met andere testen, frequentie etc.) [Toelichting: alleen evaluatie van 1 specifieke manier van inzetten geeft een erg beperkt inzicht in de potentiële waarde]
Hoe kunnen we gepubliceerde (geaggregeerde) en IPD van pre-designed onderzoek combineren met onderzoek o.b.v. real world data?
9
zie 1
Survival analysis and extrapolation for immature data
Verrijking door middel van etnografisch onderzoek naar onzekere consequenties in de praktijk
Wie toezicht gaat houden op deze data
pan-tumor kosten-effectiviteitsanalyses
Wat zijn de meest gebruikte analysemethoden voor RWD waarbij kan worden gecorrigeerd voor bias?
3)Methodes om HTA uit te voeren op bestaande zorg: Verder uitwerken Bayesiaanse analyse technieken t.b.v. HTA. Hierover is wel literatuur, maar <u>toepassingen in de praktijk zijn schaars</u> en de bestaande methodes kunnen worden verbeterd qua praktische toepasbaarheid. Het gaat hier m.n. om het combineren van informatie uit observationele data/real world evidence met informatie uit experimentele studies en het actualiseren van parameters in gezondheidseconomische beslismodellen op basis van nieuw verzamelde gegevens.
Analyse methoden voor inference uit complexe klinische trials
Uniformiteit. Definieer een standaard proces.
Uitwisselbaarheid van data tussen verschillende onderzoeken/registries (zie ook IMI projecten)
hoe te handelen als OS er niet toe doet, maar het vooral om QOL gaat (psychosociale oncologie en nazorg)

Kennisvraag/behoefte 4
Methode en analyse technieken ontbreken die onafhankelijke externe validatie van kosteneffectiviteitsmodellen mogelijk maakt zonder het model zelf openbaar te maken [Toelichting: hierdoor is externe validatie vaak onmogelijk en de kwaliteit van modellen onbekend en mogelijk ontoereikend]
8
zie 1
Two stage designs
Wat is de rol van industrie voor post-market data?
verdere ontwikkeling scenario analyse methode voor vroege HTA (op basis van socio-technische/dynamisch theorie)
In hoeverre zijn RWD die komen uit grote gekoppelde databestanden geschikt om de relatieve effectiviteit en kosteneffectiviteit van zorg vast te stellen?
4) Technieken voor validatie van gezondheidseconomische beslismodellen zijn veelal niet goed uitgewerkt en berusten vaak op timmermansoog. Er is behoefte aan een

overzicht van beschikbare validatie-testen en afspraken/analyse van wat acceptabele uitkomsten van een dergelijke test zijn.
Analyse methoden passend bij de gewenste estimand
Uniformiteit. Definieer een standaard proces.
Federated data analysis kennis, what statistics can be used when
preventie???? dan zijn OS data en QOL wel heel erg ver weg

Kennisvraag/behoefte 5
Methoden voor valide schatten van lange termijn veranderingen in risico profielen en uitkomsten van preventieve interventies [Toelichting: lange termijn effecten van preventie zijn momenteel zeer onzeker omdat inzichten in de ontwikkeling van risicoprofielen over de tijd ontbreekt]
8
zie 1
Inclusie van caregiver QALYs in economische analyse
Hoe verhouden zich de analysetechnieken voor klinische data en post-market data?
dynamische simulatie modellen/system dynamics modellen voor alternatieve prijsmodellen
Hoe kunnen we RWD gebruiken om beter te bepalen bij welke patiënten op welk moment een specifieke behandeling wordt ingezet?
5) Methodes voor optimalisatie van behandelduur op basis van HTA informatie: kunnen op basis van model-analyses gepersonaliseerde besluiten worden ondersteund over de beste duur van specifieke behandelingen?

Kennisvraag/behoefte 6
Methoden voor rapid iterative assessment van nieuwe devices [Toelichting: methoden ontbreken die goed aansluiten bij het incrementele ontwikkelingstraject van medical devices waardoor schattingen continu achter de feiten aanlopen]
8
zie 1
Causal inference methods (m.n. guidance wanneer welke methode te gebruiken)
dynamische simulatie modellen/system dynamics modellen om effecten van disruptieve technieken op macro level te evalueren
De toepassing van RWD bij waarde creatie. Zie antwoord op 4.a
6) Methodes voor optimalisatie van behandelvolgorde op basis van HTA informatie: kunnen op basis van model-analyses gepersonaliseerde besluiten worden ondersteund over de beste volgorde van bepaalde behandellijnen of diagnostische tests?

Kennisvraag/behoefte 7
8
zie 1
SWAP & SWAT (study within a project / within a trial) als vehicle om HTA methodologie te ontwikkelen
Hoe als HTA om te gaan met RWE binnen cyclisch pakketbeheer? (Hoe stel je oplosbare vragen te beantwoorden met RWE?)
7) Methodes om in zeer onzekere situaties (zoals igv een pandemie) kosteneffectiviteit te bepalen. Alternatieven voor aannahme van risico-neutraliteit bij werken met

verwachte waarde/NPV, bijvoorbeeld via gebruik Real Options theory. Zie eerder werk van Attema et al. en Grutters et al.

Kennisvraag/behoefte 8

7

zie 1

Validatie & Explainability AI modellen

In welke situatie kan een techniek (toepasbaar op RWE bijv. pseudo randomisering, correctie voor confounding, gecreëerde controle arm bij eenarmige studie)? En hoe moet je die beoordelen als HTA?

Kennisvraag/behoefte 9

7

Economische evaluaties binnen het kwaliteit van zorg domein

Kunnen kwalitatieve analysetechnieken worden ingezet om kwaliteit van leven en welzijn in beeld te brengen? Zo ja welke analyse technieken lenen zich hiervoor? Zijn uitkomsten vergelijkbaar en in hoeverre zijn deze technieken in staat om verschillen in kwaliteit van leven vast te stellen?

Kennisvraag/behoefte 10

Economische evaluaties van verpleegkundige interventies

Relatie tussen surrogaat uitkomstmaten en harde uitkomstmaten

Toelichtingen:

- meer generieke valide erkende ondersteuning van beleidskeuzen van groot belang
- Ik herhaal hier graag dezelfde vragen en behoeften, want de gezochte methodes vragen goeddeels ook om eigen analysetechnieken. Vooral meer nadrukkelijk inbedding van kwalitatief onderzoek en kwantitatief een minder binaire benadering (de constante neiging om continue en ordinale maten - vaak arbitrair - in twee stukken te hakken).
- Routine care data en de bijbehorende tekstuele medische verslagen worden in de literatuur vaak genoemd als belangrijke bron van informatie uit de praktijk. De informatie uit dergelijke tekstuele verslagen wordt echter zelden gebruikt in evaluatiestudies. Een eenduidige methodologie om belangrijke informatie in die verslagen (bijv. patiënten uitkomsten of voorgeschiedenis) aan de hand van text mining te benutten voor grootschalige evaluatie van bijvoorbeeld klinische predictietechnologie ontbreekt.
- Zie vorige vraag
- Geef de medtech industrie de kans om een dossier aan te leveren voor en over hun product als start voor een HTA analyse. Medtech zou een partner moeten zijn in de hele HTA en consultatie ronde. Tevens binnen een kort tijdsbestek.
- 14. Toelichting (anders):
- op voorhand niet goed mogelijk een innovatie of domein uit te sluiten
- Ook hier (uiteraard) weer universeel.
- In principe alle technologieën.

- Goede methodologie voor verrijking van routine care data met informatie uit tekstverslagen (met toegankelijke tools en bijbehorende analyses m.b.t. aannames en risico's) kan voor meerdere type studies een belangrijke bijdrage leveren.
- This HTA methodology is generic and could apply to different technologies
- 1.en 4. Alle zorg waarvoor een gezondheids-economisch model wordt opgesteld. Ad 2. Alle zorg waarvoor een HTA wordt uitgevoerd, specifiek procedures en programma's die vallen onder de criteria van ZONMW doelmatigheid.
- Vanuit het CBG ligt de nadruk op geneesmiddelen en vaccins, maar toepassing van de methodologie kan breder
 - preventie
 - generieke verbeteringen HTA altijd overal van belang
 - Alle domeinen
 - Ook universeel
- In principe alle domeinen. Maar 9 specifiek voor kwaliteit van zorg verbeteringen en 10 voor innovaties binnen de verpleegkunde.
- Dit is niet direct toegespitst tot een van de bovenstaande domeinen, maar met name afhankelijk van of er relevante informatie wordt vastgelegd in tekstuele verslagen.
- This HTA methodology is generic and could apply to different domains
- Ad anders: vaak gelden deze kennisvragen niet voor een specifiek domein.
- iedere fase ontwikkeling - anders appels en peren
- Alle
- In principe allemaal alle fasen
- Tekstuele informatie kan in meerdere fasen worden benut waar routine care data gebruikt wordt voor assessment.
- This HTA methodology is generic and could apply to different stages of the HTA cycle
- zie eerdere vragen hierover.
- bij deze interventies is markttoelating niet aan de orde

Per email ontvangen:

- Ik geloof dat ik te laat ben, maar als er nog ruimte is zou ik de bayesiaanse statistiek ihkv cyclisch pakketbeheer willen aandragen (even een snelle copy paste van Wikipedia); Bayesiaanse statistiek is een moderne tak van de statistiek die gebaseerd is op Bayesiaanse kansrekening, een van de interpretaties van waarschijnlijkheid. Daarbij worden kansen voortdurend herzien op basis van beschikbaar gekomen nieuwe informatie.
- The analysis of real-world evidence

Dit is jaren geleden in een ZonMW symposium in Utrecht aan de orde gekomen, maar ondanks een toezegging van Henk Smit is het nooit opgenomen in een programma: hoe om te gaan met observationeel verkregen data, zonder randomisatie, om effectiviteit te onderzoeken. Uit de causaliteit zijn een aantal methoden aangereikt, maar het ontbreekt aan onderbouwde inzichten over de sterktes en zwaktes van deze methoden.

Uitkomstmaten

Kennisvraag/behoefte 1
Hoe waarden burgers en patiënten uitkomsten anders dan kwaliteit/duur van leven (zoals bijv. het kunnen uitvoeren van bepaalde activiteiten) t.o.v. gezondheidsuitkomsten en hoe kunnen deze alternatieve uitkomstmaten monetair worden uitgedrukt [Toelichting: uitkomstdimensies anders dan gezondheid/QoL worden alleen impliciet meegenomen in assessments omdat deze informatie ontbreekt]
Welke uitkomstmaten zijn acceptabel voor de onderzoek naar de waarde (bv. effectiviteit, accuratesse, voorspellende waarde, classificatie, etc.) verschillende typen niet-medicinale medische technologie.
zie eerste pagina
Zie pagina 1
uitkomstmaten voor diverse chronisch progressieve heterogene aandoeningen
Huber is wel relevant dit kan wellicht beter maar de richting is goed
diagnostiek bij zeldzame aandoeningen, wat is impact, welke uitkomstmaten kunnen we gebruiken bij besluitvorming?
zie 1
Research into framing on patient preferences
(door) ontwikkeling van niet-klinische uitkomstmaten of niet zijnde QALY's/kwaliteit van levensmaten (o.a. welzijn, zoals participatie, zelfredzaamheid, maar ook arbeidsbesparing etc.) om de waarde voor MedTech voor de patiënt en zorg te laten zien
Subjectieve uitkomstmaten
De rol van patiënten uitkomsten
Instruments to better value utilities in the youth sector
ICER omlaag: Hoe zou het system moeten veranderen als we als WTP threshold een ICER van 0 of lager hanteren?
Hoe ga je om met uitkomsten die op een ander niveau liggen dus niet symptoom- of ziekte gerelateerd maar bijv. op gedragsniveau, empowerment, autonomie, zelfbeeld, het leren voelen? Er zijn meestal geen RCT's met dit soort uitkomsten. Wat voor soort onderzoekdesign is hier aan de orde?
ontwikkelen / valideren welzijnsmaten in verschillende populaties / contexten
1)Methodes om in de GGZ zinvolle HTA uit te voeren. Mn het bepalen van gezondheidswinst in termen van QALYs verdient aandacht binnen de GGZ.
Geen toevoegingen anders dan genoemd bij design/methodologie
Is het effectief, veilig, kosteneffectief.
Burden of disease
betere waardering QOL
Meten van welzijn i.p.v. gezondheid (E-QALY, EuroQol Health-Wellbeing instrument, WOOP)
Methoden om waarde van technologie beter te definiëren, operationaliseren en meten. Toelichting: Er zijn steeds meer gezondheidstechnologieën die niet noodzakelijk gericht zijn op het genezen / voorkomen van ziekte, maar bijvoorbeeld op het

aanbieden van informatie of het vergroten van autonomie. Dit geldt bijvoorbeeld voor de langdurige zorg voor chronisch zieken, shared decision making, maar ook voor bijvoorbeeld genetische diagnostiek. Er is daarom ook behoefte aan een bredere interpretatie van waarde dan de QALY of klinische uitkomstmaten, om de waarde van dergelijke technologieën te expliciteren.

Kennisvraag/behoefte 2

Hoe waarderen zorgverzekeraars en gemeentes uitkomsten anders dan kwaliteit/duur van leven (zoals bijv. het kunnen uitvoeren van bepaalde activiteiten) t.o.v. gezondheidsuitkomsten en hoe kunnen deze alternatieve uitkomstmaten monetair worden uitgedrukt [Toelichting: veel uitkomstdimensies worden alleen impliciet meegenomen in assessments omdat deze informatie ontbreekt]

Capabilities maken hier deel van uit

zie 1

Research into weighting of patient preferences and disease specific outcomes in the HTA decision making process

Uitkomstmaten waarin meer aandacht is voor dynamiek/coproductie technologie en samenleving

Welke uitkomsten zijn belangrijk voor digital health solution

Instruments to better value utilities in the mental/neurology sector

uitkomstmaten bij diagnostische tests bijv. predictieve tests: kan costs/juiste diagnose een alternatief zijn voor costs/QALY?

In welke domeinen van zorg is de traditionele bepaling van kwaliteit van leven niet voldoende om waarde van behandelingen te meten?

ontwikkelen / valideren uitkomstmaat mental health

2) Idem voor jonge kinderen – voor kinderen jonger dan 4 jaar (en eigenlijk jonger dan 8 jaar) zijn er geen bruikbare en valide instrumenten beschikbaar om QALYs te bepalen.

Wat is de toegevoegde waarde? Unmet need.

Burden of treatment

Waardering maatschappelijke deelname (school, arbeid en pensionado's zinvol leven)

Nieuwe elementen van waarde (zie value-frameworks oncologie)

Methoden om de impact van medische interventies op capabilities (zoals ontwikkeld door Amartya Sen) vast te stellen. Toelichting: de beperking van subjectief welbevinden (SWB) als maat voor kwaliteit van leven zijn uitvoerig beschreven. Capability zou een goed alternatief kunnen zijn, gericht op de objectieve voorwaarden om datgene te realiseren wat voor patiënten waardevol is. HTA zou gebaat zijn bij verdere ontwikkeling van methoden om de impact van interventies op de capability van patiënten te bepalen op de SWB.

Kennisvraag/behoefte 3

zie 1

Preference based HRQoL measurement in children

Voor diagnostiek is het moeilijker om bewijs te genereren van de meerwaarde van diagnostische informatie dan voor therapieën. Welke dimensies van waarde en uitkomstmaten zouden moeten worden meegenomen om tot goede besluitvorming te komen?

Duidelijkheid over wat zorgverzekeraars in praktijk vinden over de uitkomsten en hoe

ze hiermee omgaan
Future value: wat is het effect van het incorporeren van de 'future value' voor bij databasing?
Welke alternatieve maten om welbevinden te meten bestaan en zijn deze generiek of indicatie specifiek (bijv. GGZ vs. langdurige zorg)
ontwikkelen /valideren uitkomstmaat bij kinderen
Toegevoegde waarde van de nieuwe features tonen: unmet need.
patiënt relevante uitkomstmaten
•Uitkomstmaten voor diagnostiek (OS en QOL wordt bepaald door de opvolgende) en BEHANDELING en niet door diagnostiek zelf
Preferenties voor deze nieuwe elementen van waarde

Kennisvraag/behoefte 4
zie 1
Development of CORE outcome sets - incorporation generic preference-based instruments
De relatie tussen vergoeding, incentives en verschillende soorten uitkomsten cost/DALY in cancer survivorship kan dit een standaard worden?
Hoe verhouden deze alternatieve maten zich tot de QALY?
verfijnen / valideren uitkomstmaten mantelzorgers
Effectief veilig kosteneffectief
ziekte specifieke uitkomstmaten
•Hoe is interventie in te passen in het dagelijks leven : Gebruiksgemak en belasting voor patient

Kennisvraag/behoefte 5
zie 1
Use of ecological sampling methods (ESM) to measure HRQoL
Communicatie tussen ZIN en aanvrager over uitkomsten
Wat zijn de juiste uitkomstmaten voor AI?
Zijn deze maten al gebruikt om de relatieve effectiviteit en kosteneffectiviteit van zorg te meten?
Naast risk en benefits ook non-health factors meenemen (kunnen adherence bevorderen, ook voor medtech)

Kennisvraag/behoefte 6
zie 1
Relation between health, HRQoL, satisfaction and well-being
Hoe kunnen we financiële consequenties van kanker meenemen? (cancer survivorship)
Ontwikkeling van een brede uitkomstmaat voor welzijn in de langdurige zorg. Bestaande uitkomstmaten zijn te beperkt om uitkomsten van interventies in de care sector, ouderenzorg, geestelijke gezondheidszorg te meten. Een bredere uitkomstmaat zoals welzijn of positieve gezondheid kan hierbij uitkomst bieden. Er zijn al meerdere uitkomstmaten in ontwikkeling, zoals de ICECAP, ASCOT en de SWB-5D.

Samenwerking met patiënten, mantelzorgers en zorgprofessionals bij de ontwikkeling van deze maten is noodzakelijk.

Kennisvraag/behoefte 7

zie 1

Daarnaast is onderzoek nodig om het gebruik van uitkomstmaten in de langdurige zorgpraktijk vast te stellen.

Kennisvraag/behoefte 8

zie 1

Goede uitkomstmaten voor meten van welzijn in langdurige zorg en dan niet alleen de ouderenzorg maar ook gehandicaptenzorg (geestelijk, lichamelijk en combinatie). Uitkomstmaten bij voorkeur ook geschikt voor pakketbeheer en het vergelijken van interventies. Goede uitkomstmaten voor kinderen met een chronische/aangeboren aandoening.

Toelichtingen:

- Sorry dat ik in herhaling val, ik wil me er echt niet van af maken maar design, analyse en uitkomstmaten kun je volgens mij niet los van elkaar zien. Zeker niet met de behoeftes die ik bij 1 al aangeef.
- Lastig te specificeren zie eerste vraag voor relevante thema's vanuit oogpunt sociologisch/kwalitatief gezondheidsonderzoek naar nieuwe technologie.
- alle technologie in principe
- universeel
- Alle
- This is generic
- 5) Artificial Intelligence
- Welzijn
- zie eerdere vragen hierover.
- en in ieder domein maar zie boven leeftijd/levensfase en sector kent wellicht eigen waardering
- Alle gebieden
- universeel
- Alle
- iedere fase
- zie eerder
- Alle
- This is generic
- Marktoelating niet van toepassing
- zie eerdere vragen

Per email ontvangen:

- Waarde van (patiënt)ervaringen
 - Hoe kunnen (patiënt)ervaringen goed gemeten worden?
 - Hoe kunnen (patiënt)ervaringen gebruikt worden in de beoordeling van (nieuwe) zorg?
 - Standaardiseren van ervaringsmetingen
- Patiëntrelevante uitkomstmaten

- Aandoening specifiek uitkomsten (o.a. QoL) vs. breed uitkomsten
 - Meetbare en objectiveerbaar
- Ook lange termijn en impact op leven (dus wederom patiëntrelevant) meenemen
- Burden of disease en burden of treatment

Beoordelingstechnieken

Kennisvraag/behoefte 1
Welke informatie/real-world data over vergoede interventies verzameld in de praktijk zou moeten leiden tot een herziening van de vergoedingsbeslissing [Toelichting: het is vaak onduidelijk, ook bij coverage with evidence development trajecten of/wanneer vergoeding kan/zal worden stopgezet]
Welke vormen van linked evidence/data technieken kunnen we hanteren voor de beoordeling van de verschillende soorten niet-medicinale medische technologie
zie eerste pagina
Welke informatie en expertise hebben beoordelaars nodig om de doelmatigheid van een interventie te beoordelen?
Life cycle evaluation
zie 1
Risk based / risk management in health economic evaluation to manage the consequences of uncertainty (koppeling onzekerheid en risicoinformatie aan beleidsinstrumenten zoals verder onderzoek, prijsdaling, overige MEAs)
beoordelingsmethoden die rekening houden met niet-klinische uitkomstenmaten of maten niet zijnde QALY's/kwaliteit van leven, die de meerwaarde van MedTech kunnen weergeven
Meer aandacht voor kwalitatief onderzoek in methodologieontwikkeling
Geen duidelijke relatie tussen positieve beoordeling en adoptie
see 2 overview Reporting guideline for systematic reviews of economic evaluations <ul style="list-style-type: none"> •There is a need to develop a consensus based PRISMA 2020 extension for (protocols) of economic evaluations (both for model-based and trial based EEs). •There is a need to develop a consensus based PRISMA 2020 extension for scoping reviews (both for model-based and trial based EEs). •There is a need to develop a consensus based PRISMA 2020 extension for narrative reviews (both for model-based and trial based EEs). •There is a need to develop a consensus based PRISMA 2020 extension for rapid reviews (both for model-based and trial based EEs).
learning health care system overgang research en clinical practice continue feedback loop nodig, met goede stopping rule
Hoe kan het beste worden omgegaan met de body of evidence in beoordelingen. Voorbeeld er is een grade score om zo te spreken en daarnaast wordt het werkingsmechanisme ook meegenomen. Bij elkaar zou je tot een positieve uitspraak kunne komen. Hoe beoordeel je de studies die over het werkingsmechanisme gaan. Ook met Grade? Hoe dan?
waardering kosten en effecten, inclusief productivity costs, mantelzorg, future costs, spillover effects
1.Methodes om kosten-effectiviteitsstudies uit te voeren op vormen van gepersonaliseerde zorg: als de zorg wordt gefinetuned op de patient, hoe ga je die dan evalueren? De enige geaccepteerde design lijkt nu een RCT waarin niet gepersonaliseerde zorg wordt vergeleken met gepersonaliseerde zorg. Dat is omslachtig, duur en inefficiënt als de afzonderlijke typen zorg (de onderdelen die gepersonaliseerd worden) al zijn onderzocht op effectiviteit. Nieuwe, slimmere designs/methodes die gebruik maken van observationele data en modelleringstechnieken zijn nodig.
geen toevoeging
x

Ontwikkelingen in behandelmethoden, niet op zich staand, maar als onderdeel van ene geheel
ziekte brede beoordeling bijvoorbeeld in multipel myeloom: over de nieuwste behandelingen die we nu net willen evalueren hebben we geen / beperkt data in ziekte brede registers. hoe daarmee om te gaan
Periode van onderhandelingen over voorwaardelijke toelating en sluis-procedure verkorten door vormen van risk-sharing agreements te standaardiseren.
Methoden om deliberatie tussen stakeholders te structureren. Toelichting: het is van belang om het maatschappelijk draagvlak voor de noodzaak van het maken van keuzes in de gezondheidszorg te vergroten. HTA zou gebaat zijn bij ontwikkeling van methoden om stakeholders (inclusief burgers, patienten en clinici) meer structureel te betrekken bij het proces.

Kennisvraag/behoefte 2
Hoe kunnen we geaggregeerde data van pre-designed onderzoek (bv. O.b.v. Systematische reviews), IPD van predesigned onderzoek, en real world data analyses, combineren voor de beoordeling van de verschillende soorten niet-medicinale medische technologie
Hoe ziet een cyclisch proces rondom de toelating en brede implementatie van interventies eruit?
Gebruik real world data
zie 1
Quick HTA / Fast track HTA: wanneer kan een korte snelle analyse volstaan?
methoden die een bijdrage leveren aan de continue evaluatie van o.a. MedTech, beginnend vanaf de vroege fase van ontwikkeling tot ver na implementatie
Criteria tussen HTA en zorgverzekeraars lopen niet altijd overeen
see 3 overview Systematic reviews and EEs General methods for model-based EE development and identification of studies •Need for general guidelines for performing systematic reviews and other reviews to develop model-based EEs (costs, utilities and other outcomes). •Search strategy development for systematic searching to inform model-based EE Risk of bias assessment of economic evaluations •Need for assessing the validity and reliability of existing risk of bias assessment checklists (e.g. CHEC) •Need of updating current risk of bias checklists (extend for model-based EEs) Transferability of economic evaluations •Need for research on how to incorporate transferability issues of economic evaluations into clinical practice guidelines Pooling of cost-effectiveness data •Need for research on how and when it is possible to pool EEs data to inform evidence based decisions (including clinical practice guidelines) •Classification of heterogeneity of study findings
alternatieve prijsmodellen
Wat zijn de beste methoden om indicatie brede beoordelingen mogelijk te maken?
preferentie onderzoek, afwegingen gezondheid/welzijn
2.Methodes om HTA uit te voeren op bestaande zorg: keuze comparator bij evaluatie van bestaande zorg/technieken om counterfactual te construeren.
x
Veranderingen in de patiëntengroep, bijvoorbeeld bij langer overleven

ziekte breed HTA bijvoorbeeld in multipel myeloom op basis van parallelle indirecte meta analyse van klinische studies
met afzonderlijke interventies. is daar een methode voor?
Ontwikkeling van methoden om de verwevenheid van feiten en waarden in HTA expliciet te maken. Toelichting: HTA heeft als doel om beoordeling van de waarde van medische technologie mogelijk te maken. Dat wordt bereikt door feiten te verzamelen over een technologie die relevant zijn in het licht van specifieke waarden. HTA zou gebaat zijn bij de ontwikkeling van methoden die deze wisselwerking tussen feiten en waarden expliciet kunnen maken.

Kennisvraag/behoefte 3
Gebruik vroege HTA
zie 1
Beoordeling van medtech (in het bijzonder AI en technologieën op grens tussen zorg en consumentenproduct)
Niet duidelijk welke beoordelingsmethoden er zijn
see 4 overview Guidelines and GRADE Use of full EE (model-based and trial-based) and costs/resource use in Clinical practice guidelines •More guidance is needed on how to incorporate model-based EEs in a systematic way into CPGs, using the GRADE approach (using current GRADE methods this is not possible). •Up to date guidance is needed on how to incorporate trial-based EEs in a systematic way into CPGs, using the GRADE approach (quality appraisal of studies is not systematically being done using current GRADE methods). •Up to date guidance is needed on how to incorporate costs and resource use in a systematic way into CPGs, using the GRADE approach (quality appraisal of studies is not systematically being done using current GRADE methods).
alternatieve patenten systeem
In hoeverre kunnen ziektemodellen al worden gebruikt om cyclisch pakketbeheer mogelijk te maken?
kosteneffectiviteit systeeminterventies
3.Methodes om de kaders rond HTA beter te onderbouwen: welke budgetgrenzen en/of referentiewaardes voor de drempelwaarde dienen te worden gebruikt. Hoe zijn deze vanuit een macro-economisch perspectief te onderbouwen? Hier zijn recent stappen in gezet (oa Claxton et al. Stadhouders et al.), maar deze analyses zijn in Nederland alleen nog voor de ziekenhuiszorg uitgevoerd en de methode dient verder te worden uitgewerkt.
x
Ontwikkelingen in combinatiebehandelingen (meer dan 1 medicatie of device)
Nu varieert de QALY threshold alleen met ziektelast, terwijl maatschappelijke voorkeuren ten aanzien van wegen van een QALY heel divers zijn. Leeftijd speelt bijv. een rol (voorkeur voor jongeren boven ouderen). Proportional shortfall aanpassen.
Integrale systematiek voor beoordeling van technologie over zorgdomeinen heen. Toelichting: het exponentiele disconteringsmodel samen met het extra gewicht dat wordt toegekend aan acute zorg maken het lastiger succesvol uitvoering te geven aan andere typen zorg, bijvoorbeeld de preventie agenda. Hoewel deze kennis fragmentarisch bekend is ontbreekt een integrale systematiek die toont wat de invloed is van rechtvaardigheidsprincipes samen met de invloed van tijdsvoorkeuren bij verschillende belanghebbenden op de verschillende zorgdomeinen. Zo'n integrale systematiek kan bijdragen aan meer transparantie in het afwegingskader en mogelijk zelfs tot veranderingen in de begrotingspolitiek t.b.v. zorgdomeinen.

Kennisvraag/behoefte 4
zie 1
Lifecycle benadering bij beoordeling van zorginnovaties (met name farmacologische)
Helemaal niet duidelijk welke beoordelingsmethoden worden gebruikt voor digital health technology
see 5 overview Further development of the methodology looking at transferability as HTA analysis increasingly use data from different context
level of evidence waar moet level A evidence gehanteerd worden, waar kan dit met minder geaccepteerd worden
Hoe kunnen methoden voor beoordelingen ook gelinkt worden aan financieringsmodellen voor de zorg?
beslisregels => monetaire waardering, opportuniteitskosten, rechtvaardigheid
Methodes om systematisch het bestaande pakket door te lichten op interventies waarvoor een uitgebreidere HTA nodig is. Budgetimpact alleen lijkt hiervoor wat weinig.
x
Selectie van de doelgroep in de onderzoeken, relevantie voor de patiëntengroep
Ontwikkeling van beoordelingsmethoden op basis van andere evidence dan uit een RCT. Toelichting: op dit moment is en blijft de RCT het paradigma voor het beoordelen van technologie, maar de vraag is of we voor bijvoorbeeld een klasse 3 device (implantaat) dezelfde evidence willen zien als voor een klasse I (eHealth) applicatie. En hoe ga je in beleidsbeslissingen om met de onzekerheid die een andere vorm van evaluatie (bv pragmatische trial, 1-armige trial, pragmatische trial) met zich meebrengt in beleidsbeslissingen (bv voorwaardelijke toelating, adaptive pathways) en de communicatie daarover?

Kennisvraag/behoefte 5
zie 1
Beoordeling van kwaliteit van zorg innovaties (ook in relatie tot de beoordeling(criteria) van innovaties die m.n. op gezondheidsverbetering richtten)
Experts van industrie worden niet betrokken in de beoordeling
Antwoord op deze vraag heeft overlap met dat op vraag 1a. Het gaat eigenlijk om een andere mentaliteit naast de assessment namelijk co-creatie van waarde, vooral bij nieuwe digitale technologieën zoals AI, EPD, eHealth, m-Health, zorg op afstand (telecare).
standaardisatie m.b.v. tools (zoals PAID)
5.Methodes om op een gestructureerde manier na te denken over het meewegen van andere aspecten dan kosteneffectiviteit: MCDA is een methode, maar heeft veel haken en ogen. Wat is er nog meer? Hoe vertaalt bijvoorbeeld de ACE aanpak uit Australië zich naar de Nederlandse situatie?
Veranderingen in patiënt relevante uitkomstmaten

Beoordelingsmethoden waarin rekening gehouden wordt met systeemwijzigingen. Toelichting: bepaalde MedTech innovaties kunnen op termijn kosteneffectief zijn, maar vergen wel een systeemwijziging (bijv. van 3e naar 2e lijn). Of vervangen een andere technologie die op dat moment nog niet afgeschreven is. De implementatie van dit soort innovaties behoeft een overgangsperiode om bijv. afscheid te nemen van personeel of ze elders in te kunnen zetten. In de beoordeling wordt hier momenteel nog onvoldoende rekening mee gehouden. Het negeren hiervan leidt echter tot suboptimale investeringsbeslissingen en vergoedingsbeslissingen.

Kennisvraag/behoefte 6

zie 1

Patient involvement bij beoordeling

Hoe kan holistisch gekeken worden naar patiëntvoordelen en voordelen voor zorgaanbieders en het gezondheidssysteem en dit geoperationaliseerd in de assessments zodat alle voordelen meegewogen worden bij beslissingen?

Onderzoek naar passende onderzoeksdesign en analysetechnieken voor het bepalen van (kosten)effectiviteit in de langdurige zorg praktijk.

6.Het is nog steeds gebruikelijk om dezelfde drempelwaardes te hanteren bij een maatschappelijk en een gezondheidszorgperspectief. De theoretische onderbouwing hiervan is wankel en beter onderzoek hiernaar is nodig.

Langer termijn perspectief kwaliteit van leven.

Beoordelingsmethoden waarin rekening gehouden wordt met mogelijke ethische, juridische of financiële barrières voor implementatie. Toelichting: met de toenemende interesse voor eHealth en AI lopen we in toenemende mate bij de implementatie ook aan tegen ethische, juridische en financiële aspecten, waardoor vergoeding en implementatie van bewezen effectieve innovaties niet altijd mogelijk blijkt. Er is behoefte aan methoden om hier in de beoordeling rekening mee te houden.

Kennisvraag/behoefte 7

zie 1

Gezamenlijke (integrale) quality appraisal van trial en model based bewijs

Methoden om goed te bepalen welke onzekerheden het belangrijkste zijn en met welk type onderzoek die opgelost of verminderd kunnen worden. Een vraag bij cyclisch pakketbeheer die bij mij nog wel speelt is rondom beoordelingen van een groep geneesmiddelen (groepsbeoordeling) of indicatie breed (verschillende behandelingen voor een specifieke indicatie) is wat daarvoor goede methoden zijn en of daarbij bijvoorbeeld van richtlijnmakers wat te leren valt. Verder zijn er nog wel vragen over de beoordelingen van tumor agnostische geneesmiddelen (ingrijpen op specifieke mutatie in plaats van tumorlocatie) is hoe om te gaan met de verschillende vergelijkende behandelingen en de kleine aantallen patiënten.

7.Zeker bij HTA vanuit een breed maatschappelijk perspectief, waarbij kosten in andere sectoren dan de gezondheidszorg (onderwijs, justitie) worden meegewogen zijn nieuwe methodes nodig om op een consistente wijze kosten en baten tegen elkaar af te wegen. Afstemming met richtlijnen voor (M)KBA in deze sectoren is daarbij nodig.

Het criterium kosteneffectiviteit speelt in het huidige proces bij een beperkt deel van de interventies een rol, zijnde bij een deel van de geneesmiddelen en een groeiend deel van de niet-geneesmiddelen. Meerdere partijen hebben bij het Zorginstituut de wens uitgesproken om het pakketcriterium een bredere rol te laten spelen. Daarbij gaat het om zowel een bredere rol qua interventies (niet langer alleen geneesmiddelen) als om

de plaats in het beoordelingsproces. Het is echter niet altijd voor alle fases in het proces mogelijk om een volledige kosteneffectiviteitsanalyse uit te voeren, bijvoorbeeld vanwege gebrek aan data. Daarom is het gewenst om een prioriteringstool te ontwikkelen die helpt te prioriteren voor welke technologieën een volledige kosteneffectiviteitsanalyse nodig is. Hierbij is het van belang om in ieder geval de mate van beslissingonzekerheid, risico en het verwachte belang van het kosteneffectiviteitscriterium mee te nemen.

Kennisvraag/behoefte 8

zie 1

Combineren van real world en trial data in beoordelingen

Bij het inrichten van cyclisch pakketbeheer is van belang dat dataverzameling wordt ingezet in die gevallen waarbij redelijkerwijs verwacht kan worden dat de data meer duidelijkheid geeft op bestaande onzekerheden over bijvoorbeeld de effectiviteit of gepast gebruik. Hoe dit vanuit het perspectief van pakketbeheer precies wordt ingevuld, zal nader moeten worden bekeken.

Methodes om de verdeling van budgetten over verschillende zorgsectoren en prioritering binnen en over zorgsectoren te onderbouwen, dat wil zeggen, preventie, cure en care. Dit vergt methodes om de effecten van zeer verschillende typen zorg onderling te vergelijken en mogelijk een wat meer macro-economisch perspectief.

Kennisvraag/behoefte 9

Basket trials: hoe kunnen de resultaten worden gebruikt in besluitvorming

Beoordelingskaders voor innovaties / speciale situaties: Het gaat bijvoorbeeld over ontwikkelingen en innovaties op het gebied van genterapie, doelgerichte therapieën, (technologische) hulpmiddelen en digitale zorg (eHealth). Deze en andere ontwikkelingen bieden meer mogelijkheden om zorg toe te spitsen op individuele ziektekenmerken (personalised medicine).

9. Dieper doordenken van de onderbouwing van "Value-based health care" en afstemming met de inzichten uit HTA en kosten-baten analyse. Het lijkt erop dat hier een verschil zit in de mate van x-in efficiency die wordt verondersteld aanwezig te zijn. Hier ligt ook vanuit HTA perspectief een methodologisch uitdaging. Tot nu toe worden zaken als learning curves en organisatorische inefficiëntie niet of nauwelijks meegenomen in HTA.

Kennisvraag/behoefte 10

Differentieer binnen het beoordelingskader "Stand van de Wetenschap en Praktijk" meer naar de verschillende mogelijkheden die er zijn rond de onzekerheid van het bewijs (grijstinten)

Toelichtingen:

- Lastig te specificeren zie eerste vraag voor relevante thema's vanuit oogpunt sociologisch/kwalitatief gezondheidsonderzoek naar nieuwe technologie.

- We geven er de voorkeur aan om het proces in zijn totaliteit te bekijken en niet op te splitsen in onderdelen zoals nu per vraag wordt gedaan. Expert opinion kan subjectief zijn. Multi criteria analyse zou objectiever kunnen zijn.
- Alle typen
- these methodologies are generic
- Ad 1: gepersonaliseerde zorg. 2,3,4, 5, 6, 8, 9, : alle typen technologie
- zie eerdere vragen.
- Alle domeinen
- these methodologies are generic
- 1-5, 8: alle domeinen.
- zie eerdere vragen
- In principe alle fasen alle methodiek ontwikkeling zou een ondersteuning zijn voor een meer cyclisch beoordelingsproces
- these methodologies are generic
- Ad 1: Anders: personaliseren van zorg betreft veelal beter inzetten van bestaande zorg. Soms is daarvoor wel ook markttoelating van ondersteunende instrumenten nodig. Ad 7: Dit speelt bij elke afweging, dus m.n. bij markttoelating en disinvestment Ad 8:dit gaat om de beschikbare budgetten.
- zie eerdere vragen

Per email ontvangen:

- Data: Standaarden die transparante en internationale gegevensuitwisseling mogelijk maken
- In proces: ga uit van patiëntgerichte vraag naar innovaties, vanuit de horizonsscanning: focus daarop. Start tijdig met een daadwerkelijke scoping en richt het proces zo in dat er regelmatige updates zijn (ook al is de beoordeling niet afgerond). Leg je beoordelingsmethode voorafgaand en tijdens de beoordeling uit: neem iemand mee bij afwegingen en geef daar ook invloed.
- Het gaat ons om de correcte uitvoering en toepassing van HTA en vooral toepassing van de inzichten die uit dit onderzoek komen. In veel gevallen kan een HTA pas gedaan worden als de toepassing op enige schaal plaatsvindt. Dat is het soort onderzoek waar wij zeer in geïnteresseerd zijn.

Bijlage 4 Respondenten⁵²

- Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (anoniem)
- Zorginstituut (Joost Enzing, Lonneke Timmers)
- Leo van Rossum (persoonlijke titel)
- Patiëntenfederatie Nederland (Elmar Pels, anoniem)
- Nederlandse Federatie van Kankerpatientenorganisaties (anoniem)
- Maasstad Ziekenhuis (Angelique Weel-Koenders)
- Zorgverzekeraars Nederland (anoniem)
- Health Holland (Nico van Meeteren)
- HollandBIO (Marit Heblj)
- FME (Iris van Bommel; via individuele leden)
- NEFEMED (Frank Peusen, Ward Bijlsma)
- Health Innovation Netherlands (Carl Moons)
- Alcon (anoniem)
- Medtronic NL (Bonnie de Brouwer, Ingeborg van Dijke)
- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (anoniem)
- Amsterdamumc, Universiteit van Amsterdam, Vakgroep Epidemiologie & Data Science (Patrick Bossuyt)
- VU Amsterdam, Gezondheidswetenschappen (Judith Bosman)
- MUMC+, KEMTA (Manuela Joore)
- Universiteit Maastricht, Care and Public Health Research Institute, research line Creating Value Based Healthcare, unit Health economics and HTA (Silvia Evers)
- Radboudumc, afdeling Health Evidence, sectie HTA (anoniem)
- Universiteit Groningen: de faculteit “science en engineering” (farmacie, onderzoeksgroep PTEE), het UMCG (afdeling epidemiologie, onderzoeksgroep HTA en afdeling gezondheidswetenschappen, global health unit), Faculty of Economics and Business, vakgroep Economics, Econometrics & Finance, vakgroep Operations (anoniem)
- Erasmus Universiteit Rotterdam, Erasmus School of Health Policy and Management, sectie HTA en IMTA (Maureen Rutten-van Mólken)
- Erasmus Universiteit Rotterdam, Erasmus School of Health Policy and Management (Werner Brouwer)
- Julius Centrum, UMC Utrecht (Geert Frederix, Arthur Leeuwenberg, Kevin Jenniskens)
- Universiteit Twente - Vakgroep Health Technology & Services Research (Erik Koffijberg)

⁵² We hebben alleen organisaties/namen weergegeven als hiervoor toestemming is gegeven.

- Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis; Health Technology Assessment (Valesca Retel)

