
Waar voor ons geld

Beslissen over publieke investeringen in gezondheidsonderzoek





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Waar voor ons geld. Beslissen over publieke investeringen in gezondheidsonderzoek*

Uw kenmerk : GMT/IB 2866579

Ons kenmerk : I-357/NdN/bp/837-D

Bijlagen : 1

Datum : 23 november 2010

Geachte minister,

Jaarlijks gaat in het Nederlandse biomedisch onderzoek zo'n 1,6 miljard euro om. Ongeveer de helft daarvan is afkomstig van de overheid. Uw ambtsvoorganger vroeg de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO, inmiddels als raadscommissie geïntegreerd in de Gezondheidsraad) om advies over wat er nodig is om een objectievere, realistischer en consistentere beoordeling van de beloften van biomedische onderzoeksprogramma's mogelijk te maken. Het gevraagde advies bied ik u bijgaand aan, gehoord de Beraadsgroep Geneeskunde.

Het advies geeft u een overzicht van de beslissingsondersteunende methoden die beschikbaar zijn in het relatief nieuwe terrein van de zogeheten vroege Medical Technology Assessment (vroeg MTA). De RGO beveelt aan om bij de besluitvorming over investeringen in gezondheidsonderzoek voortaan altijd een of meer van deze methoden in te zetten. Tegelijk zou de verdere ontwikkeling van deze methoden ondersteund moeten worden, evenals de systematische evaluatie van hun bijdrage aan de besluitvorming, bijvoorbeeld in het kader van een daartoe ingericht ZonMw-programma. Voorts pleit de RGO voor gefaseerde besluitvorming waar mogelijk, voor een duidelijke beschrijving vooraf van de bij publieke investeringsbeslissingen te volgen besluitvormingsprocedure en voor een duidelijke rapportage van de uitkomsten daarvan.

Binnenkort zult u ook het Gezondheidsraadadvies *Medische producten: nieuw en nodig!*
Een investeringsagenda voor onderzoek naar innovatieve en relevante medische producten

Bezoekadres

Parnassusplein 5

2511 VX Den Haag

Telefoon (070) 340 57 10

E-mail: nico.de.neeling@gr.nl

Postadres

Postbus 16052

2500 BB Den Haag

Telefax (070) 340 75 23

www.gr.nl



Onderwerp : Aanbieding advies *Waar voor ons geld. Beslissen over
publieke investeringen in gezondheidsonderzoek*

Ons kenmerk : I-357/NdN/bp/837-D

Pagina : 2

Datum : 23 november 2010

ontvangen. De besluitvorming over de daarin voorgestelde investeringsagenda kan ondersteund worden door de in het voorliggende advies beschreven vroege MTA-methoden.

Ik bied dit advies tevens aan aan uw ambtsgenoten van Economische Zaken, Landbouw en Innovatie en van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. L.J. Gunning-Schepers,
voorzitter

Waar voor ons geld

Beslissen over publieke investeringen in gezondheidsonderzoek

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

de minister van Economische Zaken, Landbouw en Innovatie

de minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap

Nr. 2010/16, Den Haag, 23 november 2010

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid, Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Waar voor ons geld. Beslissen over publieke investeringen in gezondheidsonderzoek. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; publicatienr. 2010/16.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands. Value for our money. Deciding on public investments in health research. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2010; publication no. 2010/16.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-821-5

Inhoud

Samenvatting 11

Executive summary 19

1 Inleiding 27

1.1 Adviesaanvraag 27

1.2 Achtergrond 28

1.3 Werkwijze en reikwijdte 29

1.4 Opzet van het advies 30

2 Methoden voor vroege Medische Technology Assessment 31

2.1 Wat is vroege MTA? 31

2.2 Toepassing van vroege MTA 32

2.3 Fasering van biomedische productontwikkeling 33

2.4 Instrumenten van vroege MTA 35

3 Toepassing van MTA in biomedische productontwikkeling 37

3.1 Programma-investeringen voor fundamenteel onderzoek 37

3.2 Doorontwikkelen of niet? 42

3.3 Investeren in patiëntgebonden onderzoek? 48

3.4 Biomedische producten naar de markt en in het verzekeringspakket? 52

3.5 Overzicht: welke methode in welke fase van ontwikkeling? 56

4	Uitdagingen, conclusie, aanbevelingen	59
4.1	Knelpunten en uitdagingen in vroege MTA	59
4.2	Conclusie	61
4.3	Aanbevelingen	63

	Literatuur	65
--	------------	----

	Bijlagen	69
A	Adviesaanvraag	71
B	De commissie	73
C	Raadscommissie voor Gezondheidsonderzoek	75

Samenvatting

De Nederlandse overheid investeert fors in biomedisch onderzoek, onder meer omdat ontwikkelingen in biomedische technologie op termijn een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan de gezondheidszorg en de volksgezondheid. Jaarlijks gaat er ongeveer 1,6 miljard euro om in biomedisch onderzoek. De helft daarvan financiert de overheid.

Om verantwoorde investeringsbeslissingen te kunnen nemen, is het van belang om goede methoden en procedures te hebben om de verwachte effecten van technologieontwikkeling vanaf het begin in kaart te brengen. Vooral nog ontbreekt het de overheid aan dergelijke instrumenten. Daarom vroeg het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) aan de Raadscommissie voor Gezondheidsonderzoek (RGO) advies uit te brengen over wat nodig is om een objectievere, realistischer en consistentere beoordeling van beloftes en kansrijkheid van biomedische onderzoeksprogramma's mogelijk te maken. Welke instrumenten zijn daarvoor nodig, en wie moeten die instrumenten op welk moment hanteren om het rendement van investeringen in biomedische *research and development* maximaal te doen zijn?

De RGO stelde een commissie in om dit advies voor te bereiden. Het advies beperkt zich, conform de adviesaanvraag, tot formele methoden die investeringsbeslissingen in de diverse fasen van het onderzoeks- en ontwikkelingsproces kunnen ondersteunen. Andere methoden om wetenschappelijke innovatie te stimuleren, zoals het uitloven van prijzen en belastingmaatregelen, blijven buiten beschouwing.

Vroege Medical Technology Assessment

De in dit advies besproken instrumenten zijn samen te vatten onder de naam ‘vroege Medical Technology Assessment’ (vroege MTA). MTA is de objectieve beoordeling van een medische technologie op de veiligheid en effectiviteit, de (toekomstige) impact op behandeling van patiënten én op de effecten op economische, sociale, juridische en ethische aspecten van zorg. Traditioneel betreft MTA de beoordeling van nieuwe medische technologieën wanneer deze op de markt komen. Binnen de wetenschap klinkt echter steeds vaker de roep om nieuwe technologie al in het ontwikkelingsstadium te beoordelen. Dat zou bijdragen aan betere uitkomsten van medische behandelingen en betere financiële beslissingen en zou sociale en ethische conflicten voorkomen. Vooral nog wordt vroege MTA in Nederland slechts op beperkte schaal toegepast.

Formele methoden om complexe besluitvorming te ondersteunen, hebben in veel situaties hun nut bewezen. Vooral bij beslissingen waarbij veel ongelijksoortige aspecten meespelen, en de mate van onzekerheid hoog is, kunnen formele methoden helpen:

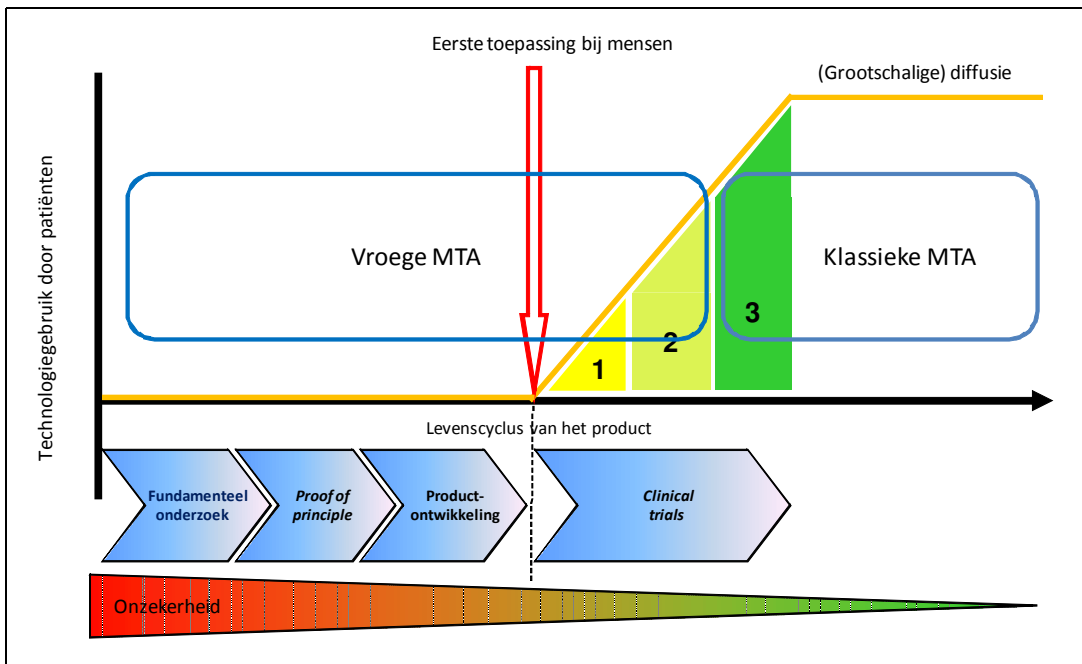
- systematisch in kaart te brengen wat de relevante aspecten zijn en welke empirische gegevens of opinies van deskundigen daarover beschikbaar zijn
- die informatie volgens vaste regels te integreren, wat leidt tot verheldering of aanscherping van de vragen die een rol spelen bij evenwichtige besluitvorming
- te expliciteren welke toetsbare verwachtingen kunnen dienen als kader voor evaluatie en voor vervolgbeslissingen.

Fasering van biomedische productontwikkeling

Het proces van biomedische productontwikkeling kent verschillende fasen. De beslissingen die genomen moeten worden variëren per fase, afhankelijk van de positie van de technologie in de ontwikkelcyclus. Ook de actoren die betrokken zijn bij de beslissingen verschillen per fase.

De fasen, schematisch weergegeven in figuur 1, kenmerken zich door de volgende vragen:

- Investeren in fundamenteel onderzoek?
- Doorontwikkelen tot *proof of principle* en tot product?
- Patiëntgebonden onderzoek, in zogenoemde fase 1 tot en met fase 3-trials?
- Op de markt brengen en opnemen in het verzekeringspakket?



Figuur 1 Schematische weergave van de levenscyclus van een biomedisch product.

De term ‘fundamenteel onderzoek’ staat in dit advies voor onderzoek dat gericht is op het ophelderen van biologische mechanismen en ziekteprocessen, en dat georiënteerd is op mogelijke toekomstige toepassing. Innovatief fundamenteel onderzoek dat aan het laatste criterium niet voldoet valt buiten het bestek van dit advies.

Welke methoden in welke fase?

Onderstaand schema vat samen welke methoden in een bepaalde fase van het onderzoeks- en ontwikkelproces zeer relevant (++), relevant (+), of minder relevant (-) zijn. Hoofdstuk 3 van dit advies bespreekt de methoden uitgebreid.

Bij de besluitvorming over publieke investeringen in gezondheidsonderzoek zijn vrij veel partijen betrokken: allereerst de ministers van VWS, van Economische Zaken, Landbouw en Innovatie (EL&I) en van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCW), maar ook de beoordelaars (Centraal Planbureau, Commissie van Wijzen), de kennisinstellingen en bedrijven, en in toenemende mate de verzeke-

MTA-methode	Investeren in fundamenteel onderzoek?	Ontwikkelen tot <i>proof of principle</i> en product?	Fase 1, 2, 3-trials?	Op de markt brengen en opnemen in verzekeringspakket?
<i>Payback from research analysis</i>	++			
<i>Strategic business case</i>	++	+	+	+
<i>Health impact assessment</i>	++	+	+	+
<i>Multicriteria decision analysis</i>	+	++	++	++
<i>Real options analysis</i>		++	++	++
Gezondheidseconomische evaluatie		+	++	++
<i>Horizon scanning</i>			++	++
<i>Clinical trial simulation</i>			++	+
<i>Value of information analysis</i>			++	++

raars. Dit advies is dan ook niet alleen geadresseerd aan de adviesvrager, het ministerie van VWS, en de ministeries van EL&I en OCW, maar ook aan de overige betrokken partijen.

Conclusies

Het veld van de vroege MTA is een relatief nieuw terrein. Dit advies laat zien dat opeenvolgende toepassing van kwalitatieve en in latere fasen vooral kwantitatieve MTA-methoden behulpzaam kan zijn om het proces van biomedische technologieontwikkeling te sturen en te beoordelen. Welke methode op welk moment het meest geschikt is om beslissingen over investeringen te ondersteunen hangt af van het specifieke keuzeprobleem en of het een investering in een breed biomedisch programma of een specifiek project betreft.

Uitdagingen bij het steeds vroeger toepassen van MTA zijn:

- 1 Omgaan met onzekerheid in beslismodellen. Vooral aan het begin van de ontwikkeling van een nieuwe technologie ontbreken harde data. Om de MTA-methoden te kunnen toepassen zijn aannames nodig. Dit vereist een helder inzicht in de samenhang tussen de verschillende parameters en de implicaties van onderliggende modelalgoritmes.
- 2 De huidige MTA-methoden veronderstellen in principe een nu-of-nooit-beslissing, terwijl daarvan vooral in de eerste stadia van technologieontwikkeling vaak geen sprake is. Er is buiten het bedrijfsleven nog weinig ervaring opgedaan met de toepassing van technieken die gefaseerde besluitvorming ondersteunen.

- 3 Sommige methoden lenen zich om in te schatten wat de verwachte acceptatie en het gebruik van een nieuwe technologie zullen zijn, en dus de invloed op de volksgezondheid. Idealiter worden deze gegevens gecombineerd met informatie uit andere analyses (zoals de kosteneffectiviteit op langere termijn), maar dit is nog een relatief onontgonnen gebied.
- 4 Economische evaluaties hebben de neiging om de kosten en baten op korte termijn zwaarder te laten wegen dan de kosten en baten op langere termijn. Dat werkt mogelijk in het nadeel van technologie die is gericht op preventie van ziekten. Vanuit het perspectief van de volksgezondheid gezien is zorgpreventie echter wel een belangrijk thema. Zeker als MTA steeds vroeger wordt toegepast, is een methode nodig om dergelijke maatschappelijke effecten te laten meewegen in de investeringsbeslissing.
- 5 Risico bestaat dat een beperkte groep experts niet alleen definieert wat trends zijn in de technologieontwikkeling, maar ook zelf de programma- en projectvoorstellen beoordeelt. Het is van belang hiertegen tegenwicht te organiseren en de claims die gedaan worden over terugverdieneffecten kritisch te bezien. Een goede aanpak daarvoor is om door een onafhankelijke partij met dezelfde methoden een *business case* tegen de desbetreffende investering te laten opstellen.

Dit advies is expliciet geschreven vanuit een MTA-perspectief. Hoewel vroege MTA bijdraagt aan het op systematische wijze beoordelen van kansrijkheid en verwachte opbrengsten van biomedische technologie, blijft de voorspelbaarheid van daadwerkelijke uitkomsten beperkt. Deze hangen namelijk af van uiteenlopende factoren, die niet allemaal te voorzien zijn en niet altijd expliciet kunnen worden meegenomen in de MTA-benadering. Andere kennisgebieden, bijvoorbeeld op het terrein van innovatie en economie, hebben hiervoor wellicht (andere) methoden ter beschikking die dit advies buiten beschouwing laat.

De vraag, ten slotte, of toepassing van vroege MTA daadwerkelijk leidt tot grotere terugverdieneffecten of een efficiëntere productontwikkeling, is nog niet voldoende empirisch beantwoord. Investeren in een dergelijke systematische evaluatie en in een verdere ontwikkeling van de methoden is dan ook dringend gewenst.

Aanbevelingen

De raad komt tot de volgende aanbevelingen:

- 1 Kies de innovatiestimulans die het beste bij een bepaalde vraag past. Wanneer het gaat om een breed programma, dat zich geheel of deels nog vroeg in het innovatie- en productontwikkelingstraject bevindt, is een subsidiemodel veelal geschikt. Naarmate het meer om een welomschreven product of eindresultaat gaat zijn andere innovatiestimulansen dan (omvangrijke) subsidieprogramma's te overwegen, zoals het uitloven van prijzen, het aangaan van *advanced market commitments* en belastingmaatregelen. De navolgende aanbevelingen hebben echter alleen betrekking op de in de adviesvraag bedoelde investeringsprogramma's, en niet op andere innovatiestimulansen.
 - 2 Maak het gebruik van een of meer formele methoden voor beslissingsondersteuning een vast onderdeel van het besluitvormingsproces bij investeringsbeslissingen voor gezondheidsonderzoek. Hiermee wordt de rol van de *expert opinion* bij de besluitvorming niet minder. Integendeel, door goede afstemming van beide trajecten wordt de kennis van deskundigen systematischer gebruikt. Daarbij is het van groot belang de robuustheid van de argumenten te toetsen. Dat kan bijvoorbeeld door casus zowel voor als tegen de investeringsbeslissing te laten ontwikkelen.
 - 3 Bouw systematisch ervaring op met het gebruiken van deze methoden, liefst in een internationaal netwerk. Ondersteun verdere ontwikkeling van deze methoden, evenals een systematische evaluatie van hun bijdrage aan de besluitvorming, bijvoorbeeld door in alle gevallen tenminste twee vroege MTA methoden parallel te gebruiken. Richt hiervoor een afzonderlijk ZonMw programma in. Zorg ervoor dat dit leidt tot een cumulatieve expertise bij een beperkt aantal groepen, eveneens bij voorkeur in internationaal verband.
 - 4 Leg bij publieke investeringsbeslissingen de besluitvormingsprocedure vooraf duidelijk vast, inclusief een procedure voor het kiezen en toepassen van passende formele beslissingsondersteuning. De verantwoordelijkheid voor elk van de elementen van die procedure moet duidelijk bij een of meer van de eerder genoemde partijen worden belegd. De procedure omvat tenminste de volgende elementen:
 - a beslis in hoeverre de gevraagde besluitvorming noodzakelijkerwijs een eenmalige ja/nee beslissing is. Gefaseerde besluitvorming, waarin bij vervolgbeslissingen rekening kan worden gehouden met de in een eerdere fase opgedane ervaring verdient bijna altijd de voorkeur, maar is uiteraard niet altijd mogelijk
-

- b bepaal welke formele beslissingondersteunende methoden gebruikt zullen worden, passend bij de aard van de vraag. Stel vast welke informatie door wie moet worden aangeleverd om gefundeerde uitkomsten te kunnen bereiken. Stel aanvragers in de gelegenheid goed kennis te nemen van de te hanteren methode en de gevraagde informatie, door middel van voorlichtingsbijeenkomsten of een korte cursus
- c zorg voor heldere, begrijpelijke rapportage over de uitkomsten van de vroege MTA en over de besluitvorming. Leg bij de investeringsbeslissing ook steeds vast waaraan voortgang of succes zal worden afgemeten.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Value for our money. Deciding on public investments in health research. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2010; publication no. 2010/16.

The Dutch government is investing heavily in biomedical research, partly because developments in biomedical technology may ultimately make major contributions to the health service and to public health. Biomedical research in The Netherlands has an annual turnover of approximately 1.6 billion euros. Half of this is provided by government bodies.

Sound investment decisions require effective methods and procedures for identifying the anticipated impact of technology development right from the start. At present, the government does not have such tools. This prompted the Ministry of Health, Welfare and Sport (VWS) to ask the Advisory Committee on Health Research (RGO) to produce an advisory report on what is needed to enable more objective, realistic and consistent assessments to be made of the expectations and promise of biomedical research programmes. What tools will be required for this purpose? Who should use these tools – and when – in order to achieve the maximum return on investments in biomedical research and development?

The RGO appointed a committee to prepare this advisory report. In accordance with the terms of the request for advice, this advisory report confines itself to formal methods designed to support investment decisions in the various stages of the research and development process. Other methods of encouraging scientific innovation, such as awarding prizes and the use of tax measures, have been disregarded for the purposes of this advisory report.

Early Medical Technology Assessment

The tools discussed in this advisory report can be collectively referred to as ‘early Medical Technology Assessment’ (early MTA). MTA is the objective assessment of a medical technology in terms of its safety and efficacy, its impact (or future impact) on the treatment of patients, as well as its effects on the economic, social, legal and ethical aspects of care. MTA traditionally involves the assessment of new medical technologies when they first come onto the market. Among scientists, there are increasing demands for new technology to be assessed while it is still in the developmental stages. This would contribute to better outcomes for medical treatments and to better investment decisions, in addition to preventing social and ethical conflicts. As yet, early MTA has only been used on a limited scale in the Netherlands.

Formal methods for supporting complex decision-making have proved their worth in many different situations. Particularly in the case of decisions involving many disparate elements and a high degree of uncertainty, these methods can be particularly useful for:

- systematically mapping out the relevant issues and the available empirical data or expert opinions on the topic in question
- integrating this information according to fixed rules, leading to further clarification or refinement of the issues involved in balanced decision-making
- identifying specific testable expectations that can serve as a framework for evaluation and follow-up decisions.

The phasing of biomedical product development

The process of biomedical product development has several phases. The decisions to be taken vary from one phase to another, depending on the position of the technology in the development cycle. The actors involved in the decisions also vary from one phase to another.

The phases, shown diagrammatically in Figure 1, are characterised by the following questions:

- Invest in fundamental research?
 - Continue development to proof of principle and product?
 - Patient oriented research, in Phase 1 to Phase 3 trials?
 - Bring onto the market and include into insurance packages?
-

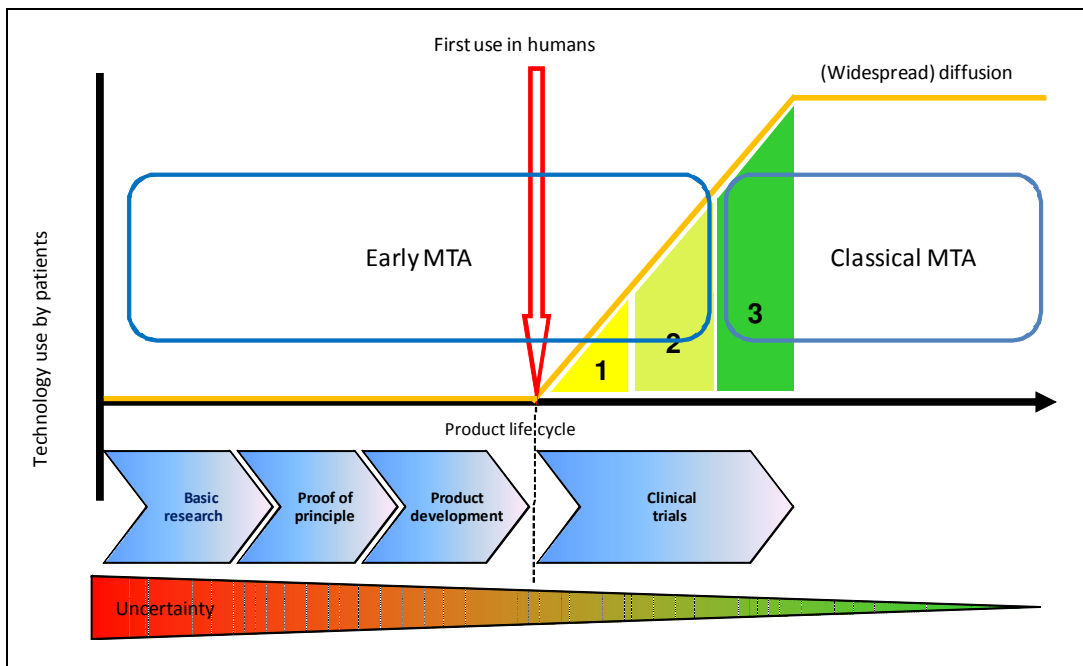


Figure 1 Diagrammatic representation of the life cycle of a biomedical product.

In this advisory report, the term ‘fundamental research’ indicates research that is intended to elucidate biological mechanisms and disease processes, with a view to possible future use. Innovative fundamental research that does not fulfill the last criterium is outside the scope of this report.

What methods, and in which phase?

The diagram below summarises the relevance of methods used in a given phase of the research and development process. These range from highly relevant (++), to relevant (+), and less relevant (-). Chapter 3 of this advisory report contains an extensive discussion of the methods used.

Many different parties are involved in reaching decisions on public investments in health. These are primarily the Minister of Health, Welfare and Sport, the Minister of Economic Affairs, Agriculture and Innovation (EL&I) and the Minister of Education, Culture and Science (OCW). In addition, there are the assessors (Netherlands Bureau for Economic Policy Analysis, the Committee of Wise

MTA method	Invest in fundamental research?	Develop to proof of principle and product?	Phase 1, 2, 3-trials?	Bring onto the market and include in insurance packages?
Payback from research analysis	++			
Strategic business case	++	+	+	+
Health impact assessment	++	+	+	+
Multicriteria decision analysis	+	++	++	++
Real options analysis		++	++	++
Health economic evaluation		+	++	++
Horizon scanning			++	++
Clinical trial simulation			++	+
Value of information analysis			++	++

Men), the knowledge institutions and companies, and – increasingly – the insurers. Accordingly, this advisory report is not only addressed to those who requested it (the Ministry of Health, Welfare and Sport), and to the Ministry Economic Affairs, Agriculture and Innovation, and the Ministry of Education, Culture and Science, but also to the other parties involved.

Conclusions

The field of early MTA is relatively virgin territory. This advisory report demonstrates that the successive application of qualitative and – in the later phases – mainly quantitative MTA methods can be a useful way of assessing and guiding the process of biomedical technology development. The question of which method – and at what time – can most appropriately be used to support investment decisions depends on the specific decision issue involved, and on whether the investment in question relates to a broad-based biomedical programme or to a specific project.

Challenges associated with the ever earlier use of MTA are:

- 1 Dealing with uncertainty in decision models. At the start of the development of a new technology, in particular, there is a lack of hard data. The use of MTA methods requires that a number of assumptions be made. This requires a clear understanding of the relationship between the various parameters and of the implications of underlying model algorithms.
- 2 In general, current MTA methods are based on the assumption that the decisions involved are ‘now or never’ in nature, whereas this is often not the case – especially in the early stages of technology development. Outside the pri-

vate sector there is, as yet, little experience with the use of techniques that support stepwise decision-making.

- 3 Some methods lend themselves to estimations of the expected acceptance and take-up of new technology, and – accordingly – to its impact on public health. Ideally, this data would be combined with information from other analyses (such as long-term cost effectiveness studies), but this is still a relatively unexplored area.
- 4 With regard to costs and benefits, economic evaluations tend to focus more on the short-term than the long-term. This may put technology aimed at preventing disease at a disadvantage. From a population health perspective, however, preventive care is a theme of great importance. It is certainly the case that, if MTA is used in ever earlier phases, a method will be needed to enable investment decisions to take account of social effects of this kind.
- 5 There is a risk that a small group of experts will not only define the trends in technology development, but that they will also assess programme proposals and project proposals. It is important that such developments be actively counterbalanced, and that any claims made about return on investment be critically reviewed. An effective way of dealing with this is to get an independent party to draw up a business case (using the same methods) against the investment in question.

This advisory report has been expressly written from an MTA perspective. While early MTA contributes to the systematic assessment of the expectations and projected yields of biomedical technology, the extent to which actual results can be predicted remains limited. This depends on a range of factors, some of which are unpredictable by their very nature and so cannot be expressly included in the MTA approach. Other areas of expertise, e.g. in the field of innovation and economics, may use alternative methods that have been disregarded in this advisory report.

Ultimately, the question of whether the use of early MTA actually leads to greater return on investment or to more efficient product development has yet to be answered satisfactorily in empirical terms. Accordingly, resources must be invested in systematic evaluations of this kind and in the further development of these methods, as a matter of urgency.

Recommendations

The RGO makes the following recommendations.

- 1 Select the innovation incentive that best matches a given issue. Grant-based models are generally suitable for broad-based programmes that are (partially or entirely) still in the early stages of the product innovation and development path. Innovation incentives other than extensive grant programmes could be considered when dealing with more fully defined products or outcomes. This could involve awarding prizes, and the establishment of advanced market commitments and tax measures. The following recommendations relate only to the investment programmes referred to in the request for advice, and not to other innovation incentives.
 - 2 When making investment decisions on health research, permanently incorporate one or more formal decision-support methods into the decision-making process. This in no way undermines the part played by expert opinion in decision-making. Quite the contrary, in fact. The effective coordination of both processes makes better systematic use of expert knowledge. In this connection, it is very important to test the robustness of the arguments by developing cases both for and against the investment decision considered, for example.
 - 3 Accumulate systematic experience with the use of these methods, preferably in an international network. Support further development of these methods, and a systematic assessment of their contribution to decision making, e.g. by using at least two early MTA methods in parallel in all cases. Establish a separate research funding programme to this end, with the Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw). See to it that this generates cumulative expertise in a limited number of groups, preferably also in an international context.
 - 4 When making public investment decisions, the decision-making procedure should be clearly defined in advance, including details of the procedure to be used for selecting and using appropriate formal decision support measures. Responsibility for each of the elements of that procedure must be clearly assigned to one or more of the aforementioned parties. The core elements of this procedure are as follows:
 - a Determine the extent to which the requested decision making process involves one single yes/no decision. While stepwise decision making (in which later decisions take account of the experience gained during earlier phases) is almost always to be preferred, it is – of course – not always possible.
-

- b Determine which formal decision-support methods (appropriate to the nature of the issue in question) are to be used. Determine what information must be provided, and by whom, to enable informed outcomes to be achieved. Give applicants briefings or short courses to fully acquaint them with the methods to be used and with the requested information.
- c Provide clear, comprehensive reporting on the results of the early MTA and the decision making process. When making investment decisions, record details of the criteria against which progress and success is to be assessed.

Inleiding

1.1 Adviesaanvraag

In Nederland gaat jaarlijks tussen de anderhalf en twee miljard euro om in gezondheidsonderzoek, waarvan ongeveer 1,6 miljard specifiek in biomedisch onderzoek en ontwikkeling.¹ Circa de helft van deze financiering is afkomstig van de Nederlandse overheid.

Het verdelen van middelen voor onderzoek op het gebied van de biomedische wetenschappen is een lastige zaak. De ontwikkelingen gaan snel en de verwachtingen over de maatschappelijke opbrengst zijn vaak hooggestemd. Er is veel geld mee gemoeid uit de publieke middelen en dat stelt hoge eisen aan de kwaliteit van de investeringsbeslissingen. Moet Nederland altijd voorop willen lopen, of kunnen we soms beter volgen zodat we een remmende voorsprong in de meest riskante pioniersfase vermijden? Welke risico's brengt een investering met zich mee, en welke potentiële maatschappelijke en economische opbrengst rechtvaardigen die risico's?

Vooralsnog ontbreekt het de overheid aan goede gevalideerde methoden en procedures om de verwachte effecten van onderzoekssubsidies en technologieontwikkeling vanaf het begin in kaart te brengen en de claims van onderzoekers te staven. Daarom vroeg het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Raadscommissie voor Gezondheidsonderzoek (RGO) advies uit te brengen over de vraag wat nodig is om een objectievere, realistischer en consistentere beoordeling van beloftes en kansrijkheid van biomedische onderzoeks-

programma's mogelijk te maken. Welke instrumenten zijn daarvoor nodig, en wie moeten die instrumenten op welk moment hanteren om het rendement van investeringen in biomedische *research and development* maximaal te doen zijn? De complete tekst van de adviesaanvraag staat in bijlage A.

1.2 Achtergrond

De publieke financiering van biomedisch onderzoek en ontwikkeling verloopt langs verschillende geldstromen. Het gaat onder meer om de basisfinanciering van de universiteiten (eerste geldstroom), om de financiering via intermediaire instellingen als de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO), de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) en ZonMw (tweede geldstroom), en om geoordeelde onderzoeksbudgetten van de overheid en de publieke financiers (derde geldstroom).

Daarnaast bestaan nog andere financieringsbronnen, waarvan het Fonds Economische structuurversterking (FES) de belangrijkste is. Vanuit dit fonds is in de periode 1995 tot en met 2010 ruim 30 miljard euro uitgegeven; gemiddeld zo'n 2,5 miljard euro per jaar (circa 0,5 procent van het bruto binnenlands product).² In 2010 wordt in totaal 2,5 miljard euro aan FES-gelden uitgegeven, waarvan 81 miljoen ten behoeve van de levenswetenschappen.

Om ervoor te zorgen dat FES-gelden bijdragen aan hun maatschappelijke en economische doelstellingen, vindt er ex-ante een beoordeling van projecten plaats door externe deskundigen, zoals het Centraal Planbureau (CPB).³ Deze onafhankelijke beoordelaars toetsen aan de hand van een aantal criteria of een project doeltreffend, doelmatig en van maatschappelijk nut, kortom FES-waardig, is.² Deze beoordeling heeft in de woorden van het CPB het karakter van een *quick scan*. De wetenschappelijke kwaliteit van de projecten wordt beoordeeld door de Commissie van Wijzen.³

De overheid kan verschillende redenen hebben om in biomedisch onderzoek te investeren.⁴ Bijvoorbeeld omdat de ontwikkeling van (bio)medische technologie op termijn een belangrijke bijdrage kan leveren aan de volksgezondheid en de gezondheidszorg, of vanuit de wens op een bepaald gebied economische bedrijvigheid te realiseren die bijdraagt aan een hoger welvaartspeil in ons land. Zo beschrijft de Nederlandse overheid bij de oprichting van het Nationaal Regie-Organen Genomics in 2001 dat stimulering van het genomics onderzoek ook zou moeten leiden tot 'grensverleggend en innovatief onderzoek [...] dat constant tot nieuwe bedrijvigheid leidt en dat maatschappelijk stevig is verankerd'.⁵ Verder kan de overheid willen investeren om bij te dragen aan verbetering van het

onderzoek en de onderzoeksinfrastructuur en – daardoor – aan verbetering van de positie van Nederlandse onderzoekers. Onderdeel hiervan is ook het aantrekken, opleiden en behouden van talent, een argument dat de RGO eerder hanteerde in het advies *Onderzoek dat ertoe doet*.⁶

1.3 Werkwijze en reikwijdte

Om het gevraagde advies voor te bereiden stelde de RGO een commissie in onder voorzitterschap van prof. dr. P.J. van der Maas (zie bijlage B). De commissie kwam vijfmaal bijeen. Op basis van het voorwerk van de commissie formuleerde de RGO haar advies (zie voor de samenstelling van de RGO bijlage C).

De RGO vat de in de adviesvraag genoemde instrumenten voor een ‘objectievere, realistischer en consistentere beoordeling van beloftes en kansrijkheid van biomedische onderzoeksprogramma’s’ op als formele methoden, passend bij investeringsbeslissingen die in verschillende fasen van een onderzoeks- en ontwikkelingsproces moeten worden genomen. Andere methoden om wetenschappelijke innovatie te stimuleren, zoals het uitloven van prijzen, het aangaan van *advance market commitments* en belastingmaatregelen blijven buiten beschouwing.⁷

De in dit advies besproken instrumenten zijn zeer uiteenlopend, maar kunnen worden samengevat onder de noemer ‘vroege Medische Technology Assessment’ (vroege MTA). Het zwaartepunt van het huidige MTA-onderzoek ligt zowel nationaal als internationaal op methoden voor economische evaluatie in de zorg. Literatuur over en ervaringen met vroege MTA worden dan ook hierdoor gedomineerd. Dit advies zal deze situatie in zekere mate reflecteren. Waar mogelijk zullen echter juist ook methoden voor een bredere beoordeling van nieuwe biomedische technologie aan de orde komen.

Waar MTA traditioneel vooral werd beoefend door wetenschappers, ter ondersteuning van besluitvorming door (semi)overheidsinstanties, vereist vroege MTA (meer) interactie met ontwikkelaars en gebruikers van biomedische technologie. Het palet van aanbieders en afnemers van vroege MTA is dus diverser en stelt andere eisen aan de MTA-methoden dan in de traditionele situatie. Aan de vraag voor wie en door wie vroege MTA kan worden uitgevoerd, zal dit advies expliciet aandacht besteden.

Hoewel dit advies zich primair richt op biomedisch onderzoek zijn de achterliggende vragen en methoden voor vroege MTA zeker niet exclusief van toepassing op dit gebied, maar ook relevant voor andere velden binnen het gezondheidsonderzoek.

Binnenkort zal ook het Gezondheidsraadadvies *Medische producten: nieuw en nodig! Een investeringsagenda voor onderzoek naar innovatieve en relevante medische producten* verschijnen. De in het voorliggende advies beschreven methoden zullen de besluitvorming over de daarin voorgestelde investeringsagenda kunnen ondersteunen.

1.4 Opzet van het advies

Hoofdstuk 2 beschrijft wat MTA inhoudt en hoe vroege MTA zich onderscheidt van gewone MTA. Verder schetst dit hoofdstuk de verschillende fasen in onderzoek en ontwikkeling van biomedische innovaties. Hoofdstuk 3 gaat in op de specifieke keuzeproblemen die zich in de verschillende fasen voordoen en welke actoren hier primair bij betrokken (kunnen) zijn. Elk van de keuzes kent specifieke soorten en maten van onzekerheid, en de commissie beschrijft welke standaardtechnieken uit de MTA die onzekerheid kunnen reduceren. Ook staat de commissie kort stil bij de vraag welke MTA methoden meer of minder geschikt zijn voor het ondersteunen van beslissingen over brede programma-investeringen en welke juist voor meer specifieke projectinvesteringen. Hierbij is getracht aan te sluiten bij bestaande programma- of projectfinancieringen, zoals bijvoorbeeld het CTMM (Center for Translational Molecular Medicine) programma en de ZonMw-programma's *Doelmatigheid* en *Translationeel onderzoek*. Het laatste hoofdstuk bevat de conclusie, bespreekt een aantal knelpunten en uitdagingen en sluit af met aanbevelingen.

Methoden voor vroege Medische Technology Assessment

2.1 Wat is vroege MTA?

MTA wordt in dit advies gedefinieerd als de objectieve beoordeling van een medische technologie op de veiligheid en effectiviteit, de (toekomstige) impact op patiënt-uitkomsten alsook op de effecten van de technologie op economische, sociale, juridische en ethische aspecten van zorg. MTA beoogt objectieve informatie te genereren van hoge wetenschappelijke kwaliteit die wordt gebruikt voor het nemen van beslissingen over onder meer investering, ontwerp, (door)ontwikkeling, prijsbepaling, markttoelating en vergoeding van nieuwe biomedische technologieën.

In de klassieke vorm betreft MTA de beoordeling van nieuwe medische technologieën wanneer deze op de markt komen. Een toenemend aantal wetenschappers argumenteert echter dat nieuwe technologieën al tijdens hun ontwikkeling moeten worden beoordeeld.⁹⁻¹² Dit in reactie op het 'Collingridge dilemma',⁸ dat stelt dat de impact van nieuwe technologie onzeker is totdat het in de praktijk wordt gebruikt, terwijl controleren of veranderen van de technologie in dat stadium niet (of nauwelijks) meer mogelijk is. Toepassing van MTA vanaf de vroege ontwikkelstadia zou uitkomsten van medische behandelingen en zorg verbeteren, verkeerde financiële investeringen minimaliseren en sociale en ethische conflicten voorkomen.⁹⁻¹² Overeenkomsten en verschillen tussen klassieke MTA en vroege MTA zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1 Klassieke en vroege MTA: overeenkomsten en verschillen. Vrij naar Pietzsch e.a.⁹

	Klassieke MTA	Vroege MTA
Doel	Beoordelen van veiligheid, effectiviteit en kosteneffectiviteit van een nieuwe technologie	Beoordelen van de (mogelijke) veiligheid, effectiviteit en kosteneffectiviteit van een nieuwe technologie
Beslissondersteuning	Ondersteuning van beleidsmakers, zorgfinanciers, zorgverleners en patiënten bij beslissingen over markttoelating, vergoeding en gebruik van een technologie	Ondersteuning van producenten en investeerders bij beslissingen over het design van de technologie en strategisch management van regulering- en vergoedingsaspecten
Beschikbaar bewijs	Voornamelijk verkregen uit data van klinische studies, uitgevoerd met de betreffende technologie, maar ook in toenemende mate uit uitkomstonderzoek in de praktijk	Voornamelijk verkregen uit prototype testen, proefdiestudies, vroege klinische ervaringen en expertopinionen en/of geëxtrapoleerd uit data van eerdere generatie of anderszins vergelijkbare technologieën
Invloed op klinisch functioneren	Beperkte invloed op het klinisch functioneren van de nieuwe technologie	Potentieel belangrijke invloed op het (toekomstig) functioneren van de nieuwe technologie

2.2 Toepassing van vroege MTA

Vroege MTA wordt in Nederland nog slechts op beperkte schaal toegepast. Het is dan ook een relatief jonge tak van MTA, waarvoor echter groeiende belangstelling bestaat. Dit blijkt onder meer uit het in 2005 ingestelde deelprogramma van ZonMw doelmatigheid, genaamd *Vroege Evaluatie van Medische Innovaties* (VEMI). Dit programma stimuleert onderzoek naar innovatieve interventies of organisatievormen, waarvan de verwachting is dat ze een wezenlijke bijdrage kunnen leveren aan doelmatigheid in de gezondheidszorg, maar waarbij nog behoefte bestaat aan (verder) onderzoek naar de werkzaamheid (effectiviteit) van de innovatie. Vanuit het gegeven dat dit deelprogramma als voorportaal dient voor interventies die nog niet in aanmerking komen voor het ZonMw-doelmatigheidsprogramma *Effecten en Kosten*, komen alleen doorontwikkelde en veilig bevonden interventies voor het VEMI-programma in aanmerking. Vroege MTA van bijvoorbeeld prototype-innovaties of translationeel onderzoek passen niet binnen de huidige VEMI-criteria.

In Groot-Brittannië wordt vroege MTA met name uitgevoerd door het *Multi-disciplinary Assessment of Technology Centre for Healthcare* (MATCH), een consortium van vier universiteiten, (semi)overheidsorganen waaronder het *National Innovation Centre* en de *National Patient Safety Agency*, en circa twintig industriële partners. MATCH heeft tot doel de ontwikkelaars én gebruikers van zorgtechnologieën te ondersteunen met het ontwikkelen van methoden om de waarde van een nieuwe technologie te beoordelen vanaf het eerste idee of concept tot volwassen product. Hiervoor hebben zij in 2008 bij de *Engineering*

and Physical Sciences Research Council (EPSRC) en het Britse *Department of Health* een hernieuwde financiering van 14 miljoen Britse ponden (ongeveer 15,8 miljoen euro) verworven voor een periode van vijf jaar. Een voorbeeld van een door MATCH ontwikkelde methode voor vroege MTA is de zogenaamde iteratieve modellering van kosten en effecten, geïntegreerd in de ontwikkelcyclus van nieuwe technologie.¹⁰

De RGO is niet op de hoogte van de toepassing van vroege MTA in andere landen dan Groot-Brittannië en Nederland.

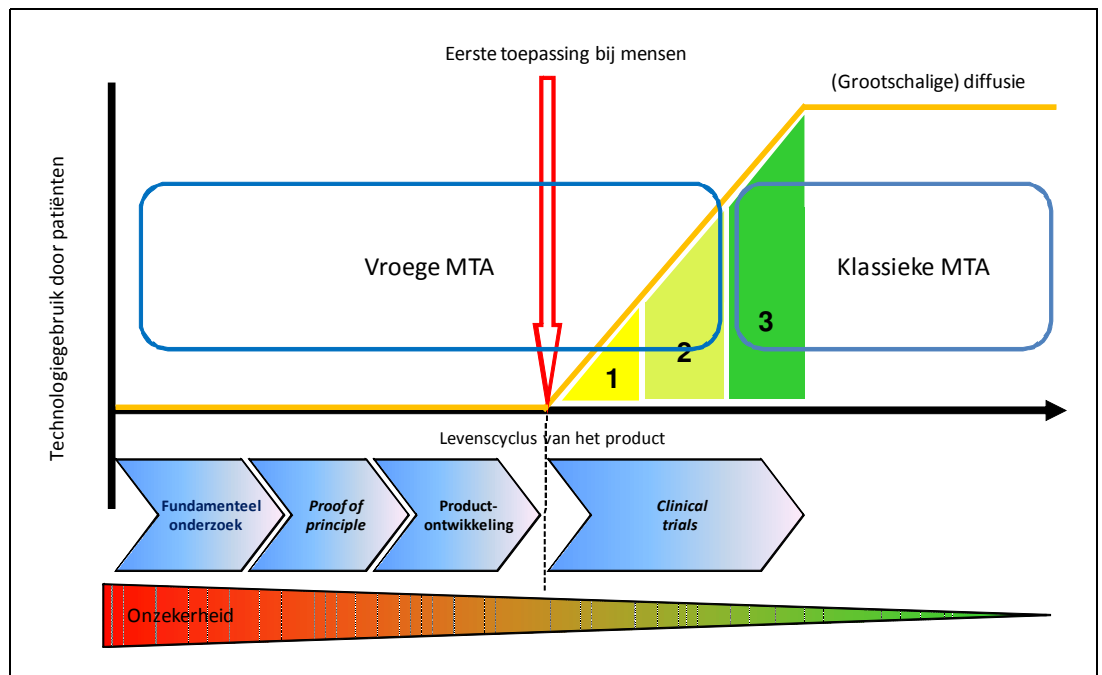
2.3 Fasering van biomedische productontwikkeling

In het proces van biomedische productontwikkeling zijn verschillende fasen te onderscheiden. De beslissingen die in elke fase genomen moeten worden zijn verschillend van aard, afhankelijk van de positie van de technologie in de ontwikkelcyclus. Ook spelen verschillende actoren een rol bij deze beslissingen. Technieken uit de MTA kunnen de benodigde keuzen ondersteunen.

De fasen in de biomedische productontwikkeling zijn te karakteriseren aan de hand van de volgende vragen:

- Investeren in fundamenteel onderzoek?
- Doorontwikkelen tot *proof of principle*?
- Ontwikkelen van een (prototype) product?
- Patiëntgebonden onderzoek, in fase 1 tot en met fase 3-trials?
- Op de markt brengen?
- Opnemen in het verzekeringspakket?

Let wel: de commissie gebruikt in dit advies de term ‘fundamenteel onderzoek’ voor onderzoek dat gericht is op het ophelderen van biologische mechanismen en ziekteprocessen, en dat georiënteerd is op mogelijke toekomstige toepassing. Dat laatste criterium is een inperking van het totale domein van het fundamentele onderzoek. De ratio hiervan is dat vroege MTA betrekking heeft op investeringen in onderzoek en ontwikkeling ten behoeve van toekomstige toepassingen.



Figuur 1 Schematische weergave van de levenscyclus van een biomedisch product.

Uiteraard stelt figuur 1 een sterk gesimplificeerd, lineair proces voor. Het daadwerkelijke ontwikkelproces is vaak (meer) iteratief van aard. Een voorbeeld: wanneer de resultaten uit een fase 1-klinische trial tegenvallen, kan de ontwikkeling van het product geheel worden gestopt. Het is echter ook mogelijk dat het product wordt aangepast en de fase productontwikkeling dus nogmaals wordt doorlopen, alvorens het product opnieuw de verdere testfasen ingaat. Dergelijke herhaling kan binnen elke fase en over meerdere fasen optreden. Het is te verwachten dat vroege MTA deze iterativiteit eerder zal stimuleren dan afremmen, doordat er al vanaf de vroege ontwikkelfasen informatie ontstaat waarmee de ontwikkeling van een product kan worden bijgestuurd of gestopt. De idee is dat dit de onzekerheid over de kansrijkheid en verwachte opbrengsten van een product verkleint, al bestaan er tot dusver weinig studies die deze hypothese aan de hand van praktijkvoorbeelden hebben getoetst.¹³

Overigens bestaan er gedurende de produktontwikkeling verschillende typen onzekerheid. De gezondheidseconomische literatuur onderscheidt graden van onzekerheid,¹⁴ oplopend van:

- eerste orde, ofwel stochastische onzekerheid: onzekerheid over de uitkomsten voor een individuele patiënt;
- tweede orde, ofwel parameter-onzekerheid: onzekerheid over de ‘ware’ waarde van een parameter (bijvoorbeeld relatief risico of kans op overlijden) in een bepaalde patiëntengroep, waarbij wel inzicht bestaat in de kansverdeling van deze parameter; naar
- derde orde, ofwel structurele onzekerheid: onzekerheid over de kansverdeling rondom een bepaalde parameter, maar ook ten aanzien van onderliggende modelfuncties, bijvoorbeeld de vorm van het verband tussen verschillende parameters.

Behalve deze vormen van onzekerheid kan er verder natuurlijk onzekerheid bestaan over onder meer de acceptatie van de technologie, de kans op en voorwaarden voor succesvolle implementatie, mogelijke ethische en/of juridische bezwaren, enzovoort. Deze onzekerheden en de mogelijke impact ervan op de uiteindelijke opbrengsten van biomedische technologie zijn met de bestaande MTA methoden moeilijk of niet vooraf te kwantificeren en blijven dan ook vaak onderbelicht. Retrospectief kan wel een beschrijving worden gemaakt van hoe een bepaalde technologie zich in de zorg heeft ontwikkeld.

2.4 Instrumenten van vroege MTA

Een scala van instrumenten is te scharen onder vroege MTA. In het volgende hoofdstuk komen ze aan de orde, geordend naar de beslissingssituatie waarvoor ze zich lenen, veelal geïllustreerd aan de hand van een toepassing. Hier volgt vast een overzicht, met een beknopte omschrijving van ieder instrument:

- Het *payback from research* model analyseert het proces waarlangs fundamenteel onderzoek zich vertaalt in praktische biomedische toepassingen. Het leidt tot een beschrijving van multidimensionele opbrengsten van onderzoek en maakt een systematisch beoordeling van deze opbrengsten mogelijk.
 - Een *strategic business case* geeft zicht op investeringen en opbrengsten van gezondheid vanuit strategisch oogpunt en helpt te bepalen hoe gezondheidsbeleid zich het beste kan ontwikkelen.
 - *Health impact assessment* is een combinatie van procedures, methodes en instrumenten om (toekomstig) beleid te beoordelen op de mogelijke effecten voor de volksgezondheid.
 - *Multicriteria decision analysis* (MCDA) is methode om tussen twee of meer discrete alternatieven een rationele keuze te maken. MCDA helpt gegevens te
-

ordenen, beslissingsprocessen transparant te maken en ondersteunt beslis- sers. Voorbeelden van MCDA zijn:

- het *analytic hierarchy process* (AHP): een gestructureerde techniek om met complexe problemen om te gaan. AHP helpt om de beslissing te vinden die het best aansluit bij de behoefte van de beslissers en hun visie op het onderliggende probleem
 - *conjoint analysis* (CA): een methode die uitgaat van de veronderstelling dat een product of dienst ontbonden kan worden in een reeks van componenten of attributen die elk een bepaald niveau aannemen. Een goed wordt hierbij voorgesteld als een combinatie van niveaus voor elk van de attributen. Met CA kan het relatieve belang van elk attribuut en niveau in bijvoorbeeld een aankoopbeslissing worden bepaald.
 - *Real options analysis* is een methode om investeringsbeslissingen te analyseren die gekenmerkt worden door:
 - onzekerheid over de opbrengsten
 - onomkeerbaarheid van de investering en
 - de mogelijkheid tot uitstellen van de investering.
 - Een *gezondheidseconomische evaluatie* is een vergelijking van de kosten en effecten (levensjaren of *quality adjusted life years*, QALYs) van twee of meer technologieën. Door middel van een probabilistische gevoeligheidsanalyse wordt de onzekerheid rondom de uitkomst gekwantificeerd.
 - *Horizon scanning* is een methode om het opkomen van nieuwe technologieën tijdig te signaleren zodat hierop kan worden geanticipeerd, bijvoorbeeld door het top-down uitzetten van onderzoeksprogramma's.
 - *Clinical trial simulation* is een methode die wordt gebruikt voor het optimaliseren van fase 2 en 3-onderzoek. Met de simulatie kan het statistisch onderscheidingsvermogen van verschillende onderzoeksdesigns worden vergeleken en kan worden uitgetest in welke mate verschillende onderzoekdesigns differentiëren tussen, bijvoorbeeld, gewenste en ongewenste effectpatronen.
 - *Value of information analysis* is gebaseerd op probabilistische sensitiviteitsanalyse en kwantificeert de waarde van verder onderzoek. Het helpt onder andere om te bepalen voor welke parameters het nuttig en nodig is om extra onderzoek uit te voeren.
-

Toepassing van MTA in biomedische productontwikkeling

Dit hoofdstuk beschrijft per ontwikkelfase wat de belangrijkste vragen zijn waarop MTA mogelijk een antwoord kan geven, welke specifieke MTA-technieken in die fase meer of minder van toepassing zijn en waarom, en welke actoren bij de beslissingen betrokken zijn.

3.1 Programma-investeringen voor fundamenteel onderzoek

Welk instrument past bij welke vraag?

Bij de beslissing om te investeren in fundamenteel onderzoek gaat het primair om de vraag welke gezondheidsproblemen de kennis uit voorgesteld fundamenteel onderzoek mogelijk gaat helpen oplossen. Specifieke vragen hierbij zijn onder andere: om welk(e) biomedisch mechanisme(n) gaat het en voor welke patiëntengroepen is dit mogelijk van belang? Wat is de (verwachte) incidentie, prevalentie en ziektelast van die aandoeningen? Gaat het bijvoorbeeld om grote groepen mensen of misschien een kleine groep met een zeldzame aandoening? Wat zijn de maatschappelijke kosten van die aandoeningen? Wat zijn mogelijke concrete toepassingen van nieuwe biomedische technologie voor deze patiëntengroepen, en op welke termijn valt dan eventueel resultaat te verwachten?

Antwoorden op deze vragen kunnen inzicht geven in de gezondheids- en economische winst die er mogelijk te behalen is, ofwel wat de maximaal haalbare

oplossing is. Met behulp van *health impact assessment* kan hiervan een eerste inschatting gemaakt worden.^{15,16}

Een andere vraag is welke wetenschappelijke en/of economische opbrengsten van het onderzoeksprogramma er kunnen zijn. Bij wetenschappelijke opbrengsten gaat het dan om de vraag hoe kennis zich verspreidt via de wetenschappelijke kanalen zoals publicaties, congressen en (vervolg)subsidies tot concrete toepassingen. Het *payback from research*-model biedt hiervoor handvatten. Dit model is onder meer gebaseerd op historische reeksen en *past performance analyses*.¹⁷

Een vraag van bredere maatschappelijke aard is in welke mate een bepaald onderzoeksprogramma economische groei en werkgelegenheid kan opleveren door gericht beleid ten aanzien van intellectueel eigendom en wetenschappelijke kennis. Deze vraag is met de meeste MTA-methoden slechts beperkt te beantwoorden, aangezien deze methoden primair focussen op kosten en baten vanuit het perspectief van de gezondheidszorg. De bijdrage van onderzoeksprogramma's aan economische ontwikkeling is echter ook een belangrijk criterium waarop besluitvorming plaatsvindt. Methoden waarmee dit type criteria kunnen worden meegewogen bij investeringsbeslissingen zijn bijvoorbeeld de *analytic hierarchy process*-benadering en strategische *business case*-analyse. AHP helpt om alle relevante criteria voor het nemen van een investeringsbeslissing in beeld te brengen en te prioriteren. Dan gaat het bijvoorbeeld om de verwachte opbrengsten op gezondheids-, economisch en maatschappelijk gebied. Op deze factoren kunnen de voorgestelde onderzoeksprogramma vervolgens gescoord worden. Kritische evaluatie van strategische *business cases* is geschikt om verschillende relevante aspecten van onderzoeksprogramma's systematisch met elkaar te vergelijken en inzicht te krijgen in de succes- en faalfactoren. Na toekenning van financiering kan de voortgang van de programma's worden gemonitord aan de hand van de beloftes die in de *business cases* zijn vastgelegd.

Bepalen van de *return on investment*

Een specifieke vraag in het werk van de commissie betrof het analyseren van mogelijkheden om de *return on investment* van overheidsfinanciering in biomedische productontwikkeling te bepalen. Concreet gaat het dan om zowel de maatschappelijke, de economische als de gezondheidswinst. Behoudens enkele vergelijkingen tussen landen op macroniveau blijkt dat dit op programmaniveau erg lastig is te realiseren, omdat er doorgaans te weinig of te beperkte informatie over de potentiële maatschappelijke impact van deze programma's is. Recentelijk heeft het *Evaluation of Research in Context* (ERiC) project daarom een hand-

reiking uitgebracht, waarin de ervaringen zijn verwerkt van ERiC-pilotstudies aan de faculteiten Bouwkunde (TU Delft), Rechtsgeleerdheid (Vrije Universiteit en andere universiteiten) en Electrical Engineering (Technische Universiteit Eindhoven) en bij Werktuigbouwkunde (Universiteit Twente). Daarnaast zijn ervaringen van evaluaties van een aantal lectoraten aan de Hogeschool Utrecht en van het Sociaal Cultureel Planbureau verwerkt om betere informatie over de maatschappelijk waarde van onderzoeksprogramma's te generen.¹⁸

Voorbeelden van de toepassing van vroege MTA bij de investeringsbeslissing

Rutten e.a. beschrijven een voorbeeld van *health impact assessment* voor valorisatie van *genomics*onderzoek.¹⁹ Potentiële *genomics*-innovaties voor door de WHO geprioriteerde aandoeningen (hartfalen, degeneratieve neurologische aandoeningen en aandoeningen van het bewegingsapparaat) werden geïdentificeerd en geclassificeerd naar drie niveaus: preventie, detectie en risicostratificatie, en behandeling. Vervolgens werd beschreven hoe de maatschappelijke opbrengst van investeringen in *genomics*onderzoek te berekenen is op basis van bijvoorbeeld scenario's voor:

- 1 genkarakteristieken, bijvoorbeeld: hoe vaak komt het gen voor in de genoemde patiëntenpopulaties?
- 2 testkarakteristieken: sensitiviteit, specificiteit en dergelijke
- 3 ziektekarakteristieken: wat zijn de huidige en toekomstige mortaliteit, morbiditeit en kosten?
- 4 karakteristieken van de behandeling: effectiviteit van de huidige behandeling en ruimte voor verbetering hierin door gentechnologie.

Belangrijk aandachtspunt is dat uitvoering van dergelijke valorisatieanalyses alleen mogelijk is voor specifieke aandoeningen en interventies gerelateerd aan bepaalde genensets. De plausibiliteit van de gekozen scenario's (en dus de input in het model) is hierbij van cruciaal belang.

Het *payback from research*-model is wel breder toepasbaar. Zo is met dit model aangetoond dat de maatschappelijke opbrengst van het wetenschappelijke onderzoek naar hartfalen en depressie iets meer dan negen respectievelijk zeven procent zou bedragen. Dit betekent dat elke euro die aan hartfalen of depressie onderzoek wordt besteed respectievelijk negen of zeven cent rendement oplevert. Deze schattingen zijn uiteraard aan verschillende aannames onderhevig en daarom onzeker. Bovendien zijn deze berekeningen gebaseerd op retrospectieve

bibliometrische analyse en beschrijving van het proces van fundamenteel onderzoek naar translationeel onderzoek en toepassing in de klinische praktijk. Feitelijk is deze methode dus gebaseerd op de behaalde resultaten (*past performance*) van een bepaald onderzoeksveld. Hantering van dit model voor investeringsbeslissingen leidt dus tot bevoordeling van bewezen kwaliteit (*backing the winners*). Dit komt overeen met wat het CPB doet in zijn aanbevelingen voor selectieve continuering van FES-projecten die goede (tussentijdse) resultaten

Tabel 2 MTA-methoden bij besluitvorming in fase 1.

Fase 1:		Welke vragen?					Welke actoren?	
Investeren in fundamenteel onderzoek?		Welke gezondheidszorgproblemen gaat kennis uit voorgesteld fundamenteel onderzoek, naar aard en werking van biomedische mechanismen, mogelijk oplossen? • Voor wie: doelgroep? En hoe: biomedisch en/of technisch gezien? • Mogelijke opbrengsten vanuit wetenschappelijk, volksgezondheids- maatschappelijk perspectief? • Kritische succes en faalfactoren? • Op welke termijn kan eventueel resultaat worden verwacht? • Wat zijn mogelijk concrete toepassingen van de te onderzoeken biomedische mechanismen?					Industriële en academische onderzoeksteams; overheid.	
<i>In welke mate zijn de (vroege) MTA-methoden ondersteunend bij het beantwoorden van een of meer van de hierboven genoemde vragen? (Ja: '++' of '+' ; Nee: '-')</i>								
Strategische business case en 'counter case'	Health impact assessment	Payback from research analysis	Multicriteria decision analysis	Real options analysis	Horizon scanning	Clinical trial simulation	Gezondheids-economische evaluatie (incl. scenario en/of probabilistische analyse)	Value of information analysis
Ja (++)	Ja (++)	Ja (++)	Ja (+)	Nee (-)	Nee (-)	Nee(-)	Nee (-)	Nee (-)
Mits gebaseerd op plausibele business case en kritische counter case.	Inschatting van verwachte opbrengsten voor volksgezondheid, specifieke patiëntengroepen en, maatschappij (bijvoorbeeld: ziekteverzuim), alsook op welke termijn deze te verwachten zijn.	Inschatting van wetenschappelijke opbrengsten en analyse van het proces van fundamenteel onderzoek tot toepassing, inclusief de verschillende dimensies waarop opbrengsten voordoan. Gebaseerd op historische reeksen en <i>past performance</i> .	Ondersteunt: 1) de identificatie van de belangrijkste criteria voor het nemen van een al dan niet investeringsbeslissing en 2) de prioritering van concurrerende voorstellen op basis van die criteria, waaronder bijvoorbeeld de diverse verwachte opbrengsten, de resultaatstermijn en kritische succes- en faalfactoren.	Veronderstelt een concreet object waar op enig moment in geïnvesteed kan worden	Veronderstelt een concrete of toepassingsgebied in een klinisch stadium.	Veronderstelt een concrete toepassing versus een specifiek alternatief die onderling vergeleken moeten worden in een bepaalde doelgroep.	Veronderstelt een of meer concrete toepassingsgebieden en inzicht in plausibele <i>dataranges</i> hierbinnen om scenario's en kansverdelingen te informeren en door te rekenen.	Veronderstelt een concrete toepassing versus een specifiek alternatief en inzicht in plausibele <i>dataranges</i> kansverdelingen rondom parameters.

laten zien. Er zijn echter ook kritische geluiden te horen over deze methode, namelijk dat het nieuwe partijen die mogelijk innovatiever zijn, zou uitsluiten en dat de instituten waar de bewezen sterktes zitten op hun lauweren zouden gaan rusten. Stimuleren en ondersteunen van juist die nieuwe partijen (*backing the challengers*) zou volgens Boone en Van Dam effectiever zijn.²⁰

Desalniettemin is *payback from research* ook in Nederland toegepast door ZonMw om de impact van hun *health technology assessment* (HTA) programma te meten. Volgens Oortwijn e.a. is het nog te vroeg om te concluderen of het HTA-programma van ZonMw daadwerkelijk heeft geleid tot veranderingen in beleid en praktijk van de zorg.²¹ Desondanks levert het *payback*-model wel belangrijke informatie over de wetenschappelijke impact van het door ZonMw gefinancierde HTA-onderzoek. Dit heeft tussen 2001 en 2003 meer dan 100 wetenschappelijke publicaties, 25 doctoraten, citaties in zes *evidence based* richtlijnen en elf nieuwe implementatieprojecten opgeleverd. Verder levert het toepassen van de *payback*-methode belangrijke inzichten in de verschillende maatschappelijke domeinen waarop biomedisch onderzoek impact kan hebben en in het proces waarlangs onderzoek zich vertaalt naar effectieve en doelmatige toepassingen in de praktijk.

Voorbeelden van *business cases* voor biomedische innovaties zijn er te over; het is op zich ook niet nieuw dat aanvragers van financiering een strategische *business case* ontwikkelen. De moeilijkheid zit hem hier vooral in het kritisch toetsen van de case die de aanvragers, als pleitbezorgers van hun voorstel, hebben gemaakt. De *analytic hierarchy process*-methode kan helpen om te bepalen wat de belangrijkste criteria zijn waaraan een *business case* moet voldoen en daarvoor een weegfactor te bepalen. Dit maakt de beoordeling van de *cases* meer systematisch en transparant. Een voorbeeld van toepassing van de AHP-methode bij investeringsbeslissingen op programmaniveau wordt beschreven in Cho e.a.²² Een manier om te voorkomen dat de *business case* overmatig optimistische beloftes bevat, is door financiële consequenties te verbinden aan het behalen van de beloofde mijlpalen en resultaten. ZonMw doet hiermee momenteel ervaring op in het programma *Translatieel genterapeutisch onderzoek*. Een andere mogelijkheid is om aanvragers niet alleen een *business case* vóór een bepaald onderzoeksprogramma of project te laten opstellen, maar hen (of de concurrentie) ook te vragen om een *case* te ontwikkelen die bepleit waarom het programma of project juist géén kansrijke investering is. Deze benadering heeft enige overeenkomst met het concept *countervailing power* van de Amerikaanse econoom John Kenneth Galbraith.²³ De acceptatie en haalbaarheid ervan in de praktijk is vooralsnog onbekend.

Actoren betrokken bij de investeringsbeslissing

De actoren die betrokken zijn bij de beslissing om al dan niet te investeren in fundamenteel onderzoek zijn academische en industriële onderzoeksteams en de overheid. Een voorbeeld hiervan is de besteding van gelden uit het FES aan *life sciences*-onderzoek. Als financier van fundamenteel onderzoek kan de overheid er bijvoorbeeld voor kiezen om van onderzoeksvoorstellen die bij het FES worden ingediend naast de legitimiteit en subsidiariteit, de effectiviteit en efficiëntie, ook expliciet de *health impact* of de *payback from research* te (laten) analyseren.

3.2 Doorontwikkelen of niet?

Vragen en onzekerheden

Moet een biomedisch mechanisme doorontwikkeld worden tot een product dat kan worden getest in klinisch onderzoek? Daarbij gaat het om de vraag welke fysiologische mechanismen of biomedische toepassingen de grootste kans hebben op succesvolle (door)ontwikkeling tot respectievelijk *proof of principle* of een concreet biomedisch product, én ook een positieve verwachte netto-opbrengst hebben vanuit gezondheids-, maatschappelijk en commercieel perspectief. Specifieke vragen hierbij zijn onder andere: Naar welk type toepassingen van biomedische technologie bestaat de grootste vraag vanuit gezondheidszorgperspectief? Welke kenmerken dienen de specifieke technologieën te hebben (functie en vorm) om zo goed mogelijk aan te sluiten bij de verwachtingen en wensen van gebruikers? Wat zijn verwachte ethische, sociale of juridische consequenties van de nieuwe biomedische technologie en is dit een kans of juist een bedreiging voor de technologie? En ten slotte, wat zijn de verwachte opbrengsten van de concurrerende technologieën in een ontwikkelportfolio, vanuit gezondheids-, maatschappelijk en commercieel perspectief?

Beslissingen over investeren in translationeel onderzoek, in figuur 1 aangegeven als het aantonen van een *proof of principle* en ontwikkelen van een prototype biomedisch product, worden gekenmerkt door verschillende soorten onzekerheid. Ten eerste is er onzekerheid *of* er doorontwikkeld moet worden. Vervolgens bestaat er onzekerheid over *welke toepassing* van de technologie het meeste oplevert, en voor wie. Verder kan er onzekerheid zijn over *welk product-design* het meest geschikt is voor een optimale inzet van de technologie in een bepaalde doelgroep en setting. Een voorbeeld van een *proof of principle* is stimuleren van de grijpfunctie bij patiënten met een dwarslaesie door middel van elektrische stimulatie. Dit principe wordt vervolgens gebruikt in een neuroprothese,

het feitelijke product. Omdat de onderliggende principes van veel biomedische technologieën vrij algemeen van aard zijn (zoals de elektrische stimulering) en het resultaat ervan dus vaak een generieke platformtechnologie is, is de keuze om een bepaald principe tot *specifiek* product door te ontwikkelen een heel onzekere.

Vergelijken van kosten en effecten van alternatieven: scenarioanalyse

Bij de vragen of er doorontwikkeld moet worden en, zo ja, voor welke toepassing(en) of aandoeningen de technologie het meest kansrijk en waardevol is, kan een gezondheidseconomisch model diensten bewijzen. Zo'n model geeft een schatting van de verwachte kosten en effecten van een specifieke technologie in vergelijking met een alternatief. Verschillende soorten sensitiviteitsanalyses kunnen helpen om inzicht te krijgen in de robuustheid van de modeluitkomsten. Met scenarioanalyses kunnen bijvoorbeeld de effecten en kosten van een investering, bij verschillende aannamen, kwantitatief worden doorgerekend. Dit geeft met name inzicht in de bandbreedte van de te verwachten resultaten bij verschillende plausibele scenario's, maar bijvoorbeeld ook bij *best of worst case* scenario's. Het voordeel van scenarioanalyses is dat er geen aannames nodig zijn over de kansverdelingen rondom modelparameters en andere statistische onzekerheden waarin in een vroeg stadium mogelijk nog weinig inzicht bestaat. Bestaat dergelijk inzicht wel, bijvoorbeeld uit ander onderzoek waarin dezelfde of vergelijkbare parameters werden gebruikt, dan kan probabilistische gevoeligheidsanalyse de mate van beslisonzekerheid over wel of niet doorontwikkelen van een technologie kwantificeren. Deze analyse geeft ook aan welke modelparameters de beslisonzekerheid veroorzaken. Voor zover deze parameters aspecten van de technologie reflecteren, zou verdere *research and development* zich in latere stadia bij voorkeur op die aspecten van de technologie moeten richten, vanuit het oogpunt van onzekerheidsreductie.

Scenarioanalyse: twee voorbeelden

Een klassiek voorbeeld van vroege economische evaluatie op basis van scenarioanalyses is de Amerikaanse modelstudie van Kupperman e.a. naar de kosteneffectiviteit van automatische implanteerbare defibrillatoren.²⁴ Deze analyse liet zien dat de ogenschijnlijk dure, en destijds nieuwe technologie in het slechtste scenario een kleine 20 000 Amerikaanse dollars per gewonnen levensjaar zou kosten. Dat was een koopje, vergeleken met de destijds bekende kosteneffectiviteit van bijvoorbeeld coronaire bypass operaties (44 200 dollar) of tuberculose testen in scholen (53 100 dollar). Zo'n vijftien jaar later stelden Buxton e.a. de

initiële schattingen van kosteneffectiviteit van Kupperman bij naar zo'n 35 000 tot 140 000 Britse ponden per gewonnen levensjaar van goede kwaliteit (QALY).²⁵ Het veronderstelde positieve effect op overleving werd in latere en grootschalige onderzoeken namelijk wel bevestigd, maar nieuw was het inzicht dat mensen met een defibrillator na implantatie relatief vaak opnieuw in het ziekenhuis moesten worden opgenomen. Dit beïnvloedt zowel de kwaliteit van leven als de kosten negatief en leidt daarom tot minder gunstige kosteneffectiviteitsratio's dan oorspronkelijk werd geschat. Desalniettemin bleken defibrillatoren voor specifieke groepen patiënten wel de geldende kosteneffectiviteitsdrempel van 30 000 Britse ponden per QALY te benaderen. Het verschil in schattingen reflecteert hier overigens niet alleen de te optimistische schattingen in het originele model, maar onder andere ook de verbetering in analysemethoden en modeleringstechnieken, waardoor in 2006 betere langetermijnschattingen konden worden gemaakt. Daarbij is uiteraard over de jaren heen ook de gebruikelijke zorg verbeterd voor patiënten die eventueel in aanmerking komen voor een defibrillator.

Naast inzicht in de veronderstelde bandbreedte van kosteneffectiviteit onder verschillende scenario's is inzicht in de onzekerheid van die schattingen dus gewenst. Een voorbeeld van toepassing van probabilistische modellering in vroege stadia van technologieontwikkeling is beschreven door Vallejo-Torres e.a., onder andere voor innovatieve behandeling van hallux valgus (afwijkende stand van de grote teen).^{10,13} De resultaten lieten zien dat de onzekerheid over de kosteneffectiviteit van de technologie afnam naarmate er meer data beschikbaar kwamen, in elk geval zolang deze nieuwe data de eerdere bevindingen bevestigden. Vervolgens liet een nieuwe studie zien dat de verwachte impact op kwaliteit van leven minder groot was dan op basis van eerdere studies verwacht, en vooral een veel grotere standaarddeviatie had. Daardoor nam de onderzekerheid rondom de kosteneffectiviteit toe en de geschatte incrementele kosteneffectiviteitsratio ook. Het product bleef met 250 Britse ponden per QALY wel ver onder de kosteneffectiviteitsdrempel van circa 20 à 30 000 pond per QALY en werd een succes in de markt. Dit voorbeeld staat niet op zichzelf. Ook Fenwick e.a. deden een dergelijke constatering.¹¹ Een te optimistische inschatting van verwachte effectiviteit is een veelvoorkomend verschijnsel binnen Bayesiaanse benaderingen en leidt tot de schijnbare paradox dat meer informatie meer onzekerheid genereert.²⁶ Belangrijkste oorzaak hiervoor is dat aan de voorafkansen (*prior beliefs*) vaak een te smalle (subjectieve) verdeling wordt toegekend en de kans op onverwachte uitkomsten (*probability of surprise*) wordt onderschat. Hierop kan geanticipeerd worden door de subjectieve distributies te corrigeren met een zogenoemde *surprise index*, zoals beschreven door Hammitt.^{26,27}

Beide voorbeelden laten zien dat met name de initiële schattingen over effectiviteit en potentiële winst op gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, vaak te hoog zijn. Beter onderzoek naar deze onzekerheid tijdens het ontwikkelproces van nieuwe biomedische technologie is dus van groot belang. Bij gebruik van economische evaluatie om de prijs van een nieuw medicijn of biomedisch product (mede) te bepalen moet er rekening mee gehouden worden dat dit meer kunde dan wetenschap is. Wordt de prijs gebaseerd op een kosteneffectiviteits- of kostenutiliteitsanalyse, dan veronderstelt dat namelijk dat de koper een puur rationele beslisser is en dat deze de geschatte incrementele kosten en effecten volledig zal genieten. Dit is een vrij naïeve veronderstelling. Verder moet er in het geval van farmaceutische middelen rekening gehouden worden met een sterke prijsdynamiek, bijvoorbeeld na het verlopen van het patent. Voor medische hulpmiddelen geldt dit veel minder, omdat deze doorgaans op meerdere patenten en octrooien zijn gebaseerd en het aantal aanbieders hier meestal kleiner is.

Verminderen van onzekerheden tijdens het ontwikkelproces:
real options analyse

Real options analyse biedt, net als de probabilistische of scenarioanalyse, de mogelijkheid om te schatten wat de verwachte waarde (mogelijk kosteneffectiviteit) van technologie is.²⁸ Met *real options* kan echter expliciet worden meegenomen dat een deel van de onzekerheid over kosteneffectiviteit in deze vroege fase wordt veroorzaakt door onzekerheden rondom bijvoorbeeld ontwerp en prestaties van de technologie én dat deze mogelijk worden opgelost tijdens de verdere ontwikkeling van en onderzoek naar de technologie. Er wordt dus een onderscheid gemaakt tussen onzekerheid tijdens het ontwikkelingsproces (*developmental uncertainty*) en onzekerheid over de marktontwikkeling (*post-market uncertainty*).²⁹ Op basis hiervan kan met *real options* worden berekend wat de verwachte waarde van de technologie is als er *op dat moment* een definitieve beslissing tot doorontwikkeling en vermarkting wordt genomen, en wat de waarde van technologie kan zijn als deze beslissing wordt *uitgesteld* tot (een deel van) de onzekerheid over het ontwikkelingsproces is opgelost. Met name als de onzekerheden rond het ontwikkelingsproces groot zijn, geeft het uitstellen van een definitieve beslissing de ontwikkelaar de ruimte om de technologie naar aanleiding van verder onderzoek te verbeteren, en de investeerder de mogelijkheid om de ontwikkeling te stoppen wanneer blijkt dat de verwachte opbrengst toch niet gehaald kan worden. Girling e.a. beschrijven een voorbeeld van toepassing van *real options* analyse op een nieuwe regeneratieve technologie voor mensen met een blaascarcinoom.²⁹ De belangrijkste bevinding hieruit is dat het apart

Tabel 3 MTA-methoden bij besluitvorming in fase 2.

Fase 2: Welke vragen?		Welke actoren tot proof of principle en concrete technologie én hebben een positieve verwachte netto opbrengst vanuit gezondheids-, maatschappelijk en commercieel perspectief?						
<ul style="list-style-type: none"> • Naar wat voor toepassingen en concrete technologieën bestaat de grootste vraag, vanuit gezondheidszorg- en maatschappelijk perspectief? • Kansen en bedreigingen voor het succesvol (door)ontwikkelen van bepaalde biomedische mechanismen tot <i>proof of principle</i> en concrete technologie? • Welke kenmerken dienen de technologieën te hebben (functies, vorm) teneinde zo goed mogelijk aan te sluiten bij de wensen en verwachtingen van (toekomstige) gebruikers? • Verwachte ethische, juridische en sociale consequenties van de beoogde technologieën? Kans of bedreiging voor het beoogde succes van de technologie? • Welke eisen stelt toepassing van de technologie aan de omgeving en gebruiker? • Verwachte opbrengsten van de beoogde en van concurrerende technologieën in de ontwikkelportfolio, vanuit gezondheids-, maatschappelijk en commercieel perspectief? En op welke termijn zijn de verschillende opbrengsten te verwachten? • Kans op succesvolle marktpenetratie en adoptie van de beoogde technologie ten opzichte van concurrerende technologieën in de ontwikkelportfolio? 		Industriële en academische onderzoeksteams; <i>health outcomes</i> - en marketinganalisten; overheid; toekomstige gebruikers van technologie.						
In welke mate zijn de (vroege) MTA-methoden ondersteunend bij het beantwoorden van een of meerdere van de hierboven genoemde vragen? (Ja: ‘++’ of ‘+’; Nee: ‘-’)								
Strategische business case en ‘counter case’	Health impact assessment	Payback from research analysis	Multicriteria decision analysis	Realoptions analysis	Horizon scanning	Clinical trial simulation	Gezondheids-economische evaluatie (incl. scenario- en/of probabilistische sensitiviteitsanalyse (PSA))	Value of information analysis
Ja (+)	Ja (+)	Nee (-)	Ja (++)	Ja (++)	Nee (-)	Nee (-)	Ja (+)	Nee (-)
Mits gebaseerd op plausible <i>business case</i> en kritische <i>counter case</i> .	Inschatting van verwachte opbrengsten voor volksgezondheid, specifieke patiëntengroepen en, maatschappij (bijvoorbeeld ziekteverzuim), alsook op welke termijn deze te verwachten zijn.	Geeft indicatie van <i>payback</i> van bijvoorbeeld onderzoek als geheel, gebaseerd op <i>past performance</i> en historische reeksen; niet zozeer van specifieke technologieën.	Ondersteunt: 1) de identificatie van de belangrijkste technische kenmerken en daarbij passende vorm en functie van een nieuwe technologie ontwerpen op basis van technische criteria.	Inschatting van de verwachte netto-opbrengst van een directe of uitgestelde beslissing over investering in een bepaalde technologie.	Signaleert opkomende technologieën door twee of vanaf het klinische stadium.	Veronderstelt een klinische trial die meer specifieke technologieën vergelijkt in een bepaalde patiëntengroep.	Modelmatige inschatting van de verwachte incrementele netto-opbrengst van een technologie versus een of meer alternatieve scenario's voor (door)ontwikkeling door te rekenen. PSA geeft inzicht in onzekerheid rondom beslissing wel/niet doorontwikkelen en geeft aan welke modelparameters hierop de meeste impact hebben.	Veronderstelt een bepaald klinisch (vervolg)onderzoek naar (specifieke parameters van) een bepaalde technologie in een duidelijk omschreven patiëntpopulatie.

beoordelen van de onzekerheden in het ontwikkelingsproces en de mate waarin deze op te lossen zijn tijdens verdere *research and development*, ertoe kan leiden dat de verwachte opbrengst van de technologie toch hoger kan zijn dan men op dat moment op basis van de totale beslisonzekerheid zou denken.

Aansluiten bij gebruikers: *multicriteria decision analyse*

De vorige paragraaf laat zien dat vermindering van onzekerheden in het ontwikkelingsproces een belangrijke waardeverhogende factor kan zijn in de ontwikkeling van biomedische technologie. Hiervoor is kennis nodig over welke aspecten van de technologie het belangrijkste zijn voor de beoogde gebruikers. Is dat bijvoorbeeld de klinische effectiviteit, de gebruiksvriendelijkheid, de impact op algemeen dagelijks functioneren, de prijs? Welke functie en vorm van de technologie het beste aansluit bij de verwachtingen en voorkeuren van de uiteindelijke gebruikers, kan onderzocht worden met *multicriteria decision analysis*,³⁰ zoals bijvoorbeeld het *analytic hierarchy process (AHP)*³¹ en *conjoint analysis*.^{32,33}

Een voorbeeld van de toepassing van AHP voor elektrische stimulatie van de bovenarm bij patiënten met verlamming van de ledematen is beschreven door Hummel e.a.³⁰ In deze studie vergeleken zowel patiënten als revalidatieteam de elektrische stimulatie op een aantal factoren met de conventionele reconstructieve operatie. Een van de belangrijkste bevindingen van deze studie was dat de functionele verbetering met elektrische stimulatie groter werd geacht dan na reconstructieve operatie, maar dat met inachtneming van de andere factoren zoals mogelijke risico's en zwaarte van de behandeling, de reconstructieve operatie toch de voorkeur had van zowel patiënt als zorgprofessionals. Patiënten bleken verder de zwaarte van de behandeling veel belangrijker te vinden dan zorgprofessionals dachten en de mate van functionele verbetering juist minder belangrijk. Een vergelijkbare bevinding is gedaan door Snoek e.a., op basis van een *conjoint analysis* in een vergelijkbare patiëntengroep.³⁴ Ook uit deze studie bleek dat patiënten de opnameduur voor revalidatie na de ingreep (operatie plus elektrische stimulatie of alleen operatie) van groter belang vonden dan de mate van functionele verbetering.

Dergelijke inzichten in de relatieve waarde van verschillende aspecten van nieuwe technologieën zou mogelijk de eerder genoemde overschatting van de toegevoegde waarde en impact op kwaliteit van leven hebben kunnen voorkomen. Vroege MTA in dit stadium geeft dus belangrijke aanwijzingen voor beslissingen over de uiteindelijke functie en vorm van de technologie. Dat komt de waarde van de technologie voor zowel gebruiker als ontwikkelaar ten goede.

Actoren betrokken bij de beslissingen tijdens productontwikkeling

De actoren die primair betrokken zijn bij de beslissingen in de fase van productontwikkeling zijn onder meer *research and development* teams in de industrie, universiteiten of semioverheid zoals TNO, en de overheid als financier van een programma of project. Of de actoren de relevante MTA-methoden zelf toepassen hangt onder andere af van de aanwezige expertise binnen de organisatie. Men kan echter ook besluiten dergelijke analyses door derde (onafhankelijke) partijen te laten uitvoeren, bijvoorbeeld door gespecialiseerde universitaire groepen of onderzoeks- en adviesbureaus. Bij de vraag welk specifiek ontwerp van een nieuwe technologie het meest geschikt is, is interactie met de beoogde gebruikers van de technologie vereist. Dit kan bijvoorbeeld in de vorm van focusgroepen of het consulteren van experts, afhankelijk van de technologie en de doelgroep (bijvoorbeeld zorgverleners of patiënten).

3.3 Investeren in patiëntgebonden onderzoek?

De volgende keuze betreft de investering in patiëntgebonden onderzoek, in de vorm van fase 1, 2 en 3-trials, waarin veiligheid, effectiviteit en uiteindelijk doelmatigheid van het product worden onderzocht. Een belangrijke vraag in deze fase is wat de kans is dat de trials positieve resultaten zullen opleveren ten aanzien van veiligheid, effectiviteit en doelmatigheid van de technologie, zoals nodig is voor toelating op de markt. Daarmee samen hangt de vraag wat de kosten van de trials zijn in verhouding tot de verwachte opbrengsten van de technologie na markttoelating. En op welke termijn zijn eventuele gezondheidseffecten, maatschappelijke en commerciële opbrengsten te verwachten?

Deze vragen kunnen beantwoord worden met behulp van een gezondheids-economisch model,³⁵ waarbij scenarioanalyses inzicht geven in mogelijke uitkomsten onder verschillende aannames en probabilistische sensitiviteitsanalyse inzicht geven in de mate van beslisonzekerheid hieromtrent. *Real options* analyse kan ook in dit stadium inzicht bieden in de onzekerheden tijdens het ontwikkelingsproces en de verwachte marktopbrengsten van gefaseerd patiëntonderzoek.²⁸ Om zo veel mogelijk onzekerheden rond de productkenmerken en prestaties te reduceren vóór een product (mogelijk) de markt op gaat, is het van belang de fase 1, 2 en 3-trials optimaal vorm te geven. Een MTA-methode die inzicht geeft in het meest efficiënte *trial design*, is *clinical trial simulation*.³⁶

Bepalen van efficiëntste trial design: *clinical trial simulation*

Een voorbeeld van de toepassing van *clinical trial simulation* is de planning van een *phase 2a dose-range trial* onder patiënten met de ziekte van Alzheimer.³⁷ De vraag was hoe verder te gaan met de studie en welke criteria te gebruiken voor een besluit om er al dan niet mee door te gaan. Door kennis over de progressie van de Alzheimer te combineren met preklinische en klinische informatie over de te onderzoeken medicatie, konden verschillende klinische trialscenario's gesimuleerd worden om daaruit de meest efficiënte fase 2-studie te identificeren. Op basis van de klinische trialsimulaties is één specifiek studiedesign gekozen. Zoals verwacht leidde deze studie tot de benodigde inzichten in de *dose-range* van het medicijn, waardoor kosten voor verdere fase 2-studies zijn bespaard.³⁷

Inschatten van de waarde van trialinformatie: *value of information* analyse

In deze fase is verder *value of information analysis* speciaal op zijn plaats om in te schatten wat, gegeven de uitkomst van bijvoorbeeld een fase 1-trial, de verwachte waarde is van informatie die kan worden verkregen uit fase 2 en 3-trials.³⁸⁻⁴⁰ Deze analyses geven ook aan welk trialdesign en welke omvang de verwachte waarde van verdere informatie maximeert. Een voorbeeld hiervan is beschreven door Stevenson e.a.⁴¹ Op basis van *value of information* analyse is geschat wat de kosteneffectiviteit zou zijn van een nieuwe gerandomiseerde trial naar de effectiviteit van het verlengen van bisphosphonaatbehandeling voor vrouwen met osteoporose. Uit de gesimuleerde resultaten bleek dat de verwachte waarde van verdere informatie hoger was dan de kosten van een nieuwe trial. Ook werd berekend dat de verwachte netto-opbrengst van een nieuwe trial bij een instroom van tweemaal honderdvijftig vrouwen positief zou zijn en optimaal wanneer er per studiearm twee- tot vijfduizend vrouwen zouden meedoen.⁴¹

Perspectief van de gebruiker: *multicriteria decision analysis*

Multicriteria decision analysis kan belangrijke informatie opleveren over het relatieve belang van verschillende aspecten van de technologie (zoals effectiviteit, veiligheid, gebruiksvriendelijkheid, impact op het zorgproces) vanuit het perspectief van de gebruiker. Met de uitkomsten van dergelijk onderzoek kan onder andere de adoptiesnelheid van de technologie worden geschat. Wanneer ook de kosten van een nieuwe technologie meegenomen worden in de *conjoint analysis* kan een schatting gemaakt worden van de bereidheid van toekomstige

Tabel 4 MTA-methoden bij besluitvorming in fase 3.

Fase 3: <i>Welke vragen?</i>		<i>Welke actoren?</i>						
<i>Investeren in patiënt-gebonden onderzoek?</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Wat is de kans dat trials positieve resultaten opleveren ten aanzien van veiligheid, effectiviteit en kosten van de technologie, zoals nodig voor markttoelating? • Verwachte opbrengsten van markttoelating, in verhouding tot de kosten van trials voor de ontwikkelaar? Verwachte omvang en termijn van <i>return on investment</i> in fase 1, 2 en 3-trials? • Wat is het optimale design van fase 1, 2 en 3-trials om valide en betrouwbare <i>evidence</i> te genereren? • Gegeven de uitkomst van een trial, wat is de verwachte waarde van verdere informatie uit vervolgt trials? • In welke mate komt de technologie tegemoet aan veiligheidseisen, en wensen en verwachtingen van (toekomstige) gebruikers? • Verwachte ethische, juridische en sociale consequenties van de beoogde technologieën? Kans of bedreiging voor het beoogde succes van de technologie? 	Industriële en academische onderzoeksteams; <i>health outcomes</i> -, strategische marketing- en markttoelatingsanalisten; overheid; patiënten (vertegenwoordigers) en toekomstige gebruikers van technologie.						
<i>In welke mate zijn de (vroeg) MTA-methoden ondersteunend bij het beantwoorden van een of meerdere van de hierboven genoemde vragen? (Ja: ‘++’ of ‘+’; Nee: ‘-’)</i>								
Strategische <i>business case</i> en ‘ <i>counter case</i> ’	<i>Health impact assessment</i>	<i>Pay-back from research analysis</i>	<i>Multicriteria decision analysis</i>	<i>Real options analysis</i>	<i>Horizon scanning</i>	<i>Clinical trial simulation</i>	Gezondheids-economische evaluatie (incl. scenario analyse en probabilistische sensitiviteitsanalyse (PSA))	<i>Value of information analysis</i>
Ja (+)	Ja (+)	Nee (-)	Ja (++)	Ja (++)	Ja (++)	Ja (++)	Ja (++)	Ja (+)
Inzicht geven in kansen en bedreigingen ten aanzien van behalen van acceptabele <i>return on investment</i> kans op succes in de markt van gezondheids-, maatschappelijk en commercieel perspectief.	Inschatting van verwachte opbrengsten voor volksgezondheid, specifieke patiënten groepen en, maatschappij (bijvoorbeeld ziekteverzuim), alsook op welke termijn deze te verwachten zijn.		Inzicht in relatieve belangrijkheid van verschillende aspecten van de technologie inclusief effectiviteit, veiligheid, gebruikersvriendelijkheid vanuit gebruikersperspectief. Schatten van adoptiesnelheid en <i>willingness to pay</i> van toekomstige gebruikers.	Inschatting van de verwachte netto-opbrengst van een directe of uitgestelde investering in fase 1, 2 en 3-trials.	Tijdige signalering van nieuwe technologieën en hun mogelijke impact op gezondheid, sociale en ethische factoren. Geeft beleidsmakers informatie om technologieën te prioriteren en topdown onderzoekprogramma’s uit te zetten. Geeft ontwikkelaars zicht op concurrerende technologieën.	Informeert door simulatieonderzoek over de meest efficiënte onderzoekssignals voor fase 1, 2 en 3-klinische trials.	Modelmatige inschatting van de verwachte incrementale netto opbrengst van een technologie versus een of meer alternatieven. Mogelijkheid om verschillende scenario’s voor bijvoorbeeld effectiviteit, veiligheid, prijs en adoptie door te rekenen. PSA schat beslistonzekerheid ten aanzien van wel/niet verder onderzoeken en geeft aan welke modelparameters in vervolgonderzoek het meest van belang zijn.	Geeft inzicht in de verwachte waarde van verder onderzoek naar kosteneffectiviteit voor de gezondheidszorg, maatschappij en/of ontwikkelaar, en zet dit af tegen de kosten van dit verder onderzoek. Identificeert voor welke (combinatie van parameters) verder onderzoek het meest waardevol is om zo efficiënt design van vervolgt trials te studeren.

gebruikers te betalen voor de technologie (*willingness to pay*).⁴² Een bekend voorbeeld hiervan is beschreven door Neumann e.a. (1994).⁴³ Dit betrof de vraag in hoeverre stellen bij onvruchtbaarheid bereid waren te betalen voor *in vitro* fertilisatie. Toch kleven aan deze methodologie nog grote uitdagingen; enkele daarvan zijn recentelijk beschreven door Grutters e.a.⁴⁴⁻⁴⁵

Nieuwe technologieën signaleren: *horizon scanning*

Horizon scanning kan in deze fase een ondersteunende rol spelen door opkomende technologieën tijdig te signaleren. Vervolgens kunnen beleidsmakers hierop anticiperen, bijvoorbeeld door prioritering aan te brengen en door top-down onderzoekprogramma's uit te zetten.⁴⁶⁻⁴⁷ Technologieontwikkelaars kunnen *horizon scanning* gebruiken om toekomstige potentieel concurrerende technologieën op te sporen, en hiermee rekening te houden in hun onderzoek en marktstrategie. Een voorbeeld van dergelijke vroege signalering is het advies van de Gezondheidsraad over protonenbestraling in Nederland.⁴⁸ De toepassing van protonenbestraling kan belangrijke voordelen opleveren ten opzichte van de gangbare bestralingstechnieken. Door de specifieke eigenschappen van protonen kunnen er bijvoorbeeld hogere lokale doses bereikt worden. Ook leidt het gebruik van protonenstraling mogelijk tot minder onomkeerbare stralingsschade. Dit kan de overlevingskansen en de kwaliteit van leven van patiënten verbeteren. In het advies wordt ook beschreven voor welke specifieke huidige en toekomstige indicaties protonenstraling 'bewezen' dan wel 'beloftevol' is en hoeveel patiënten per jaar baat zouden kunnen hebben bij deze nieuwe technologie. Ook beschrijft het advies het huidige en toekomstige aanbod van faciliteiten voor protonenbestraling in Nederland en Europa en onder welke voorwaarden invoering in Nederland succesvol zal zijn. Op basis van deze gegevens zou met de eerder beschreven methoden voor gezondheidseconomische analyse geschat kunnen worden wat de mogelijke kosteneffectiviteit van protonenbestraling onder verschillende scenario's is en welke factoren eventuele beslisonzekerheid hieromtrent veroorzaken. Met behulp van *analytic hierarchy process*, *conjoint analysis* of andere *multicriteria decision* analysetechnieken kan verder worden onderzocht welke aspecten van de bestraling zelf en van de setting waarin deze wordt gegeven het belangrijkste zijn voor de patiënt. Op die manier kan in geval van een besluit tot verdere implementatie maximale acceptatie van de technologie worden bereikt.

Actoren betrokken bij de beslissing tot investering in patiëntgebonden onderzoek

De actoren die primair betrokken zijn bij de beslissingen in de fase van patiëntgebonden onderzoek zijn *research and development* teams in de industrie, klinieken en universiteiten, en de overheid als financier van een programma of project. In fase 3-trials spelen verder medisch-ethische toetsingscommissies een belangrijke rol. Of de actoren de relevante MTA-methoden zelf toepassen, hangt in deze fase niet alleen af van de aanwezige expertise binnen de organisatie, maar juist ook van de expertise binnen het netwerk van de organisatie. Medisch-technische bedrijven die bijvoorbeeld nauwe contacten met universiteiten, academische ziekenhuizen of gespecialiseerde onderzoeks- en adviesbureaus hebben, kunnen een samenwerking aangaan op het gebied van vroege MTA. In elk geval is ook in dit stadium interactie met de beoogde gebruikers van de technologie een must. Met name voor medische apparatuur en hulpmiddelen is van groot belang om te achterhalen hoe een nieuw biomedisch product het beste aangeboden kan worden: in welke setting, met welke frequentie, onder welke randvoorwaarden (organisatie, financiering) et cetera. Dit omdat de effectiviteit van deze interventies veel sterker afhangt van de wijze waarop deze technologieën worden gebruikt dan bijvoorbeeld het geval is bij farmacotherapie.

3.4 Biomedische producten naar de markt en in het verzekeringspakket?

Bij de beslissing om een nieuwe biomedische technologie op de markt te brengen, staat de vraag centraal of de technologie voldoet aan de geldende eisen voor markttoelating. Daaronder vallen in elk geval de bewezen veiligheid en effectiviteit, en eventueel de doelmatigheid. Voor de ontwikkelaar is verder een belangrijk criterium wat de vraag zal zijn bij een bepaalde prijs. Van grote invloed op hierop is echter of de technologie vergoed gaat worden, via opname in het basispakket of door individuele verzekeraars. In Nederland vindt besluitvorming over opname in het basispakket plaats door het College voor Zorgverzekeringen, in andere landen gebeurt dit door vergelijkbare organen.

Bayesiaanse benadering in vroege MTA

Het wordt in toenemende mate aanbevolen om in *near-to-market trials* gebruik te maken van Bayesiaanse statistiek. Daarmee kan namelijk de informatie die in de eerdere ontwikkelstadia is verzameld meegerekend worden. Op dit punt

onderscheidt deze methode zich van de frequentistische statistiek, waarbij eerdere informatie alleen gebruikt wordt bij het ontwerpen van een trial, bijvoorbeeld voor berekeningen van het statistisch onderscheidingsvermogen. De Bayesiaanse benadering beschouwt de vooraf beschikbare informatie en de resultaten van de trial als een continue datastroom. Telkens wanneer er nieuwe gegevens beschikbaar komen, worden de conclusies over veiligheid, effectiviteit en eventueel doelmatigheid geactualiseerd. In farmaceutische trials is toepassing van Bayesiaanse statistiek al geruime tijd gebruikelijk. Voor doelmatigheidsonderzoek is het zelfs vereist, zoals blijkt uit onder andere de richtlijnen van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) voor farmaco-economisch onderzoek⁴⁹ en de *guidance on cost-effectiveness analysis* van *Food and Drug Administration* (FDA) en *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE). In aanvulling hierop heeft de FDA recentelijk een richtlijn voor het gebruik van Bayesiaanse statistiek in medische hulpmiddeltrials uitgebracht⁵⁰ en ook de nieuwe NICE-richtlijn voor *medical device assessment* beveelt een Bayesiaanse benadering aan.

De relevantie van een Bayesiaanse benadering voor vroege MTA is duidelijk. Het ligt dan ook voor de hand dit raamwerk niet alleen in dit stadium, maar vanaf het eerste ontwikkelstadium toe te passen.

Bepaling van de prijs

Vanuit het oogpunt van evaluatie markeert het stadium ‘markttoelating en mogelijke opname in verzekeringspakket’ de overgang van vroege MTA naar klassieke MTA. De benodigde beslissingen kunnen met de bekende methoden voor gezondheidseconomische en *real options* analyse worden ondersteund. Door hierin een commercieel perspectief te hanteren kunnen deze technieken informatie opleveren voor bepaling van de prijs voor een bepaalde afnemer (bijvoorbeeld een ziekenhuis of een patiënt). Overigens geldt dit laatste meer voor de prijsbepaling van geneesmiddelen dan die van medische apparatuur of hulpmiddelen, waarvan de prijs in grotere mate wordt bepaald door de productiekosten. *Multi-criteria decision analysis* (met name *conjoint analysis*) kan in dit stadium belangrijk inzicht geven in de bereidheid van toekomstige gebruikers om te betalen voor de technologie als geheel of voor bepaalde aspecten ervan. Een gezondheidseconomische analyse uit gezondheidszorg perspectief is echter aangewezen om op een beslissing over opname in het verzekeringspakket te anticiperen. Verder is *horizon scanning* in dit stadium voor alle actoren ondersteunend om op toekomstige ontwikkelingen te anticiperen.

Tabel 5 MTA-methoden bij besluitvorming in fase 4.

Fase 4: Welke vragen?		Welke actoren?						
<i>Technologie toelaten tot de markt en opnemen in het verzekeringspakket?</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Voldoet de technologie aan alle relevante eisen voor markttoelating (waaronder veiligheid, bewezen effectiviteit en eventueel doelmatigheid)? • Wat is de <i>willingness to pay</i> van beoogde gebruikers voor de technologie? • Wat is de verwachte adoptiesnelheid van de technologie door de beoogde gebruikers, gegeven de vraag naar en de kenmerken en prijs van de technologie? • Wat is de verwachte opbrengst voor de ontwikkelaar bij een bepaalde prijs? • Is de technologie bewezen noodzakelijk, effectief, doelmatig en uitvoerbaar? Komt zij in aanmerking voor opname in het verzekeringspakket? • Hoe groot is de beslisonzekerheid omtrent de kosteneffectiviteit van de technologie? Wat is de verwachte waarde van verder onderzoek alvorens de technologie in het verzekerde pakket op te nemen? • Wat zijn de andere verwachte gezondheids en maatschappelijke opbrengsten van de technologie? • Wat zijn mogelijke ethische, sociale of juridische bezwaren tegen opname in het verzekeringspakket? 	<ul style="list-style-type: none"> Industriële en academische onderzoeksteams; <i>health outcomes</i>-, strategische marketing- en markttoelatingsanalisten; overheid; European Medicines Agency of vergelijkbaar orgaan; CVZ; patiënten (vertegenwoordigers) en toekomstige gebruikers van technologie. 						
In welke mate zijn de (vroeg) MTA-methoden ondersteunend bij het beantwoorden van een of meerdere van de hierboven genoemde vragen? (Ja: ‘++’ of ‘+’; Nee: ‘-’)								
Strategische case en ‘counter case’	Health impact assessment	Pay-back research analysis	Multicriteria decision analysis	Real options analysis	Horizon scanning	Clinical trial simulation	Gezondheids-economische evaluatie (incl. scenario analyse en probabilistische sensitiviteitsanalyse (PSA))	Value of information analysis
Ja (+)	Ja (+)	Nee (-)	Ja (++)	Ja (++)	Ja (++)	Ja (+)	Ja (++)	Ja (++)
Inzicht geven in kansen en bedreigingen, opbrengsten en kosten van markttoelating van de technologie en eventueel opname in het verzekerde pakket, vanuit gezondheidszorg-, maatschappelijk en commercieel perspectief.	Inschattende verwachte opbrengsten voor volksgezondheid, specifieke patiëntengroepen, deels, maatschappij (bijvoorbeeld ziekteverzuim), alsook op welke termijn deze verwachten zijn.	Inzicht in relatieve belang van verschillende aspecten van de technologie inclusief veiligheid, gebruiksvriendelijkheid vanuit gebruikersperspectief. Schatten van adoptiesnelheid en <i>willingness to pay</i> van beoogde gebruikers.	Inzichten van de verwachte netto-opbrengst van een directe of uitgestelde beslissing over markttoelating of opname in het verzekeringspakket. Ook bruikbaar voor beslissingen over <i>coverage</i> met <i>evidence development</i>	Inschattende verwachte netto-opbrengst van een directe of uitgestelde beslissing over markttoelating of opname in het verzekeringspakket. Ook bruikbaar voor beslissingen over <i>coverage</i> met <i>evidence development</i>	Tijdige signalering van nieuwe technologieën en hun mogelijke impact op ondermeer gezondheid, sociale en ethische factoren. Geeft beleidsmakers informatie om technologieën te prioriteren en topdown onderzoek-programma’s uit te zetten. Geeft ontwikkelaars en degenen die over markttoelating en vergoeding beslissen zicht op (opkomende) concurrerende technologieën.	Informatie door simulatieonderzoek over de meest efficiënte designs voor verder (post-market) klinisch onderzoek	Modelmatige inschatting van de verwachte incrementele netto opbrengst van een technologie versus een of meer alternatieven. Mogelijkheid om verschillende scenario’s voor bijvoorbeeld effectiviteit, veiligheid, prijs en uptake door te rekenen. PSA schat beslisonzekerheid ten aanzien van wel/niet verder onderzoeken en geeft aan welke modelparameters in vervolgonderzoek het meest van belang zijn.	Geeft inzicht in de verwachte waarde van verder onderzoek, voor de gezondheidszorg, maatschappij, zoals <i>coverage with evidence development</i> en zet dit af tegen de kosten van dit verder onderzoek. Identificeert voor welke (combinatie van parameters) verder onderzoek het meest waardevol is om zo efficiënt design als te sturen.

Opname in het verzekeringspakket

Of een technologie wordt opgenomen in het verzekeringspakket hangt af van verschillende factoren, waarvan doelmatigheid er een is. Het CVZ vraagt doelmatigheid te analyseren door middel van (probabilistische) gezondheidseconomische evaluatie.⁴⁹ Ook wordt in dit stadium steeds vaker *value of information* analyse uitgevoerd om de verwachte waarde van verder onderzoek te bepalen. Hiervan bestaan inmiddels talloze voorbeelden, met name uit Groot-Brittannië. Tot dusver zijn deze schattingen echter niet empirisch gevalideerd. Wel is door Ramsey e.a. een retrospectieve studie gedaan waarin werd bekeken of het onderzoek naar een dure behandeling voor patiënten met longemfyseem, waartoe de *National Institutes of Health* in 2006 hadden besloten, op het moment van investering inderdaad een hogere verwachte waarde had dan de kosten van die trial. Dat bleek zo te zijn: de netto-opbrengst van de trial werd geschat op 600 miljard dollar.⁵¹

Value of information analyse is ook bruikbaar bij het besluit of een technologie met een onzekere maar mogelijk gunstige kosteneffectiviteitsratio tijdelijk wordt toegelaten tot het pakket. Voorwaarde voor tijdelijke toelating is dat er verder onderzoek wordt verricht om de beslissingsonzekerheid te verkleinen, een zogenaamde *coverage with evidence development*-constructie.⁵² Op basis van de resultaten van dit verdere onderzoek kan de aanvankelijke toelating worden omgezet in een definitieve toelating, maar ook in een definitieve afwijzing. De *Leidraad voor uitkomstenonderzoek* ten behoeve van de beoordeling van intramurale geneesmiddelen beschrijft hoe uitvoering gegeven kan worden aan de *coverage with evidence development*-constructie voor dure geneesmiddelen en geneesmiddelen voor zeldzame ziekten.⁴⁹ Deverka e.a. hebben de kansen en gevaren van deze constructie specifiek voor *pharmacogenomics* beschreven.⁵³ Zij concluderen dat *pharmacogenomics* mogelijk zeer kosteneffectief is vanwege de klinische opbrengsten, maar dat de relatieve effectiviteit en kosten ervan nog beter moeten worden onderzocht.⁵³ Tijdelijke toelating onder voorwaarde van verder onderzoek biedt hiervoor ruimte.

Critici zijn echter bang dat het concept zal leiden tot het uitstellen van deugdelijk MTA-onderzoek van vóór tot ná de tijdelijke markttoelating. Overigens is ook *real options* analyse in dit stadium prima toepasbaar. Momenteel wordt *real options* bij dit soort beslissingen nog weinig gebruikt in de gezondheidszorg.

Als een product eenmaal op de markt is gebracht, zijn producenten wettelijk verplicht *post marketing surveillance* uit te voeren, dat wil zeggen systematisch bij te houden welke ervaringen na de productie met de hulpmiddelen worden opgedaan. Waar nodig moeten hieruit verbetermaatregelen volgen en geïmple-

menteerd worden. Deze verbeteringen kunnen op alle fasen van de levenscyclus van het hulpmiddel betrekking hebben: van het ontwerp, de risicoanalyse, de productie tot en met de toepassing door en training van gebruikers. Uit onderzoek van de Inspectie voor de Gezondheidszorg en het RIVM blijkt echter dat slechts een klein deel van de producenten deze verplichting actief nakomt.⁵⁴

Actoren betrokken bij beslissingen over vermarkting en opname in verzekeringspakket

Betrokken actoren in deze fasen zijn aanbieders van biomedische technologie, waaronder biomedische industrie, technologiegebruikers (patiënten, zorgaanbieders of ondersteunende diensten), overheid, CVZ en individuele zorgverzekeraars. Of technologieaanbieders de genoemde analyses zelf uitvoeren, hangt ook in dit stadium in zekere mate af van hun expertise op dit gebied en de expertise binnen hun netwerk. Daarbij worden er in deze fasen expliciete eisen gesteld aan de objectiviteit en onafhankelijkheid van het MTA-onderzoek. Vaak worden daarom gespecialiseerde externe partijen gevraagd om de analyses uit te voeren, de waarderingsdossiers samen te stellen en eventueel de onderzoeksresultaten te publiceren in wetenschappelijke tijdschriften.

3.5 Overzicht: welke methode in welke fase van ontwikkeling?

Samenvattend geeft tabel 6 schematisch weer welke MTA-methoden in welk stadium zeer relevant (++) , relevant (+) of minder relevant (-) lijken. Dit laatste wil niet zeggen dat de MTA-methode in een bepaald stadium technisch gezien niet kan worden toegepast, maar dat er ofwel veel methodologische problemen aan kleven óf de methode weinig toevoegt ten opzichte van de andere relevante MTA-methoden. Op basis van (empirisch) vervolgonderzoek en ervaringen met vroege MTA in de praktijk kan deze indeling getest en verbeterd worden.

Welke methoden zouden passen bij een aantal bestaande programma's?

De meeste bestaande MTA-methoden zijn ontwikkeld om bepaalde technologieën te vergelijken met alternatieve technologieën, behandelingen of zorgstrategieën. Ondersteuning van programma-investeringen met MTA is dus niet vanzelfsprekend, maar met sommige methoden zeer wel mogelijk wanneer er specifieke doelgroepen en/of aandoeningen te onderscheiden zijn waarop de technologie van toepassing kan zijn.

Tabel 6 Schematische indeling van MTA-methoden naar biomedisch ontwikkelstadium.

MTA-methode	Investeren in fundamenteel onderzoek?	Ontwikkelen tot <i>proof of principle</i> en product?	Fase 1, 2, 3-trials?	Op de markt brengen en opnemen in verzekeringspakket?
<i>Payback from research analysis</i>	++			
<i>Strategic business case</i>	++	+	+	+
<i>Health impact assessment</i>	++	+	+	+
<i>Multicriteria decision analysis</i>	+	++	++	++
<i>Real options analysis</i>		++	++	++
Gezondheidseconomische evaluatie		+	++	++
<i>Horizon scanning</i>			++	++
<i>Clinical trial simulation</i>			++	+
<i>Value of information analysis</i>			++	++

Tabel 7 laat zien welke MTA-methoden het meest aansluiten bij bestaande programma- of projectfinancieringen voor fundamenteel, translationeel en toegepast onderzoek. Naast de meer top-down gestuurde programma's, zoals CTMM, kan vroege MTA ook een bijdrage leveren aan de beoordeling van innovaties zoals die worden ingediend bij het Zorginnovatieplatform. Dit geldt in het bijzonder waar het gaat om advisering over mogelijke opbrengsten van experimenten of opschalingsprojecten.

Tabel 7 Aansluiting MTA-methoden bij programma- en projectfinancieringen.

	Programmafinanciering	Projectfinanciering
Fundamenteel onderzoek	Bijv. NanoNed, ICT	-
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Health impact analysis</i> • <i>Payback from research</i> • <i>Strategic business case analysis</i> 	
Translationeel onderzoek	Bijv. CTMM	Bijv. ZonMw - translationeel
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Real options analysis</i> • Probabilistische economische evaluatie • <i>Multicriteria decision analysis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Multicriteria decision analysis</i> • Probabilistische economische evaluatie
Toegepast onderzoek	-	Bijv. Zorginnovatieplatform
		ZonMw – HTA/doelmatigheid <ul style="list-style-type: none"> • <i>Horizon scanning</i> • <i>Clinical trial simulation</i> • • <i>Multicriteria decision analysis</i> • Probabilistische economische evaluatie • <i>Value of information analysis</i>

Uitdagingen, conclusie, aanbevelingen

4.1 Knelpunten en uitdagingen in vroege MTA

De uitdagingen in vroege MTA zijn talrijk en variëren van methode tot methode. Deze paragraaf schetst de belangrijkste uitdagingen.

- 1 De vroege stadia van ontwikkeling van een nieuwe technologie worden doorgaans gekenmerkt door een gebrek aan harde data. Al is de beschikbaarheid van empirische data geen vereiste voor toepassing van de genoemde modeleringmethoden voor vroege MTA, er moeten wel verschillende aannames worden gedaan. Dit vereist een helder inzicht in de samenhang tussen de verschillende parameters en de implicaties van onderliggende modelalgoritmes. Verder veronderstelt de *value of information* methode bijvoorbeeld inzicht in de kansverdeling (tweede orde onzekerheid). Wanneer er geen (juist) inzicht in de kansverdeling is (derde orde onzekerheid), dan kan de analyse tot onjuiste conclusies leiden. Bij een gebrek aan data of inzicht hierin, zoals bijvoorbeeld bij eerste generatie technologieën het geval kan zijn, is dit een mogelijk struikelblok. Een voorbeeld is de controverse rondom hormoontherapie voor coronaire hart aandoeningen en borstkanker.⁵⁵ Waar sommige MTA-experts sterk voor probabilistische modellering en *value of information* analyses pleiten, zijn anderen daar vanwege bovenstaande risico's terughoudender in. Zij staan juist uitgebreide gevoeligheids- en scenarioanalyses voor om de onzekerheid betreffende de structuur van het
-

model, de onderliggende algoritmes, de waarde van de parameters, hun kansverdeling en onderlinge samenhang te kwantificeren.⁵⁶

- 2 De huidige methoden voor MTA veronderstellen (doorgaans) een nu-of-nooit-beslissing, terwijl daarvan met name in de vroege stadia geen sprake hoeft te zijn. Beslissingen in de vroege stadia hebben doorgaans juist het kenmerk van een portfoliovraagstuk, waarin expliciet de optie bestaat om de beslissing op te splitsen en een deel uit te stellen. Met *value of information* en *real options* analyses is het mogelijk om een waarde toe te kennen aan die mogelijkheid tot uitstel. Met toepassing van beide technieken is echter met name in de vroege stadia van technologieontwikkeling nog weinig ervaring opgedaan.
 - 3 Technieken voor *multicriteria decision analysis*, zoals *analytic hierarchy process* en *conjoint analysis*, kunnen vanaf de vroege stadia van technologieontwikkeling inzicht geven in preferenties van toekomstige gebruikers over de functie en vorm van de nieuwe technologie. Maar ook geven ze de mogelijkheid om beslissingen te ondersteunen indien meerdere, vaak concurrerende, factoren moeten worden meegewogen in het eindoordeel. Dergelijke informatie geeft inzicht in de relatieve waarde van andere aspecten van technologie, naast kosten en klinische effectiviteit, die deel uitmaken van de brede definitie van MTA in paragraaf 2.1. Met name voor biomedische technologieën die geen grote impact op de levensverwachting of gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven hebben, maar die bijvoorbeeld wel de zwaarte van de behandeling verminderen in vergelijking met de huidige technologie, kan een multicriteria-analyse helpen om de waarde van deze technologieën beter te formuleren vanuit het perspectief van de gebruiker. Mede hierdoor kan met MCDA de verwachte acceptatie- en adoptiesnelheid van een technologie beter worden ingeschat en hiermee dus ook de potentiële impact van de technologie op de volksgezondheid. Het combineren van data verkregen uit MCDA met methoden voor het voorspellen van de vraag⁵⁷ of dynamische langetermijnmodellering van kosteneffectiviteit van biomedische technologie is een nog relatief onontgonnen gebied.⁵⁸
 - 4 Vanwege het bestaan van tijdsvoorkeur ('carpe diem') worden in economische evaluaties de toekomstige kosten en effecten minder zwaar gewogen dan de huidige kosten en effecten. Deze zogenoemde discontering heeft grote impact op de kosten-effectiviteitsratio van alle technologieën. Belangrijker is echter dat discontering in sterkere mate doorwerkt voor preventieve interven-
-

ties dan voor curatieve. Technologieën die zich dus richten op preventieve interventies of bijvoorbeeld op interventies voor kinderen, met effecten in de toekomst, zouden als gevolg hiervan structureel als minder kosteneffectief beoordeeld kunnen worden dan technologieën voor curatieve interventies die op korte termijn resultaten opleveren. Maatschappelijk gezien wordt er juist wel veel waarde gehecht aan investeren in zorgpreventie en een goede toekomst voor kinderen. Het vroeger toepassen van MTA moet dus gepaard gaan met het vinden van een methode om dit maatschappelijke aspect, maar bijvoorbeeld ook andere aspecten van sociaaleconomische ongelijkheid waarop biomedische technologie invloed heeft, op een goede manier mee te wegen in de investeringsbeslissingen.

- 5 Bij het identificeren van nieuwe trends in een zich nog ontwikkelend gebied door middel van *horizon scanning* en/of bibliografisch onderzoek, waarop de *payback from research* methode is gebaseerd, kan zich het volgende probleem voordoen: als het gebied nog niet duidelijk is gedefinieerd, hoe weet men dan welke zoektermen te gebruiken? En hoe identificeert men de experts in dit nieuwe veld? Met name als het gaat om (nieuwe) interdisciplinaire velden is dit een uitdaging.⁵⁹ Verder kan zich een zekere mate van circulariteit voordoen als er wordt vertrouwd op experts om het veld te definiëren en programma- of projectvoorstellen te beoordelen. Het creëren van een *countervailing power* is belangrijk bij het kritisch beoordelen van claims die worden gemaakt ten aanzien van de *return on investment* in programma- of projectaanvragen.⁶⁰

4.2 Conclusie

Formele methoden om complexe besluitvorming te ondersteunen, hebben in veel situaties hun nut bewezen. Vooral bij beslissingen waarbij met veel ongelijksoortige aspecten rekening moet worden gehouden, en waar over die aspecten nog veel onzekerheid bestaat, kunnen formele methoden de volgende doelen dienen:

- systematisch in kaart brengen van de relevante aspecten, en van de daarover beschikbare empirische gegevens of opinies van deskundigen
- volgens vaste regels integreren van die informatie, hetgeen vaak tot verrassende uitkomsten leidt, die de voor evenwichtige besluitvorming noodzakelijke vragen aanscherpen of tot geheel nieuwe vragen leiden
- op grond van de formele analyses expliciteren van toetsbare verwachtingen, die kunnen dienen als kader voor evaluatie en voor vervolgbeslissingen.

In dit advies wordt een aantal formele methoden gepresenteerd, die samen worden aangeduid als 'vroege MTA'. Het veld van de vroege MTA is een relatief nieuw terrein en dit advies analyseert welke van de huidige technieken – gebruikt in het klassieke MTA-onderzoek – tijdens biomedische productontwikkeling door wie kunnen worden toegepast.

Ontwikkeling van biomedische technologie is een proces dat te sturen en beoordelen is door middel van opeenvolgende toepassing van kwalitatieve en, gaande de ontwikkeling, vooral ook kwantitatieve methoden voor MTA. Welke methode op welk moment het meest geschikt is om beslissingen ten aanzien van investeringen te informeren, hangt af van het specifieke keuzeprobleem en van de vraag of het een investering in een breed biomedisch programma of een specifiek project betreft.

Uitdagingen bij het steeds vroeger toepassen van MTA zijn:

- 1 omgaan met onzekerheid in beslismodellen
- 2 modelleren van de mogelijkheid tot het uitstellen van een beslissing
- 3 combineren van gebruikersvoorkeuren met methoden voor het voorspellen van acceptatie en adoptie van een technologie en langetermijnkosteneffectiviteit
- 4 hoe maatschappelijke waarden van technologie, anders dan zorgkosten en gezondheidswinst, mee te wegen in investeringsbeslissingen
- 5 genereren van een effectieve *countervailing power* voor het kritisch beoordelen van claims die worden gedaan aangaande de *return on investment* in programma- of projectaanvragen.

Dit advies is expliciet geschreven vanuit een MTA-perspectief. Hoewel vroege MTA bijdraagt aan het op systematische wijze beoordelen van kansrijkheid en verwachte opbrengsten van biomedische technologie, blijft de voorspelbaarheid van daadwerkelijke uitkomsten beperkt. Deze hangen namelijk af van vele factoren, waarvan sommige niet kunnen worden voorzien of niet expliciet kunnen worden meegenomen in de MTA-benadering. Andere kennisgebieden, bijvoorbeeld op het terrein van innovatie en economie, hebben hiervoor wellicht (andere) methoden ter beschikking die niet in dit rapport besproken worden.

Tenslotte moet worden opgemerkt dat de vraag of toepassing van vroege MTA daadwerkelijk leidt tot een grotere *return on investment* of een efficiëntere productontwikkeling nog niet voldoende empirisch is beantwoord. Investeren in een dergelijke systematische evaluatie en in een verdere ontwikkeling van de methoden is dan ook dringend gewenst.

4.3 Aanbevelingen

De RGO komt tot de volgende aanbevelingen:

- 1 Kies de innovatiestimulans die het beste bij een bepaalde vraag past. Wanneer het gaat om een breed programma, dat zich geheel of deels nog vroeg in het innovatie- en productontwikkelingstraject bevindt, is een subsidiemodel veelal geschikt. Naarmate het meer om een welomschreven product of eindresultaat gaat zijn andere innovatiestimulansen dan (omvangrijke) subsidieprogramma's te overwegen, zoals het uitloven van prijzen, het aangaan van *advanced market commitments* en belastingmaatregelen. De navolgende aanbevelingen hebben echter alleen betrekking op de in de adviesvraag bedoelde investeringsprogramma's, en niet op andere innovatiestimulansen.
 - 2 Maak het gebruik van een of meer formele methoden voor beslissingsondersteuning een vast onderdeel van het besluitvormingsproces bij investeringsbeslissingen voor gezondheidsonderzoek. Hiermee wordt de rol van de *expert opinion* bij de besluitvorming niet minder. Integendeel, door goede afstemming van beide trajecten wordt de kennis van deskundigen systematischer gebruikt. Daarbij is het van groot belang de robuustheid van de argumenten te toetsen. Dat kan bijvoorbeeld door casus zowel voor als tegen de investeringsbeslissing te laten ontwikkelen.
 - 3 Bouw systematisch ervaring op met het gebruiken van deze methoden, liefst in een internationaal netwerk. Ondersteun verdere ontwikkeling van deze methoden, evenals een systematische evaluatie van hun bijdrage aan de besluitvorming, bijvoorbeeld door in alle gevallen tenminste twee vroege MTA methoden parallel te gebruiken. Richt hiervoor een afzonderlijk ZonMw programma in. Zorg ervoor dat dit leidt tot een cumulatieve expertise bij een beperkt aantal groepen, eveneens bij voorkeur in internationaal verband.
 - 4 Leg bij publieke investeringsbeslissingen de besluitvormingsprocedure vooraf duidelijk vast, inclusief een procedure voor het kiezen en toepassen van passende formele beslissingsondersteuning. De verantwoordelijkheid voor elk van de elementen van die procedure moet duidelijk bij een of meer van de eerder genoemde partijen worden belegd. De procedure omvat tenminste de volgende elementen:
-

- a Beslis in hoeverre de gevraagde besluitvorming noodzakelijkerwijs een eenmalige ja/nee beslissing is. Gefaseerde besluitvorming, waarin bij vervolgbeslissingen rekening kan worden gehouden met de in een eerdere fase opgedane ervaring verdient bijna altijd de voorkeur, maar is uiteraard niet altijd mogelijk.
- b Bepaal welke formele beslissingondersteunende methoden gebruikt zullen worden, passend bij de aard van de vraag. Stel vast welke informatie door wie moet worden aangeleverd om gefundeerde uitkomsten te kunnen bereiken. Stel aanvragers in de gelegenheid goed kennis te nemen van de te hanteren methode en de gevraagde informatie, door middel van voorlichtingsbijeenkomsten of een korte cursus.
- c Zorg voor heldere, begrijpelijke rapportage over de uitkomsten van de vroege MTA en over de besluitvorming. Leg bij de investeringsbeslissing ook steeds vast waaraan voortgang of succes zal worden afgemeten.

Literatuur

- 1 Rathenau Instituut. Dertig jaar publieke onderzoeksfinanciering in Nederland: 1975 -2005. Den Haag: Rathenau Instituut, 2007.
 - 2 Ros AP. De historie van het Fonds Economische Structuurversterking. Tijdschrift voor Openbare Financien 2009;41:1:2-14.
 - 3 Centraal Planbureau. Beoordeling projecten innovatie en onderwijs 2008: analyse ten behoeve van toekenning FES-gelden. Den Haag: CPB, 2008.
 - 4 Salter AJ, Martin BR. The economic benefits of publicly funded basic research: a critical review. Research Policy 2001; 30: 509-22.
 - 5 Nationaal Regie-Organ Genomics. De nationale genomics strategie: strategisch plan 2002-2006. Den Haag: NGI, 2001.
 - 6 Raad voor Gezondheidsonderzoek. Onderzoek dat ertoe doet. De responsiviteit van universitair medische centra op vraagstukken in volksgezondheid en gezondheidszorg. Den Haag: Raad voor Gezondheidsonderzoek, publicatienr. 57, 2007.
 - 7 Visser H. Prizes replacing prices? 'new instruments to stimulate innovation in the biomedical industry'. Scriptie. Management and Policy Analysis in Health and Life sciences, Vrije Universiteit, Amsterdam, 2009.
 - 8 Collingridge D. The social control of technology. New York: St. Martin's Press, 1980.
 - 9 Pietzsch JB, Paté-Cornell ME. Early technology assessment of new medical devices. Int J Technol Assess Healthcare 2008;24(1):36-44.
 - 10 Vallejo-Torres L, Steuten LM, Buxton MJ, e.a. Integrating health economics in the product development cycle of medical devices: a Bayesian approach. Int J Technol Assess Healthcare 2008; 24(4): 459-64.
-

- 11 Fenwick E, Palmer S, Claxton K, Sculpher M, Abrams K, Sutton A. An iterative Bayesian approach to health technology assessment: application to a policy of preoperative optimization for patients undergoing major elective surgery. *Med Decis Making* 2006; 26(5): 480-96.
- 12 Sculpher M, Drummond M, Buxton M. The iterative use of economic evaluation as part of the process of health technology assessment. *J Health Serv Res Policy* 1997; 2(1): 26-30.
- 13 Vallejo-Torres L, Steuten LMG, Parkinson B, Girling A, Buxton M. Integrating health economics into the product development cycle: a case study of absorbable pins for treating hallux valgus. *Medical Decision Making*, *forthcoming*.
- 14 Groot-Koerkamp B. Uncertainty in medical decision making: knowing how little you know. Dissertation. Rotterdam: Erasmus University, 2009.
- 15 Cutler DM, Rosen AB, Vijan S. The value of medical spending in the United States, 1960-2000. *N Engl J Med* 2006; 355(9): 920-7.
- 16 Luce BR, Mauskopf J, Sloan FA, Ostermann J, L.C. P. The return on investment in health care: From 1980 to 2000. *Value in Health* 2006; 9(3): 146-156.
- 17 Hanney S, Frame I, Grant J, Green P, Buxton M. From Bench to Bedside: tracing the Payback forwards from basic or early clinical research. HERG Research Report No. 31, 2003.
- 18 Evaluating Research in Context (ERiC). Handreiking: Evaluatie van maatschappelijke relevantie van wetenschappelijk onderzoek. Den Haag: Rathenau Instituut, KNAW, VSNU, NWO en de HBO-raad, 2010; ERiC publicatie no. 1001.
- 19 Rutten F, Niessen L, Rutten-van Mólken M. Valorisation of new preventive, diagnostic and curative strategies to promote healthy ageing; the development of probabilistic modeling to estimate societal benefits in early phases of genomic development. Contribution to the National Genomics Initiative into Healthy Longevity. 2007.
- 20 Boone J, van Damme E.E.C. Marktstructuur en Innovatie. Tilburg Law and Economics Centre - Discussion Paper. 2004; 18: 1-30.
- 21 Oortwijn WJ, Hanney SR, Ligtoet A, e.a. Assessing the impact of health technology assessment in the Netherlands. *Int J Tech Assess Healthcare* 2008; 24(3): 259-69.
- 22 Cho KT, Sim SM. Selecting medical devices and materials for development in Korea: the analytic hierarchy process approach. *Int J Health Plan Managa* 2003; 18(2): 161-74.
- 23 Galbraith JK. *American Capitalism: the concept of countervailing power*. New York: Houghton Mifflin, 1952.
- 24 Kuppermann M, Luce BR, McGovern B, Podrid PJ, Bigger JT Jr, Ruskin JN. An analysis of the cost effectiveness of the implantable defibrillator. *Circulation* 1990; 81: 91-100.
- 25 Buxton M, Caine N, Chase D e.a. A review of the evidence on the effects and costs of implantable cardioverter defibrillator therapy in different patient groups, and modelling of cost-effectiveness and cost-utility for these groups in a UK context. *Health Technology Assessment* 2006; 10(27): 1-164.
- 26 Hammitt JK. Can more information increase uncertainty? *Chance* 1995; 8(3): 15-17.
- 27 Hammitt JK, Shlyakhter AI. The expected value of information and the probability of surprise. *Risk Analysis* 1999; 19(1): 135-52.
-

- 28 Attema AE, Lugnér AK, Feenstra TL. Investment in antiviral drugs: a real options approach. *Health Econ* 2009 [Epub ahead of print].
- 29 Girling A, Young T, Brown C, Lilford R. Early-Stage Valuation of medical devices: the role of developmental uncertainty. *Value in Health* 2010 [Epub ahead of print].
- 30 Hummel JM, Snoek GJ, van Til JA, van Rossum W, IJzerman MJ. A multicriteria decision analysis of augmentative treatment of upper limbs in persons with tetraplegia. *J Rehabil Res Dev* 2005; 42(5): 635-44.
- 31 Hummel JM, van Rossum W, Verkerke GJ, Rakhorst G. Medical technology Assessment: the use of the analytic hierarchy proces as a tool for multidisciplinary evaluation of medical devices. *Int J Artif Organs* 2000; 23(11): 782-7.
- 32 Pieterse AH, Berkens F, Baas-Thijssen MC, Marijnen CA, Stiggelbout AM. Adaptive conjoint analysis as individual preference assessment tool: feasibility through the internet and reliability of preferences. *Patient Educ Couns* 2010; 78(2): 224-33.
- 33 IJzerman MJ, van Til JA, Snoek GJ: Comparison of Two Multi-Criteria Decision Techniques for Eliciting Treatment Preferences in People with Neurological Disorders. *The Patient* 2008; 1(4): 265-273.
- 34 Snoek GJ, Van Til JA, Krabbe PF, IJzerman MJ. Decision for reconstructive interventions of the upper limb in individuals with tetraplegia: the effect of treatment characteristics. *Spinal Cord* 2008; 46(3): 228-33.
- 35 Claxton K, Sculpher M, McCabe C, Briggs A, Akehurst R, Buxton M, Brazier J, O'Hagan T. Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. *Health Econ* 2005; 14(4): 339-47.
- 36 Salinger DH, Shen DD, Thummel K, Wittkowsky AK, Vicini P, Veenstra DL. Pharmacogenomic trial design: use of a PK/PD model to explore warfarin dosing interventions through clinical trial simulation. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 [Epub ahead of print]
- 37 Miller R, Ewy W, Corrigan BW e.a. How modeling and simulation have enhanced decision making in new drug development. *J Pharmacokinetics Pharmacodynamics* 2005; 32(2): 185-97.
- 38 Spiegelhalter DJ, Myles JP, Jones DR, Abrams KR. Bayesian methods in health technology assessment: a review. *Health Technol Assess* 2000; 4(38): 1-130.
- 39 Claxton K, Sculpher M, Drummond M. A rational framework for decision making by the National Institute For Clinical Excellence (NICE). *Lancet* 2002; 360(9334): 711-5.
- 40 Willan AR, Pinto EM. The value of information and optimal clinical trial design. *Stat Med* 2005; 24(12): 1791-806.
- 41 Stevenson MD, Oakley JE, Lloyd Jones M. The cost-effectiveness of an RCT to establish whether 5 or 10 years of bisphosphonate treatment is the better duration for women with a prior fracture. *Med Decis Making* 2009; 29(6): 678-89.
- 42 Moayyedi P, Wardman M, Toner J, Ryan M, Duffett S. Establishing patient preferences for gastroenterology clinic reorganization using conjoint analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14(4): 429-33.
-

- 43 Neumann PJ, Johannesson M. The willingness to pay for in vitro fertilization: a pilot study using con-
tingent valuation. *Med Care*. 1994; 32(7): 686-99.
- 44 Grutters JP, Kessels AG, Dirksen CD e.a. Willingness to accept versus willingness to pay in a discrete
choice experiment. *Value Health* 2008; 11(7): 1110-9.
- 45 Grutters JP, Anteunis LJ, Chenault MN, Joore MA. Willingness to pay for a hearing aid: comparing
the payment scale and open-ended question. *J Eval Clin Pract*. 2009; 15(1): 91-6.
- 46 Murphy K, Packer C, Stevens A, Simpson S. Effective early warning systems for new and emerging
health technologies: developing an evaluation framework and an assessment of current systems. *Int J
Technol Assess Health Care* 2007; 23(3): 324-30.
- 47 Douw K, Vondeling V. Selecting new health technologies for evaluation: can clinical experts predict
which new anticancer drugs will impact Danish health care? *Soc Sci Med* 2007; 64(2): 283-6.
- 48 Gezondheidsraad. Protonenbestraling. Signalement. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009; publicatienr.
2009/17.
- 49 College voor Zorgverzekeringen. Leidraad voor uitkomstenonderzoek (publicatienummer 270). Die-
men, 2008.
- 50 Sewell R, Crowe E. US Fda Guidance on using Bayesian statistics in medical device clinical trials.
The Regulatory Affairs Journal - Devices Mar/Apr 2010.
- 51 Ramsey SD, Blough DK, Sullivan SD. A forensic evaluation of the National Emphysema Treatment
Trial using the expected evaluation approach. *Medical Care* 2008; 46(5): 542-8.
- 52 Hutton J, Trueman P, Henshall C. Coverage with evidence development: an examination of concep-
tual and policy issues. *Int J Technol Assess Health Care* 2007; 23(4): 425-32.
- 53 Deverka PA, Vernon J, McLeod HL. Economic opportunities and challenges for pharmacogenomics.
Annual Review of Pharmacological Toxicology 2010; 50: 423-37.
- 54 Inspectie voor de Gezondheidszorg. Risico's van medische technologie onderschat. Den Haag: IGZ,
2008.
- 55 Vandenbroucke JP. The HRT controversy: observational studies and RCTs fall in line. *The Lancet*
2009; 373: 1233-5.
- 56 Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics* 2000; 17(5):
479-500.
- 57 Kim WJ, Lee JD, Kim TY. Demand forecasting for multigenerational products combining discrete
choice and dynamics of diffusion under technological trajectories. *Technological Forecasting Social
Change* 2005; 72: 825-849.
- 58 Mortimer D. Modelling downstream effects in the presence of technological change. *Pharmacoeco-
nomics* 2008; 26(12): 991-1003.
- 59 Most F van der. Research councils facing new science and technology. Dissertation. University of
Twente, 2009.
- 60 Centre for Society and Genomics. De maatschappelijke agenda van Genomics. *Society and Geno-
mics*, 2007.
-

-
- A De adviesaanvraag
-
- B De commissie
-
- C Raadscommissie voor Gezondheidsonderzoek

Bijlagen

Adviesaanvraag

Brief van 18 juli 2008 aan de voorzitter van de RGO (kenmerk: GMT/IB 2866579):

Het verdelen van middelen voor onderzoek op het gebied van de biomedische wetenschappen is een lastige zaak. De ontwikkelingen gaan snel en de verwachtingen voor wat betreft de maatschappelijke opbrengst zijn vaak hooggestemd. Genomics, moleculaire geneeskunde, regeneratieve geneeskunde, etc., zijn tot de verbeelding sprekende onderzoeksthema's. Deze krijgen in het buitenland de nodige aandacht en gezien de Nederlandse positie op het gebied van Life Sciences & Health moet Nederland volgens velen hierbij dan ook een niet-afwachtende rol spelen. Maar de gevraagde investeringen zijn vaak aanzienlijk, en daar het gaat om publieke middelen mag het publiek verwachten dat de betreffende investeringsbeslissingen op goede grond worden genomen. Moet Nederland altijd voorop willen lopen, of kunnen we soms beter volgen zodat we een remmende voorsprong of de meest riskante pioniersfase vermijden? Risico's nemen mag, als maar duidelijk is welke risico's dat zijn, en door welke potentiële maatschappelijke en economische opbrengst die risico's gerechtvaardigd worden, en op welke termijn onder welke condities die potentiële opbrengsten realiseerbaar zijn. Hoe zijn die risico's, potentiële opbrengsten en termijnen te objectiveren en te kwantificeren? Hoe gebeurt dat in het buitenland en hoe zou dat in Nederland het beste kunnen gebeuren? Welke instrumenten voor ex ante evaluatie van biomedische onderzoeksprogramma's zijn voorhanden en welke zouden ontwikkeld moeten worden? Omdat ex ante evaluaties tot op zekere hoogte gebaseerd zullen zijn op modellen of aannames rijst ook de vraag hoe te handelen wanneer na de start van een onderzoeksprogramma blijkt dat die modellen of aannames niet kloppen.

Bewindslieden en beleidsambtenaren kunnen de ontwikkelingen zelf onmogelijk bijhouden en moeten zich verlaten op een betrekkelijk kleine kring van Nederlandse deskundigen. Deskundigen die adviseren over de beloftes van hun eigen onderzoeksterrein zitten in een lastige positie. Er is daarom wel gesuggereerd dat men, gelet op de benodigde deskundigheid, vanuit de wetenschap zelf een tegenkracht zou moeten organiseren om een realistischer en consistentere beoordeling van beloften mogelijk te maken*. Hoe dan ook rijst de vraag wie op welk moment het beste de ex ante evaluatie van grote investeringen in biomedische R&D voor zijn rekening kan nemen om tot een zo objectief mogelijk resultaat te komen.

Nederland heeft ambities op het gebied van biomedisch onderzoek, getuige o.a. de recente investeringen op dit gebied uit het Fonds Economische Structuurversterking (FES). Om in de toekomst nog meer rendement te kunnen halen uit dergelijke publieke investeringen, en om de rechtvaardiging van dergelijke investeringen nog beter te kunnen onderbouwen, wil ik u vragen mij te adviseren over wat nodig is om een objectievere, realistischer en consistentere beoordeling van beloftes en kansrijkheid van biomedische onderzoeksprogramma's mogelijk te maken. Welke instrumenten zijn daarvoor nodig, en wie moeten die instrumenten op welk moment hanteren om het rendement van investeringen in biomedische R&D maximaal te doen zijn?

Ik verzoek u mij te adviseren over bovenstaande problematiek in een kort (brief)advies. Dit onderwerp raakt aan de technology assessments van het Rathenau Instituut, maar is daar toch duidelijk van te onderscheiden. Het Rathenau Instituut richt zich op de maatschappelijke landing van opkomende technologie, waarbij de haalbaarheid van de technologische beloftes zelf niet ter discussie wordt gesteld. Deze problematiek raakt ook aan de vroege Medical Technology Assessments die vereist wordt bij onderzoeksprojecten binnen CTMM en BMM. Deze adviesaanvraag en de daaruit volgende activiteiten en advisering van de RGO zullen echter voor de overheid in principe geen aanleiding zijn om de aan genoemde onderzoeksprogramma's opgelegde verplichtingen en subsidievoorwaarden te wijzigen.

De Directeur Geneesmiddelen en Medische Technologie,
w.g. drs. H.R. Hurts

* De Maatschappelijke Agenda van Genomics. Centra tor Society and Genomics, 2007.

De commissie

-
- prof. dr. P.J. van der Maas, *voorzitter*
emeritus hoogleraar maatschappelijke gezondheidszorg, Erasmus
Universiteit Rotterdam
 - dr. F. Flier, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
 - dr. J.W. Hofstraat
vice president Philips research, Eindhoven
 - prof. dr. J. Kievit
hoogleraar medische besliskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. H. Maassen van den Brink
hoogleraar Micro-economie, Empirische arbeidseconomie,
Onderwijseconomie en gezondheid, Universiteit van Amsterdam
 - prof. dr. F. Rutten
hoogleraar gezondheidseconomie, Erasmus Universiteit Rotterdam
 - prof. dr. L.L.G Soete
hoogleraar Internationale Economische Betrekkingen, Universiteit
Maastricht; directeur UNU-Intech; directeur Maastricht Economic Research
Institute on Innovation and Technology
 - dr. M.J. Stukart
MOAB 488 Onderzoek en advies, Amsterdam
 - prof. dr. E.G.E. de Vries
hoogleraar oncologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
-

- prof. dr. M.J. IJzerman
hoogleraar klinische epidemiologie en HTA, Universiteit Twente, Enschede
- dr. R. van der Sande, *secretaris* (tot 1 maart 2009)
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. L.M.G. Steuten, *secretaris* (sinds 1 december 2009)
Universiteit Twente, Enschede

Raadscommissie voor Gezondheidsonderzoek

-
- prof. dr. L.J. Gunning-Schepers, *voorzitter*
voorzitter Gezondheidsraad; hoogleraar gezondheid en maatschappij,
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - prof. dr. J.M. Bensing, *vicevoorzitter*
hoogleraar gezondheidspsychologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. dr. W.J.J. Assendelft
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - dr. A. Boer
lid Raad van Bestuur College voor zorgverzekeringen (CVZ), Diemen
 - prof. dr. J.M.W. Hazes
hoogleraar reumatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
 - dr. J.W. Hofstraat
vicepresident Philips research, Eindhoven
 - ir. M.W. Horning, *waarnemer*
Agentschap NL, ministerie van Economische Zaken, Landbouw en
Innovatie, Den Haag
 - prof. dr. J. Kievit
hoogleraar medische beslistkunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. P.L. Meurs, *adviseur*
voorzitter ZonMw, Den Haag
 - dr. R. van Olden
medisch directeur GlaxoSmithKline, Zeist
-

- prof. dr. J.J. Polder
bijzonder hoogleraar economische aspecten van gezondheid en zorg, Universiteit van Tilburg; centrum Volksgezondheid Toekomst Verkenningen, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven
- prof. dr. S.A. Reijneveld
hoogleraar sociale geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen
- dr. J.W.A. Ridder-Numan, *waarnemer*
directie Onderzoek en Wetenschapsbeleid, ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap, Den Haag
- drs. H.J. Smid, *adviseur*
directeur ZonMw, Den Haag
- prof. dr. ir. H.A. Smit
hoogleraar *public health*, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Gezondheidszorg, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- dr. C. Smit
vertegenwoordiger patiënten en consumenten, Hoofddorp
- prof. dr. A.E.M. Speckens
hoogleraar psychiatrie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- dr. M.J. Trappenburg
politicoloog, bijzonder hoogleraar sociaal-politieke aspecten van de verzorgingsstaat, Universiteit van Amsterdam
- prof. dr. R. Vos
hoogleraar gezondheidsethiek en wijsbegeerte, Universiteit Maastricht
- dr. ir. C.M. Vos, *waarnemer*
directie Macro-Economische Vraagstukken en Arbeidsvoorwaarden, ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- prof. dr. E.G.E. de Vries, *adviseur*
voorzitter Raad voor Medische Wetenschappen, Amsterdam
- dr. J.N.D. de Neeling, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter

belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een advieserschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

