

Rapport

Beoordeling VNS-therapie

Op 23 juli 2007 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Publicatienummer

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volnummer

27043150

Afdeling

DBC

Auteur

mw. mr. P.C. Staal

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 87 33

Bestellingen

Extra exemplaren kunt u bestellen via onze website
(www.cvz.nl) of telefonisch bij de servicedesk onder nummer
(020) 797 88 88.

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
2	2. Relevante wet- en regelgeving
2	2.a. Te verzekeren prestaties
2	2.b. Werkwijze beoordeling stand der wetenschap en praktijk
4	3. Beoordeling VNS-therapie
4	3.a. Resultaten van de beoordeling (stand van de wetenschap en praktijk) in 2006
5	3.b. Resultaten beoordeling (stand van de wetenschap en praktijk) in 2007
7	4. Reacties veldraadpleging
8	5. Eendoordeel CVZ

Bijlage(n)

1. Referenties
2. Standaardwerkwijze voor toetsing van de stand van de wetenschap en praktijk.
3. Brief van Medisch Spectrum Twente d.d. 25 juni 2007
4. Reactie van Depressie Centrum van het Fonds Psychische Gezondheid d.d. 25 juni 2007
5. Brief van Zorgverzekeraars Nederland d.d. 22 juni 2007

Samenvatting

VNS is nieuwe therapie

Nervus vagus stimulatie (Vagus Nerve Stimulation, VNS) is een nieuwe therapie die wordt ingezet bij patiënten die lijden aan chronische of recidiverende, therapieresistente depressie (ook wel majeure depressie genoemd). Het College voor zorgverzekeringen (CVZ) heeft in 2006 beoordeeld of VNS-therapie behoort tot de te verzekeren prestaties ingevolge de Zorgverzekeringswet (Zvw). Het CVZ heeft die vraag toen ontkennend beantwoord, omdat naar zijn oordeel niet voldaan werd aan het wettelijke criterium dat het moet gaan om zorg conform stand van de wetenschap en praktijk. Deze beoordeling vond destijds plaats op verzoek van Stichting DBC Onderhoud naar aanleiding van de door deze stichting ontvangen innovatieve DBC-aanvraag (betreffende VNS-therapie).

Beoordeling 2006

Geen verzekerde zorg

Nieuwe aanvraag

Het CVZ heeft op verzoek van Stichting DBC Onderhoud opnieuw beoordeeld of VNS-therapie tot de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw behoort. Aanleiding hiervoor is dat genoemde stichting van de aanvrager van de DBC (betreffende VNS-therapie) aanvullende informatie heeft ontvangen op basis waarvan – volgens de aanvrager van de DBC - geconcludeerd kan worden dat de therapie thans effectief en veilig is en dus beschouwd kan worden als zorg die onder de dekking van de Zvw valt.

Nieuwe beoordeling: geen verzekerde zorg

Het CVZ heeft op basis van de aanvullende informatie opnieuw beoordeeld of de aan de orde zijnde therapie thans wel valt onder de dekking van de Zvw. Ook nu komt het CVZ tot de conclusie dat niet voldaan is aan het vereiste "stand van de wetenschap en praktijk" en dat VNS-therapie bij chronische of recidiverende, therapieresistente depressie niet behoort tot de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw.

1. Inleiding

Beoordeling 2006	Op 2 maart 2006 heeft het College voor zorgverzekeringen (CVZ) het Beoordelingsrapport VNS-therapie aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) uitgebracht. In dat rapport ging het CVZ in op de vraag of Nervus vagus stimulatie (Vagus Nerve Stimulation, VNS) bij chronische of recidiverende, therapieresistente depressie behoort tot de te verzekeren prestaties ingevolge de Zorgverzekeringswet (Zvw).
VNS-therapie	Het CVZ heeft die vraag toen ontkennend beantwoord, omdat naar zijn oordeel niet voldaan werd aan het wettelijke criterium dat het moet gaan om zorg conform stand van de wetenschap en praktijk. Deze beoordeling vond destijds plaats op verzoek van Stichting DBC Onderhoud naar aanleiding van de door deze stichting ontvangen innovatieve DBC-aanvraag (betreffende VNS-therapie).
Geen verzekerde zorg	
Nieuwe aanvraag	Het CVZ heeft op verzoek van Stichting DBC Onderhoud opnieuw beoordeeld of VNS-therapie tot de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw behoort. Aanleiding hiervoor is dat genoemde stichting van de aanvrager van de DBC (betreffende VNS-therapie) aanvullende informatie heeft ontvangen op basis waarvan – volgens de aanvrager van de DBC - geconcludeerd kan worden dat de therapie thans effectief en veilig is en dus beschouwd kan worden als zorg die onder de dekking van de Zvw valt. Het CVZ heeft de aanvullende informatie op 21 maart 2007 van Stichting DBC Onderhoud ontvangen. Op basis van de aanvullende informatie is opnieuw beoordeeld of de aan de orde zijnde therapie thans wel valt onder de dekking van de Zvw.
Opbouw rapport	Het CVZ schetst eerst de van toepassing zijnde regelgeving en de wijze waarop het “stand van de wetenschap en praktijk” beoordeelt (onderdeel 2). Daarna geeft het CVZ de resultaten weer van zijn toetsing aan de regelgeving (onderdeel 3). In onderdeel 4 gaat het CVZ in op de reacties die het van veldpartijen op het conceptrapport heeft ontvangen. Tot slot volgt het eindoordeel van het CVZ (onderdeel 5).

2. Relevante wet- en regelgeving

2.a. Te verzekeren prestaties

<i>Te verzekeren risico's</i>	Artikel 10 Zvw bevat een omschrijving van de te verzekeren risico's. Onderdeel a van dit artikel noemt de behoefte aan geneeskundige zorg. De zorgverzekeraars moeten te verzekeren risico's in hun polissen vertalen naar verzekerde prestaties.
<i>Te verzekeren prestaties</i>	Artikel 11, derde lid, Zvw, geeft aan dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur vindt zijn uitwerking in het Besluit zorgverzekering (Bzv).
<i>Geneeskundige zorg</i>	Volgens artikel 2.4 van het Bzv omvat geneeskundige zorg onder meer zorg zoals medisch-specialisten (uitgezonderd tandarts-specialisten, psychiaters en zenuwartsen) die plegen te bieden. Geneeskundige zorg verleend door psychiaters en zenuwartsen is uitgezonderd van de Zvw; die zorg valt op dit moment onder de dekking van de AWBZ.
<i>Stand van de wetenschap en praktijk</i>	Blijkens artikel 2.1, lid 2, Bzv wordt de inhoud en omvang van de zorg mede bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten. Het criterium "stand van de wetenschap en praktijk" is een doorslaggevend criterium en bepaalt in feite of zorg tot de te verzekeren prestaties behoort.

2.b. Werkwijze beoordeling stand der wetenschap en praktijk

<i>Werkwijze CVZ</i>	Het CVZ heeft ter bepaling van wat tot de stand van de wetenschap en praktijk gerekend dient te worden een werkwijze ontwikkeld die gebaseerd is op de principes van evidence based medicine (EBM). Dit houdt in dat een beoordelingsmethode wordt gebruikt waarbij gestreefd wordt naar "het gewetensvol, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal". Evidence-based wil niet zeggen dat er voor alle geneeskundige interventies sprake moet zijn van harde bewijzen, maar wel dat de beschikbare evidence systematisch is geselecteerd en op gestructureerde wijze is gewogen en gebruikt (zie ook www.cbo.nl). Waar mogelijk wordt gebruik gemaakt van, of voortgeborduurd op, bestaande (internationale) EBM richtlijnen en systematische reviews. Literatuur wordt systematisch gezocht en transparant gerapporteerd volgens de EBRO-handleiding (Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling, Handleiding voor werkgroepleden. November 2006).
<i>Toepassing EBM-methodiek</i>	

- Gouden standaard*** De te toetsen behandeling/zorg beoordeelt het CVZ in vergelijking tot de "gouden standaard behandeling" (de klassieke behandeling), waarbij zowel de werking, de effectiviteit als de bijwerkingen of ongewenste neveneffecten in de vergelijking worden meegenomen.
- Beschrijving werkwijze*** Een uitgebreide beschrijving van de werkwijze van het CVZ op dit punt is opgenomen in bijlage 2 van het op 21 december 2006 uitgebrachte rapport Pakketbeheer in de praktijk (publicatienummer 06/245). Zie bijlage 2.

3. Beoordeling VNS-therapie

VNS-therapie bij majeure depressie	VNS-therapie is een nieuwe therapie die wordt ingezet bij patiënten die lijden aan chronische of recidiverende, therapieresistente depressie (ook wel majeure depressie genoemd). Indicatiestelling vindt in eerste instantie plaats door de psychiater, die de patiënt verwijst naar de neurochirurg. Daarop vindt opnieuw indicatiestelling plaats. Als deze positief wordt beoordeeld, plaatst de neurochirurg het VNS-therapiesysteem (ook pulsgenerator of stimulator genoemd) tijdens een 3-daagse opname. Na 2 weken stelt de psychiater de stimulator in, in een poliklinische setting. Over het algemeen is de stimulator na 1 jaar optimaal ingesteld en verminderen de polibezoeken. Na gemiddeld 8 jaar moet de pulsgenerator vervangen worden.
Zorg psychiater	De zorg die de psychiater verleent valt (op dit moment) niet onder de dekking van de Zvw, maar betreft zorg die tot de aanspraken ingevolge de AWBZ behoort. Het CVZ gaat daar in dit rapport niet verder op in.
Zorg neurochirurg	De zorg die de neurochirurg verleent (het plaatsen en het afstellen van de pulsgenerator) valt onder de noemer "zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden" als bedoeld in artikel 2.4 van het Bzv. Betreft het ook zorg conform stand der wetenschap en praktijk? In het navolgende beantwoordt het CVZ deze vraag.

3.a. Resultaten van de beoordeling (stand van de wetenschap en praktijk) in 2006

Beoordeling 2006	De stand van zaken op het moment dat het CVZ de therapie voor het eerst beoordeelde (zie het op 2 maart 2006 uitgebrachte Beoordelingsrapport VNS-therapie) was als volgt.
RCT	Er was 1 gerandomiseerde gecontroleerde studie gepubliceerd met alleen een korte termijn follow-up van 10 weken (1). Op deze korte termijn bleek geen verschil in effectiviteit tussen de met VNS-therapie en de sham behandelde patiënten (d.w.z. patiënten bij wie wel de apparatuur was geplaatst, maar die daarmee niet actief werden behandeld). Als één van de mogelijke redenen voor een ontbreken van effectiviteit werd genoemd een te korte follow-up. Na deze eerste fase werd VNS-therapie gecontinueerd in de eerste groep en kregen ook de sham behandelde patiënten VNS-therapie. De totale groep werd prospectief vervolgd gedurende 12 maanden. De depressieve klachten namen in de loop van de follow-up geleidelijk af voor de primaire uitkomstparameter, vragenlijst HSRD ₂₄ (i.e. de depressiviteitscore op deze schaal nam af). Tussen 3 en 12 maanden verdubbelde zowel het percentage responders als het percentage remissies (2).
Korte follow-up	Eveneens in 2005 werden de 2-jaars follow-up resultaten gepubliceerd van een observationele studie (3). Respons en remissie percentages waren respectievelijk 42 % en 22%. In deze studie werd een andere primaire uitkomstmaat gebruikt, de scoringslijst HAM-D-28.
Observationele studie	

Conclusie CVZ	Op basis hiervan luidde de conclusie van het CVZ dat, hoewel niet gecontroleerd onderzoek een gunstig effect van VNS-behandeling als aanvulling op de gebruikelijke behandeling liet zien, de enige gerandomiseerde studie dit niet kon staven.
Bewijskracht onvoldoende	Het CVZ kwalificeerde de bewijskracht voor effectiviteit van VNS-behandeling op dat moment als onvoldoende en het besloot de resultaten van op dat moment nog lopende studies verder af te wachten.

3.b. Resultaten beoordeling (stand van de wetenschap en praktijk) in 2007

	Literatuur vanaf 2005/6
Aanvullende gegevens	Inmiddels zijn aanvullende gegevens beschikbaar gekomen en aangeleverd door de aanvragers. De publicaties die relevant zijn en niet besproken werden in de rapportage van 2006 betreffen een vergelijkende studie (4), een cohortonderzoek (5), twee case reports (6,7) en een review (8). Deze worden hieronder besproken en voorzien van een level of evidence.
Vergelijkende studie	George et al (4) hebben de met VNS behandelde patiëntengroep uit de RCT vergeleken met een patiëntengroep die werd behandeld met de gebruikelijke therapie: treatment as usual (TAU). Deze TAU groep is ook apart gepubliceerd (9). De baseline gegevens van beide groepen waren vergelijkbaar. De primaire uitkomstmaat was in deze studie de IDS-SR _{30'} omdat deze vaker was gescoord. De HSRD ₂₄ is eveneens gebruikt. De VNS + TAU groep vertoonde een grotere afname van de IDS-SR _{30'} score dan de TAU groep over de follow-up periode van 3 tot 12 maanden. In de eerste 3 maanden was er geen significant verschil tussen beide groepen. Ook de HSRD ₂₄ score daalde in de VNS + TAU groep meer dan in de controlegroep. Deze studie wordt wat "level of evidence" betreft gekwalificeerd als niveau B.
Cohortstudie	Corcoran (5) beschrijven een klein cohort patiënten (N=11) dat behandeld werd met VNS en vervolgd over een periode van 1 jaar. Als uitkomstmaat werd de HSRD ₂₄ gebruikt. Het percentage responses en remissies was resp. 55 % en 27%. Level of evidence: C.
Case reports	Zeer lange termijns follow-up (> 5 jaar), wordt gerapporteerd bij één patiënt, waarbij uitputting en vervanging van de batterij leidde tot respectievelijk toename en weer afname van depressieve symptomen (6). De tweede case report betreft een patiënt bij wie kabelbreuk gepaard ging met een toename van depressieve klachten, waarna vervanging van de elektrode opnieuw tot remissie leidde (7). Level of evidence: C.
Review	Tenslotte is recent een review over VNS behandeling bij therapieresistente depressie verschenen, waarin wordt geconcludeerd dat VNS behandeling een waardevolle aanvulling lijkt op het therapeutische arsenaal (8). Level of evidence: D. De overige door de aanbieders aangeleverde literatuur is voor de evaluatie van effectiviteit niet relevant (betreft pathofysiologie, werkingsmechanismen of abstract) of is al in het initiële rapport besproken.

Lopende studie	De aanbieders geven nog aanvullende informatie, waarvan van belang is dat er nog een lopende studie is (D-03), een prospectieve, niet-gecontroleerde studie waarin tot nu toe 74 patiënten zijn geïncludeerd. Niet gepubliceerde resultaten tot nu toe zijn: respons in 58 % na 12 maanden, remissie in 36 % na 12 maanden. Gezien het feit dat de studie nog niet is afgesloten en gepubliceerd, kunnen deze interimresultaten niet worden betrokken bij de uiteindelijke conclusie.
RCT: geen effectiviteit aangetoond	<p>Bespreking en conclusie</p> <p>De enige gerandomiseerde studie naar het effect van VNS-behandeling bij therapieresistente depressie heeft een (te) korte follow-up en toont geen effectiviteit aan van deze adjuvante behandeling. Het is begrijpelijk dat in deze studie de follow-up kort is. De studie was in opzet dubbelblind: bij alle patiënten werd de stimulator geïmplanteerd, maar er werd gerandomiseerd voor wel of niet actieve behandeling. Het lijkt haast ondoenlijk om in de controlegroep gedurende een lange periode de VNS niet te activeren. In de studie werd na 10 weken de controlegroep geswitcht naar VNS-behandeling, waarna beide groepen tot een totale behandelduur van 12 maanden werden vervolgd. Op basis van observationeel onderzoek is de hypothese dat het effect van VNS-behandeling geleidelijk optreedt, en pas na > 3 maanden meetbaar wordt. De beschreven RCT moet met die wetenschap als mislukt worden beschouwd. Een tweede poging om een dubbelblinde RCT op te zetten, met een 1 jaars follow-up lijkt niet haalbaar. Het is de vraag of het uitvoeren van een open label RCT nog tot de mogelijkheden behoort. Zeker niet op landelijk niveau: voor een Nederlandse studie zijn er naar verwachting te weinig geschikte patiënten (geschatte prevalentie 50-100). De bewijskracht van de Europese studie (D-03) die volgens de aanbieders nu gaande is, zou kunnen toenemen als er vergeleken wordt met (historische) controles. Over deze studie is echter nog niet gepubliceerd.</p>
Tweede RCT in Nederland niet haalbaar	De beschreven RCT moet met die wetenschap als mislukt worden beschouwd. Een tweede poging om een dubbelblinde RCT op te zetten, met een 1 jaars follow-up lijkt niet haalbaar. Het is de vraag of het uitvoeren van een open label RCT nog tot de mogelijkheden behoort. Zeker niet op landelijk niveau: voor een Nederlandse studie zijn er naar verwachting te weinig geschikte patiënten (geschatte prevalentie 50-100). De bewijskracht van de Europese studie (D-03) die volgens de aanbieders nu gaande is, zou kunnen toenemen als er vergeleken wordt met (historische) controles. Over deze studie is echter nog niet gepubliceerd.
Europese studie: loopt nog	Ook uit de VS worden nog gecontroleerde resultaten verwacht. De FDA heeft in 2005 toestemming gegeven de VNS apparatuur op de markt te brengen, maar aan continueren van de 'approval' voorwaarden gesteld, namelijk dat er 2 postapproval studies moeten worden uitgevoerd, met als doel om de optimale stimulatie-intensiteit vast te stellen, en om lange termijns gegevens te verzamelen.
Amerikaans onderzoek gaande	Op grond van de op dit moment beschikbare literatuur kan slechts worden geconcludeerd dat er aanwijzingen zijn dat VNS-behandeling leidt tot afname van klachten bij patiënten met een therapieresistente depressie. De uitkomsten van de hiervoor genoemde studies, die op dit moment nog niet beschikbaar zijn, kunnen mogelijk tot een andere uitkomst leiden. Het CVZ wacht een eventueel nieuw verzoek om beoordeling af. Hierbij tekent het CVZ voor de goede orde aan dat het wel van belang is dat op dat moment kwalitatief goede onderzoeksgegevens over lange termijn effecten kunnen worden overgelegd.
Aanwijzingen voor afname klachten	
Uitkomsten lopende studies afwachten	

4. Reacties veldraadpleging

<i>Aangeschreven veldpartijen</i>	Het CVZ heeft de volgende partijen aangeschreven voor een reactie op het conceptrapport: Twente Institute for Neuromodulation (de aanvrager van de DBC), Medisch Spectrum Twente, Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF), de Orde van Medisch Specialisten (Orde), Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), Nederlandse Federatie van Universitair medische centra (NFU), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) en Stichting DBC Onderhoud.
<i>Reacties</i>	Het CVZ heeft van de volgende partijen schriftelijk commentaar ontvangen op het conceptrapport: Medisch Spectrum Twente, Depressie Centrum van het Fonds Psychische Gezondheid (namens de NPCF) en ZN (zie de bijlagen 3, 4 en 5).
<i>Reactie Medisch Spectrum Twente</i>	Het Medisch Spectrum Twente, dat betrokken was bij de indiening van de innovatieve DBC in 2005, heeft laten weten geen inhoudelijke reactie te zullen geven op het geformuleerde conceptstandpunt. Men geeft aan de uitkomsten van de nog lopende internationale studies te zullen afwachten alvorens het CVZ opnieuw te benaderen over de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk met betrekking tot VNS-therapie bij depressie (bijlage 3).
<i>Reactie Depressie Centrum</i>	Volgens het Depressie Centrum van het Fonds Psychische Gezondheid wordt er in Nederland onvoldoende onderzocht wat het effect is van deze relatief eenvoudige behandeling. Gezien de succesvolle toepassing bij epilepsie, heeft men hoge verwachtingen van de toepassing bij depressies. Men pleit voor meer onderzoek. Verder laat het Depressie Centrum weten dat als de resultaten van wereldwijd onderzoek positief zijn, men de VNS-behandeling positief zal beoordelen. Het kan dan immers voor een bepaalde groep patiënten met depressies gezien worden als een welkome aanvulling op het huidige behandelarsenaal (bijlage 4).
<i>Reactie ZN</i>	ZN heeft laten weten dat het de eindconclusie van het CVZ ten aanzien van VNS-therapie bij depressie deelt. ZN attendeert verder nog op een naar zijn mening onjuiste gevolgtrekking in punt 3.a van het conceptrapport (bijlage 5). ZN heeft dit punt terecht naar voren gebracht en het CVZ heeft de betreffende zinsnede ("De depressieve klachten (...) uitkomstparameter") in het definitieve rapport aangepast.

5. Eindoordeel CVZ

VNS-behandeling bij depressies geen te verzekeren zorg Ten opzichte van de rapportage in 2006 is er als nieuwe bevinding één vergelijkende studie van matige kwaliteit verschenen (geen randomisatie, geen matched controls). Op grond van de nu beschikbare gegevens concludeert het CVZ dat VNS-behandeling van therapieresistente depressie geen zorg conform stand van de wetenschap en praktijk is. Dat betekent dat deze zorg niet een te verzekeren prestatie ingevolge de Zvw is.

College voor zorgverzekeringen

Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

dr. A. Boer

Bijlage 1

Referenties

1. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 347-354.
2. Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, et al. Effect of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 355-363.
3. Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1097-1104.
4. George MS, Rush AJ, Marangell LB, et al. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 364-373.
5. Corcoran CD, Thomas P, Phillips J, O'Keane V. Vagus nerve stimulation in chronic treatment-resistant depression. *British J Psychiatry* 2006; 189: 282-283.
6. Martinez JM, Zboyan HA. Vagus nerve stimulation therapy in a patient with treatment resistant depression: a case report and long-term follow-up and battery end-of-service. *CNS Spectr* 2006; 11: 143-147.
7. Conway CR. Sustained antidepressant benefit after interruption of vagus nerve stimulation therapy. Abstract US Psychiatric & Mental Health Congress 2005.
8. Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, et al. VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1345-1355.
9. Dunner DL, Rush AJ, Russell JM, et al. Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 688-695.