



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2015078347

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

Datum 30 juni 2015
Betreft Voorwaardelijke toelating tot het basispakket
Voortgangsrapportage 2015

Onze referentie
2015078347

Geachte mevrouw Schippers,

Graag bied ik u hierbij de voorwaardelijke toelating voortgangsrapportage 2015 aan.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Voorwaardelijke toelating tot het basispakket Voortgangsrapportage 2015

Datum 30 juni 2015
Status Definitief

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

Inleiding—7

- 1 Achtergrond en vormgeving van voorwaardelijke toelating tot het basispakket—9**
 - 1.1 Het basispakket—9
 - 1.2 Voorwaardelijke toelating tot het basispakket—9

- 2 Monitoring van een voorwaardelijk toelatingstraject—11**
 - 2.1 Klankbordgroepbijeenkomsten—11
 - 2.2 Voortgangsrapportage voor de minister van VWS—11

- 3 De voorwaardelijke toelatingstrajecten—13**
 - 3.1 Inleiding—13
 - 3.2 Minimale interventietechnieken bij patiënten met chronische aspecifieke lage rugpijn; voorwaardelijke toelating 2012 - 2015—13
 - 3.2.1 Achtergrondinformatie—13
 - 3.2.2 Informatie over het onderzoek, de MINT studie—13
 - 3.2.3 Voortgang—14
 - 3.2.3.1 Het hoofdonderzoek—14
 - 3.2.3.2 Het nevenonderzoek—14
 - 3.2.4 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—14
 - 3.2.5 Commentaar van de onderzoeksgroep—14
 - 3.2.6 Conclusie en consequentie(s)—15
 - 3.3 Intra-arteriële behandeling door middel van thrombolysen/thrombectomie bij een acuut ischemisch cerebrovasculair accident (CVA); voorwaardelijke toelating 2013 - 2016—15
 - 3.3.1 Achtergrondinformatie—15
 - 3.3.2 Informatie over het onderzoek: de MRCLEAN studie en de MRCLEAN-R—16
 - 3.3.3 Voortgang—16
 - 3.3.3.1 Het hoofdonderzoek—16
 - 3.3.3.2 Het nevenonderzoek—16
 - 3.3.4 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—16
 - 3.3.5 Commentaar van de onderzoeksgroep—17
 - 3.3.6 Conclusie en consequentie(s)—17
 - 3.4 Behandeling met percutane renale denervatie voor therapieresistente hypertensie; voorwaardelijke toelating 2013-2016—17
 - 3.4.1 Achtergrondinformatie—17
 - 3.4.2 Informatie over het onderzoek: de Sympathy trial—18
 - 3.4.3 Voortgang—18
 - 3.4.3.1 Het hoofdonderzoek—18
 - 3.4.3.2 Het nevenonderzoek—20
 - 3.4.4 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—20
 - 3.4.5 Commentaar van de onderzoeksgroep—20
 - 3.4.6 Conclusie en consequentie(s)—20
 - 3.5 Autologe stamceltransplantatie bij therapierefractaire patiënten met de ziekte van Crohn; voorwaardelijke toelating tot het basispakket 2014 - 2017—22
 - 3.5.1 Achtergrondinformatie—22

3.5.2	Informatie over het onderzoek—23
3.5.3	Voortgang—23
3.5.4	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—23
3.5.5	Commentaar van de onderzoeksgroep—23
3.5.6	Conclusie en consequentie(s)—23
3.6	Transluminale endoscopische step-up benadering bij patiënten met geïnfecteerde pancreasnecrose; voorwaardelijke toelating 2014 - 2017—24
3.6.1	Achtergrondinformatie—24
3.6.2	Informatie over het onderzoek: de TENSION trial—24
3.6.3	Voortgang—24
3.6.3.1	Het hoofdonderzoek—24
3.6.3.2	Het nevenonderzoek—24
3.6.4	Ontwikkelingen in de internationale literatuur—25
3.6.5	Commentaar van de onderzoeksgroep—25
3.6.6	Conclusie en consequentie(s)—25
3.7	Kostenramingen van de huidige voorwaardelijke toelatingstrajecten—25
4	Ervaringen na drie jaar voorwaardelijke toelating; mogelijkheden voor verbetering—27
4.1	Inleiding—27
4.1.1	Knelpunten gerelateerd aan de uitvoering—27
4.1.2	Inhoudelijke knelpunten—29
4.1.3	Mogelijkheden voor verbetering—30
5	Reacties van partijen; conclusies—31
5.1	Reacties van partijen—31
5.2	Conclusies—32
6	Vaststelling rapport—33
	Bijlage: reacties van partijen—35

Samenvatting

Uitgangspunt van de Zorgverzekeringswet (Zvw) is dat alleen zorg die als effectief en doelmatig beschouwd kan worden onderdeel zou moeten uitmaken van het basispakket. De eis van effectiviteit is expliciet vastgelegd in de wet. De term die in de wet wordt gebruikt is 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Zorginstituut Nederland heeft als taak om te verduidelijken, desgewenst, of zorg voldoet aan dit criterium.¹ Als er geen gegevens zijn, of gegevens van onvoldoende methodologische kwaliteit, moet de conclusie volgen dat de betreffende interventie niet conform de stand van de wetenschap en praktijk is en zit de interventie dan niet in het basispakket van de Zvw. Het feit dat een interventie niet wordt vergoed kan belemmerend werken voor het doen van verder onderzoek, waardoor instroom in het basispakket vertraging oploopt. Dit kan nadelig zijn voor verzekerden als het gaat om zorg die mogelijk waardevol is. Met name dus als het gaat om potentieel waardevolle zorg kan het van belang zijn om door middel van een tijdelijke vergoeding onder voorwaarden te bevorderen dat het verzamelen van de benodigde gegevens over (kosten)effectiviteit voortvarend verloopt. Hierop kan dan vlot een goed onderbouwd oordeel over de effectiviteit van de interventie volgen, leidend tot continuering van de vergoeding in geval van een positief oordeel, of beëindiging ervan in geval van een negatief oordeel.

Sinds 1 januari 2012 zijn vijf verschillende interventies voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket. Dit zijn de volgende interventies:

- minimale interventietechnieken bij patiënten met chronische aspecifieke lage rugpijn;
- intra-arteriële behandeling door middel van thrombolysie/thrombectomie bij een acuut ischemisch cerebrovasculair accident;
- behandeling met percutane renale denervatie voor therapieresistente hypertensie;
- autologe stamceltransplantatie bij therapierefractaire patiënten met de ziekte van Crohn;
- transluminale endoscopische step-up benadering bij patiënten met geïnfecteerde pancreasnecrose.

In dit rapport bespreken we de voortgang van deze vijf voorwaardelijke toelatingstrajecten. We staan stil bij de problemen die zich in het verloop van deze trajecten hebben voorgedaan en die vooral met de uitvoering samenhangen. De voorwaardelijke toelating tot het basispakket betekent dat zorgverzekeraars verantwoordelijk zijn voor de uitvoering. Zij ondervinden hierbij echter een grote administratieve belasting, voor zowel de polis als de controle van de declaratie. De voorwaardelijke toelating tot het basispakket betekent daarnaast dat er aanspraak bestaat op de betreffende interventie, mits de verzekerde deelneemt aan onderzoek dat antwoord kan geven op de vraag of de interventie effectief is in vergelijking met de gebruikelijke zorg. In de praktijk bestaat dit onderzoek meestal uit gerandomiseerde vergelijkende studies, en komt het dus voor dat een verzekerde weliswaar aanspraak heeft, maar als gevolg van de randomisatie niet in aanmerking komt voor de voorwaardelijk toegelaten zorg. Hoewel er reparaties hebben plaatsgevonden in de regelgeving, zullen deze een aantal uitvoeringsproblemen niet kunnen oplossen, zolang er sprake is van tijdelijke

¹ De werkwijze van het Zorginstituut bij het beoordelen van de vraag of zorg voldoet aan dit criterium staat beschreven in het boekje 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk', februari 2015. Te downloaden van www.zorginstituutnederland.nl.

toelating tot het basispakket. Het Zorginstituut heeft een voorkeur voor het regelen van een vorm van voorwaardelijke financiering buiten het basispakket om, en weet zich daarbij gesteund door Zorgverzekeraars Nederland.

Er hebben zich ook problemen van inhoudelijke aard voorgedaan. Deze hebben te maken met de ontwikkelingen op medisch-wetenschappelijk gebied gedurende de looptijd van een voorwaardelijk toelatingstraject. In het ene geval werd door (externe) partijen geopperd de resultaten van het Nederlandse voorwaardelijke toelatingstraject niet af te wachten maar de interventie al definitief toe te laten tot het basispakket. In het andere geval leidde een buitenlandse publicatie tot verlies van vertrouwen in de effectiviteit van de interventie en stakte de inclusie van patiënten in het Nederlandse lopende onderzoek. Over deze beide voorwaardelijke toelatingstrajecten leest u meer in dit rapport. Het Zorginstituut heeft van deze verwickelingen geleerd dat het buitengewoon belangrijk is dat er voor de aanvang van een traject breed draagvlak bestaat voor het onderwerp, het uit te voeren onderzoek, de "evidence gap"² en de consequenties volgend uit de resultaten van het onderzoek. Een breed draagvlak binnen de beroepsgroepen en de patiëntenorganisaties draagt er naar onze mening toe dat bij een nieuwe publicatie de voortgang van een voorwaardelijk toelatingstraject minder gevaar loopt. Resultaten van een nieuwe studie dienen immers de gegevens op te leveren op basis waarop het Zorginstituut een standpunt kan formuleren over de vraag of de interventie conform de stand van de wetenschap is. Dat laat onverlet dat het bij beslissende medische ontwikkelingen niet onmogelijk is dat een voorwaardelijk toelatingstraject eerder dan gepland wordt beëindigd.

Eén van de vijf trajecten, namelijk het traject waarin de effectiviteit van renale denervatie wordt onderzocht, heeft ernstige vertraging opgelopen door problemen die zowel de uitvoering als de medische inhoud betreffen. In dit rapport gaan we hier uitvoerig op in. We bespreken de maatregelen die de onderzoekers hebben genomen om het onderzoek te kunnen voortzetten en het belang dat het onderzoek heeft voor een uiteindelijke pakketbeslissing. Wij concluderen betreffende dit onderwerp dat de voorwaardelijke toelating voorlopig kan worden gecontinueerd en zullen de verdere voortgang nauwlettend blijven volgen.

De overige voorwaardelijke toelatingstrajecten lopen volgens plan en kunnen worden gecontinueerd.

² Met de evidence gap wordt bedoeld de gegevens die ontbreken voor een positief oordeel van het Zorginstituut over de stand van de wetenschap en praktijk.

Inleiding

Sinds 1 januari 2012 is het mogelijk om interventies die niet voldoen aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet. De voorwaarde bestaat uit de eis van het verzamelen van gegevens over de (kosten)effectiviteit van de interventie. Dit betekent voor verzekerden dat zij de genoten zorg uitsluitend vergoed krijgen (vanuit de basisverzekering) als zij deelnemen aan onderzoek dat aan de voorwaardelijke toelating is gekoppeld.

In deze rapportage beschrijven we de voortgang van de vijf interventies die sinds 1 januari 2012 voorwaardelijk toegelaten zijn tot het basispakket. De minister heeft recent besloten een zesde interventie voorwaardelijk toe te laten. Het is echter te vroeg om over de voortgang van dit onderzoek te kunnen rapporteren en laten dit onderwerp daarom in deze rapportage buiten beschouwing.³

In de afgelopen jaren is de voortgang van de lopende onderzoeken jaarlijks kort genoemd in de adviezen aan de minister over nieuw toe te laten onderwerpen. Het voorwaardelijke toelatingsprogramma wordt echter steeds uitgebreider: er komen nieuwe interventies aan en in steeds meer zorgvormen.⁴ Goede monitoring van deze projecten is cruciaal om bijtijds te kunnen signaleren of een succesvolle afronding van het onderzoek in gevaar komt. Daarom gaan wij ertoe over om jaarlijks in een zelfstandig rapport de voortgang van de voorwaardelijke toelatingsprojecten gestructureerd te bespreken. Het voorliggende rapport is het eerste van deze reeks.

Sinds voorwaardelijke toelating tot het basispakket mogelijk is gemaakt, in 2012, zijn er enkele wijzigingen in de wet- en regelgeving aangebracht. Deze worden in dit document niet besproken. We verwijzen u hiervoor naar het recent aan de minister van VWS uitgebrachte rapport 'Voorwaardelijke toelating tot het basispakket 2016'.⁵ Op de website van Zorginstituut Nederland vindt u bovendien alle relevante en actuele informatie over de onderwerpen in het voorwaardelijke toelatingsprogramma.⁶

Leeswijzer: In dit rapport gaan we in hoofdstuk 1 kort in op de achtergrond van voorwaardelijke toelating tot het verzekerde pakket. In hoofdstuk 2 beschrijven we hoe de monitoring van de voorwaardelijke toelatingsprojecten eruitziet. Wij werken hierin nauw samen met ZonMw. Vervolgens komen in hoofdstuk 3 de vijf op dit moment lopende onderwerpen aan de orde. In hoofdstuk 4 bespreken we de ervaren knelpunten en doen suggesties voor verdere verbetering van het instrument voorwaardelijke toelating. Hoofdstuk 5 bevat de reacties van de betrokken partijen en de conclusies van dit rapport.

³ Dit betreft de per 1 april 2015 voorwaardelijk toegelaten interventie 'HIPEC' bij patiënten met een risico op buikvliesmetastasen van een coloncarcinoom. Zie de Regeling van de Minister van VWS van 13 maart 2015 houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering ter uitbreiding van voorwaardelijk toegelaten zorg met HIPEC. Staatscourant 2015 nr. 7673.

⁴ Aanvankelijk was voorwaardelijke toelating alleen mogelijk voor geneeskundige zorg. Inmiddels is dit ook het geval voor extramurale geneesmiddelen en extramurale hulpmiddelen.

⁵ Uitgebracht op 13 April 2015. Te downloaden vanaf www.zorginstituutnederland.nl.

⁶ <http://www.zorginstituutnederland.nl/pakket/werkwijze+pakketbeheer/voorwaardelijke+toelating>

1 Achtergrond en vormgeving van voorwaardelijke toelating tot het basispakket

1.1 Het basispakket

Uitgangspunt van de Zorgverzekeringswet (Zvw) is dat alleen zorg die als effectief en doelmatig beschouwd kan worden onderdeel zou moeten uitmaken van het basispakket. De eis van effectiviteit is expliciet vastgelegd in de wet. De term die in de wet wordt gebruikt is 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Zorginstituut Nederland heeft als taak om te verduidelijken, desgewenst, of zorg voldoet aan dit criterium.⁷ Als er geen gegevens zijn, of gegevens van onvoldoende methodologische kwaliteit, moet de conclusie volgen dat de betreffende interventie niet conform de stand van de wetenschap en praktijk is en zit de interventie dan niet in het basispakket van de Zvw. Het feit dat een interventie niet wordt vergoed kan belemmerend werken voor het doen van verder onderzoek, waardoor instroom in het basispakket vertraging oploopt. Dit kan nadelig zijn voor verzekerden als het gaat om zorg die mogelijk waardevol is. Met name dus als het gaat om potentieel waardevolle zorg kan het van belang zijn om door middel van een tijdelijke vergoeding onder voorwaarden te bevorderen dat het verzamelen van de benodigde gegevens over (kosten)effectiviteit voortvarend verloopt (vaak gebruikte Engelse termen hiervoor zijn *conditional reimbursement* of *coverage with evidence development*). Hierop kan dan vlot een goed onderbouwd oordeel over de effectiviteit van de interventie volgen, leidend tot continuering van de vergoeding in geval van een positief oordeel, of beëindiging ervan in geval van een negatief oordeel.

In geselecteerde gevallen is dus voorwaardelijke vergoeding van een interventie een goed pakketbeheer-instrument om zo vlot mogelijk een goed onderbouwd oordeel te kunnen geven over de effectiviteit van die interventie. Daarmee kan vertraging bij de uiteindelijke instroom in het pakket en daaruit voortkomend nadeel voor de verzekerde voorkomen worden voor zorg die inderdaad waardevol blijkt te zijn. En ook als uit het onderzoek uiteindelijk blijkt dat de interventie niet waardevol is, is het een belangrijk voordeel dat dit snel duidelijk is. Daarmee kan verdere verspreiding van de zorg (met kans op schade voor verzekerden en op onnodige kosten) worden voorkomen.

1.2 Voorwaardelijke toelating tot het basispakket

Het tijdelijk vergoeden van zorg onder de voorwaarde van het verzamelen van gegevens kan op verschillende manieren worden vormgegeven. De regering heeft indertijd gekozen voor 'voorwaardelijke toelating tot het basispakket'. Dit heeft verschillende consequenties, waaronder:

- de verzekerde krijgt 'aanspraak' op de zorg. De zorg maakt immers deel uit van het basispakket. Echter hij dient wel aan de voorwaarde te voldoen, namelijk dat hij deelneemt aan het gekoppelde onderzoek;
- in de praktijk betekent dit dat er een 'hoofdonderzoek' wordt opgezet dat potentieel antwoord kan geven op de pakketvraag (meestal een gerandomiseerde studie). Na de inclusiefase van dit hoofdonderzoek zal meestal een 'nevenonderzoek' worden gestart om de gegevens van verzekerden die niet meer kunnen deelnemen aan het hoofdonderzoek in te registreren. Op die manier kan, in afwachting van de resultaten van het

⁷ De werkwijze van het Zorginstituut bij het beoordelen van de vraag of zorg voldoet aan dit criterium staat beschreven in het boekje 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk', februari 2015. Te downloaden van www.zorginstituutnederland.nl.

hoofdonderzoek, in de resterende periode dat er aanspraak bestaat toch worden voldaan aan de voorwaarde voor deelname aan onderzoek;⁸

- de zorgverzekeraars worden verantwoordelijk gemaakt voor de uitvoering van het voorwaardelijke toelatingsprogramma;
- de bekostiging (in de tweede lijn) gebeurt uitsluitend via het DBC-systeem.

Deze consequenties leiden in de praktijk tot problemen in de uitvoering, zoals bij de bespreking van de interventies later in dit rapport zal blijken.

⁸ Dit 'nevenonderzoek' is niet verplicht: het kan voorkomen dat het als niet medisch verantwoord wordt beschouwd om zorg waarvan de effectiviteitsgegevens nog niet bekend zijn, toch aan te bieden aan de patiënt.

2 Monitoring van een voorwaardelijk toelatingstraject

2.1 Klankbordgroepbijeenkomsten

De onderzoeksgroep is verplicht om minstens twee keer per jaar een bijeenkomst te organiseren waaraan alle betrokken partijen deelnemen. Tijdens deze bijeenkomst worden alle bijzonderheden die zich voordoen in de uitvoering van het onderzoek besproken.

2.2 Voortgangsrapportage voor de minister van VWS

Vanaf 2015 rapporteert Zorginstituut Nederland éénmaal per jaar over de voortgang van alle op dat moment lopende trajecten aan de minister van VWS. Deze rapportage is gebaseerd op de gegevens in het voortgangsverslag dat door de onderzoekers is ingediend bij het Zorginstituut.

Als de uitvoering van het onderzoek niet volgens het vooraf ingediende plan verloopt en een succesvolle afronding in gevaar dreigt te komen, legt het Zorginstituut dit voor aan de Wetenschappelijke Adviesraad, voordat het zijn advies formuleert.

In de jaarlijkse voortgangsrapportage (waarvan dit het eerste exemplaar is) worden alle lopende voorwaardelijke toelatingstrajecten op dezelfde manier besproken met de volgende inhoudsopgave:

- aanduiding van interventie en indicatie; periode van voorwaardelijke toelating;
- achtergrondinformatie;
- informatie over het onderzoek;
- voortgang van hoofdonderzoek en eventueel nevenonderzoek;
- ontwikkelingen in de internationale literatuur;
- commentaar van de onderzoeksgroep;
- conclusie en consequentie(s).

De onderzoeksgroepen zijn in de gelegenheid gesteld te reageren op de concepttekst over het eigen onderwerp. Ook heeft afstemming plaatsgevonden met het bureau van ZonMw. De volledige voortgangsrapportage is in concept, zoals gebruikelijk, ter consultatie voorgelegd aan de partijen in de zorg.

3 De voorwaardelijke toelatingstrajecten

3.1 Inleiding

In dit hoofdstuk bespreken we de voortgang van de nu lopende voorwaardelijke toelatingstrajecten.

3.2 Minimale interventietechnieken bij patiënten met chronische aspecifieke lage rugpijn; voorwaardelijke toelating 2012 – 2015

3.2.1 *Achtergrondinformatie*

Dit is de eerste interventie die voorwaardelijk tot het basispakket is toegelaten. Dit onderwerp heeft een lange voorgeschiedenis. In het verleden is namelijk herhaaldelijk door het toenmalige CVZ gesteld dat de minimaal invasieve pijnbestrijdingsbehandelingen bij chronische aspecifieke⁹ lage rugpijn onvoldoende evidence-based waren en daarom niet vanuit de basisverzekering mochten worden vergoed. Dit leidde tot veel bezwaren bij patiënten, zorgaanbieders en zorgverzekeraars. De interventie werd namelijk al jaren in groot volume geleverd en vergoed. De betreffende zorgaanbieders (anesthesiologen) waren van mening dat bij zorgvuldige selectie van de patiënt¹⁰ en inbedding van de pijnbestrijding in een multidisciplinair behandelingstraject, de interventie wel effectief zou zijn. Hiervoor was echter geen doorslaggevend bewijs, zodat we in goed overleg de minister van VWS hebben voorgesteld om dit in een landelijke studie uit te gaan zoeken.

3.2.2 *Informatie over het onderzoek, de MINT studie¹¹*

Minimaal invasieve pijnbestrijdingsprocedures toegevoegd aan een multidisciplinaire behandeling (volgens de richtlijn¹² de standaardbehandeling: een intensief oefenprogramma gedurende drie maanden) bij patiënten met chronische mechanische lage rugpijn worden in gerandomiseerde gecontroleerde studies vergeleken met de multidisciplinaire behandeling alleen. In plaats van één RCT worden er vier 'deel-RCTs' uitgevoerd, bij vier verschillende patiëntenpopulaties: patiënten met als pijnbron het facetgewricht, de discus intervertebralis, het sacro-iliacaal gewricht of met een mengbeeld. Voor alle groepen geldt dat eerst een proefblokkade wordt verricht. Indien deze effectief is, vindt randomisatie plaats voor ofwel standaardbehandeling alleen ofwel met de minimaal invasieve pijnbestrijding toegevoegd aan de standaardbehandeling.

Het primaire doel van de studies is het aantonen van een klinisch relevant verschil van 2 punten op de pijnintensiteitscore gegeven door de patiënten op een schaal van 0 tot 10. Patiënten worden gedurende één jaar gevolgd.

Secundaire doelen zijn het effect op functiescores, patiënttevredenheid en kwaliteit van leven. Er wordt een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd.

De groepsgrootte benodigd voor het aantonen van genoemd verschil is 204 patiënten per deel-RCT.

⁹ Aspecifiek: een term die in het verleden in de literatuur en in richtlijnen is gebruikt om aan te geven dat het gaat om pijn zonder specifieke oorzaak als tumor, fractuur of infectie. Later is deze term in onbruik geraakt. Men spreekt nu liever van 'mechanische' pijn, waarbij de oorzaak van de pijn wordt gezocht in degeneratieve afwijkingen van de discus, de facetgewrichten of de sacro-iliacaal gewrichten.

¹⁰ Selectie door lichamelijk onderzoek om na te gaan wat de bron van de chronische pijn lijkt te zijn, en een positieve proefblokkade.

¹¹ Minimale Interventionele Therapie.

¹² CBO-richtlijn 'Aspecifieke lage rugklachten', 2003.

3.2.3 *Voortgang*

3.2.3.1 Het hoofdonderzoek

De voorwaardelijke toelating tot het basispakket is ingegaan op 1 januari 2012. Op dat moment waren de voorbereidingen voor de uitvoering van het onderzoek echter nog lang niet klaar. Na een intensieve en veel tijd vergende voorbereiding is pas ruim één jaar na het begin van de voorwaardelijke toelatingsperiode het onderzoek van start gegaan. Daarnaast zijn er diverse aanloopproblemen geweest, waaronder onduidelijkheid over de precieze samenstelling van de multidisciplinaire behandeling (die per centrum bleek te verschillen) en over de vergoeding van de fysiotherapeutische behandeling daarin. Er zijn veel overleggen nodig geweest om hierin voortgang te bewerkstelligen. Er waren ook verschillen in interpretatie van de regelgeving over het vergoeden van zorg na afronding van het onderzoek of bij een hernieuwde zorgvraag na afronding van het onderzoek. Hierover werd pas laat in het traject afdoende duidelijkheid geboden. Een apart probleem vormde nog de 'vertaling' van de diagnose-interventie-combinaties naar zorgproducten in het DBC-systeem. Het is tot op heden niet mogelijk gebleken om passende en unieke zorgproducten te benoemen.

In het verloop van de studie bleek dat de deel-RCT voor patiënten met de discus intervertebralis als bron van de pijn, niet gevuld kon worden. Dit beeld kwam in zuivere vorm eigenlijk niet voor, meestal was er sprake van een mengbeeld. In overleg met alle betrokken partijen is vervolgens besloten om deze deel-RCT te beëindigen en de overige drie te continueren. De inclusiefase van deze drie deel-RCT's is in de loop van 2014 afgerond. De onderzoeksgroep zal op 1 september 2015 de resultaten van deze drie RCT's aan het Zorginstituut presenteren. Vanwege de langdurige problemen in de beginfase lukt het niet om van alle patiënten de één-jaarsgegevens te verzamelen binnen de nog beschikbare tijd. Van één van de drie deel-RCT's worden daarom de resultaten na negen maanden follow-up opgeleverd. Op basis van alle resultaten en een up-to-date systematische review van de internationale literatuur zal het Zorginstituut zich een nieuw oordeel vormen over de effectiviteit van de interventie t.o.v. de standaardbehandeling.

3.2.3.2 Het nevenonderzoek

In de beginperiode van voorwaardelijke toelating was de formulering in de wet ruim gesteld, zodat ook verzekerden met lage rugpijn die niet wilden deelnemen aan de gerandomiseerde studies, de interventie vergoed konden krijgen. Deze patiënten zijn in de afgelopen jaren gevolgd in een zgn. observationele studie. Hierin zijn inmiddels 4000 patiënten opgenomen. De observationele studie geeft o.a. informatie over de onderverdeling van de bronnen van chronische lage rugpijn in de totale groep en over het verloop bij patiënten met een negatieve proefblokkade. Dit observationele deel zal op 31 dec. 2015 worden beëindigd, de resultaten worden in de loop van 2016 verwacht.

3.2.4 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

De onderzoeksgroep zal over enkele maanden gelijktijdig met het leveren van de resultaten van de studie een update van de medisch-wetenschappelijke literatuur presenteren. De internationale literatuur is uiteraard van belang bij het formuleren van een nieuw standpunt aan het eind van 2015.

3.2.5 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

De onderzoeksgroep heeft last ondervonden van een aantal zaken in dit voorwaardelijk toelatingstraject:

- De voorwaardelijke toelating was al een feit voordat de onderzoeksprotocollen klaar waren, zodat er meteen al een achterstand in de inclusie ontstond.

- De -standaard- multidisciplinaire behandeling bevat fysiotherapie. Vanwege uitsluiting van fysiotherapie uit het basispakket betekende dit dat patiënten die deelnamen aan de studie de fysiotherapie zelf moesten betalen. Na uitvoerig overleg hebben de zorgverzekeraars uiteindelijk deze kosten op zich genomen.
- De minimaal invasieve pijnbehandelingen bij lage rugpijn werden al jaren toegepast en vergoed; dit was dus staande praktijk ondanks het onvoldoende evidence-based zijn van de interventies. Gedurende de looptijd van dit voorwaardelijke toelatingstraject is de regelgeving voor wat betreft de onderzoeksplicht gewijzigd. Dit leverde onduidelijkheid en onrust op. Verder bleek het uiterst moeilijk voor patiënten en behandelaars om te accepteren dat de behandeling bij een hernieuwde zorgvraag na afronding van het onderzoek niet meer werd vergoed uit het basispakket. Hier werd overigens pas eind 2014 afdoende duidelijkheid over gegeven.
- Ondanks al deze problemen is het gelukt om kwalitatief goed pragmatisch onderzoek op landelijke schaal uit te voeren en grotendeels af te ronden.

3.2.6 *Conclusie en consequentie(s)*

Het voorwaardelijke toelatingstraject van minimaal invasieve pijnbestrijding bij chronische lage rugpijn stopt aan het eind van dit jaar. Het ziet er naar uit dat, ondanks de diverse problemen bij de voortgang van dit traject, het Zorginstituut vóór 31 december 2015 op basis van de resultaten van de studies -ingebed in de actuele stand van zaken in de internationale literatuur- een goed onderbouwd standpunt kan maken over de vraag of de interventies conform de stand van de wetenschap en praktijk zijn. .

Een aantal van de ondervonden problemen is inmiddels ondervangen:⁵

- voorwaardelijke toelating van een interventie gaat nu pas in als onderzoeksprotocollen en samenwerkingsafspraken klaar zijn (beschreven in 'het convenant');
- ook patiënten zijn vertegenwoordigd in het convenant;
- de onderzoeksplicht is nu duidelijker beschreven in de regelgeving.

3.3 **Intra-arteriële behandeling door middel van thrombolysie/thrombectomie bij een acuut ischemisch cerebrovasculair accident (CVA); voorwaardelijke toelating 2013 – 2016**

3.3.1 *Achtergrondinformatie*

Per jaar worden in Nederland 32.000 personen met een acuut CVA opgenomen in een ziekenhuis. Aangezien blijvende invaliditeit vaak het gevolg is, is dit een aandoening met een grote maatschappelijke impact. De standaardbehandeling is intraveneuze thrombolysie (toediening van bloedverdunnende medicatie via een infuus), echter dit is niet bij iedere patiënt mogelijk en bovendien minder effectief bij afsluiting van de grotere vaten in de hersenen. Een meer rechtstreekse behandelwijze is intra-arteriële behandeling door middel van toediening van bloedverdunders en eventueel mechanische verwijdering van het stolsel. Deze intra-arteriële behandeling is veel complexer en arbeidsintensiever dan de intraveneuze behandeling en gaat gepaard met hogere kosten. Het is dus belangrijk om de kosten en effecten van deze nieuwe behandeling te onderzoeken en te vergelijken met de standaardbehandeling.

In 2010 is in Nederland de MRCLEAN studie gestart waarin de effectiviteit van de nieuwe behandeling na drie maanden wordt vergeleken met de gebruikelijke zorg. Door voorwaardelijke toelating van de interventie tot het basispakket is het mogelijk geworden om de follow-up duur van deze studie te verlengen naar 2 jaar en er een

kosteneffectiviteitsanalyse aan te verbinden.¹³

3.3.2 *Informatie over het onderzoek: de MRCLEAN studie en de MRCLEAN-R¹⁴*

Intra-arteriële behandeling toegevoegd aan de standaardbehandeling wordt in een gerandomiseerde gecontroleerde multi-center studie vergeleken met de standaardbehandeling alleen. Het primaire doel van de studie is het aantonen van 10% meer patiënten met een gunstige uitkomst (zelfstandig functioneren of het voorkómen van invaliditeit/overlijden) drie maanden na de behandeling. De patiënten worden gedurende een periode van in totaal twee jaar gevolgd voor de secundaire uitkomstmaten zoals lange termijns neurologische uitkomst en kwaliteit van leven. Aan het onderzoek is een kosteneffectiviteitsanalyse gekoppeld. De groepsgrootte benodigd voor de studie is 500.

Mede dankzij de voorwaardelijke toelating van de interventie tot het basispakket is de inclusie in de MRCLEAN studie vlot verlopen en is het mogelijk om na afronding van de inclusie een registratiestudie (MRCLEAN-R) te starten. Dit betekent dat na afronding van de inclusie nieuwe patiënten behandeld kunnen worden met de interventie, mits gegevens over effectiviteit en complicaties worden opgenomen in de registratiestudie.

3.3.3 *Voortgang*

3.3.3.1 Het hoofdonderzoek

De MRCLEAN studie is in 2010 gestart. In het voorjaar van 2014 is de inclusie afgerond. De resultaten drie maanden na behandeling zijn inmiddels gepubliceerd.¹⁵ Uit deze gegevens blijkt dat intra-arteriële behandeling veilig en effectief is op de korte termijn. De follow-up van de geïncludeerde patiënten verloopt volgens plan en kan tijdig worden afgerond, zodat het Zorginstituut eind 2016 een nieuw standpunt kan vaststellen over de kort- en langdurende effectiviteit van de behandeling t.o.v. de gebruikelijke zorg.

Vermeldenswaard is verder dat het voor de zorgverzekeraars niet mogelijk is om te controleren of de intra-arteriële behandeling alleen in het kader van het voorwaardelijke toelatingsonderzoek wordt geleverd, aangezien er geen uniek zorgproduct gemaakt is in het DBC-systeem.

3.3.3.2 Het nevenonderzoek

In de MRCLEAN-R registratiestudie beoogt men ongeveer 500 patiënten te includeren, in ieder geval tot het einde van de voorwaardelijke toelatingsperiode. Dit zijn alle patiënten die in Nederland intra-arterieel worden behandeld voor een acuut CVA.

3.3.4 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

Na de publicatie van de korte termijns gegevens van de MRCLEAN studie zijn inmiddels vier andere studies gepubliceerd die eveneens een klinisch relevant verschil in effectiviteit laten zien drie maanden na intra-arteriële behandeling. Deze bevestigen de MRCLEAN resultaten. Eerder zijn echter ook studies zonder positieve effecten van intra-arteriële behandeling gepubliceerd. Deze discrepantie is mogelijk toe te schrijven aan verschillen in het behandelprotocol, selectie van patiënten op basis van beeldvorming, het gebruik van betere mechanische thrombectomie devices en de tijdsduur tussen CVA en intra-arteriële behandeling.

¹³ In een eerder standpunt over deze behandeling heeft het Zorginstituut (indertijd CVZ) gesteld lange termijns resultaten (twee jaar) nodig te vinden voor een positief oordeel.

¹⁴ MR CLEAN: Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands. MR Clean-R: registratiestudie na afronding van de inclusiefase van de MR CLEAN trial.

¹⁵ New Engl J Med 2014; 371: 11-20.

3.3.5 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

De onderzoeksgroep wordt door de voorwaardelijke toelating in staat gesteld de lange termijns uitkomsten van de interventie te analyseren en tevens een kosteneffectiviteitsanalyse uit te voeren. Dit levert veel waardevolle informatie op, niet alleen over de effecten van de behandeling maar ook over de implementatie van de behandeling in de huidige zorg. Wat betreft de lange termijns klinische uitkomsten zal de onderzoeksgroep de eerste zijn die hierover kan rapporteren. De groep is van mening dat Nederland hierdoor in een unieke positie wordt geplaatst wat betreft wetenschappelijk onderzoek in de neurologie. Tenslotte laat de onderzoeksgroep weten dat de periodieke samenkomsten (de klankbordgroepbijeenkomsten) waarin de betrokken partijen (ZonMw, ZN, patiëntenvereniging) vertegenwoordigd zijn als zeer nuttig worden ervaren voor het verdere verloop en de kwaliteit van het onderzoek.

3.3.6 *Conclusie en consequentie(s)*

De korte termijns resultaten van de MRCLEAN studie zijn recent gepubliceerd. In het voorwaardelijk toelatingstraject is afgesproken om de follow-up voort te zetten tot een twee-jaars follow-up is bereikt en om een kosteneffectiviteitsanalyse uit te voeren. De onderzoekers hebben aangegeven dit binnen de periode van voorwaardelijke toelating te kunnen bereiken. Dit betekent dat het Zorginstituut tijdig, vóór 31 december 2016, een nieuw standpunt kan maken over de vraag of de interventie conform de stand van de wetenschap en praktijk is.

In geval van een positief standpunt vinden wij het belangrijk dat de beroepsgroep een set van kwaliteitseisen formuleert voor de centra die de behandeling (gaan) uitvoeren, omdat uit de korte termijns resultaten van de MRCLEAN studie blijkt dat de effectiviteit van de interventie mede bepaald wordt door de kwaliteit van de zorg. Daarnaast vinden wij het belangrijk dat er een indicatieprotocol komt waarin omschreven staat welke patiënten in aanmerking komen voor de interventie, omdat zorgverzekeraars deze informatie nodig hebben om selectief en kwalitatief goede zorg te kunnen inkopen.

3.4 **Behandeling met percutane renale denervatie voor therapieresistente hypertensie; voorwaardelijke toelating 2013-2016**

3.4.1 *Achtergrondinformatie*

Hypertensie is een veel voorkomende aandoening die gepaard gaat met een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Geschat wordt dat in de westerse wereld 30-40 % van de volwassen bevolking een te hoge bloeddruk heeft. Meestal kan geen specifieke oorzaak worden gevonden. De huidige behandeling is gebaseerd op aanpassing van de leefstijl (zoutgebruik aanpassen, alcoholconsumptie aanpassen, gewichtsreductie) in combinatie met geneesmiddelen. Deze behandeling dient levenslang te worden voortgezet. Bij ongeveer 20-30% van de patiënten is de behandeling niet effectief, zodat gesproken wordt van therapie-resistente hypertensie.¹⁶

Er zijn aanwijzingen dat renale denervatie, het uitschakelen van de sympathische zenuwvoorziening van de nierslagaders, bij deze patiënten kan leiden tot aanzienlijke bloeddrukverlaging en/of een verbeterde behandelbaarheid van de bloeddruk. Het betreft een éénmalige behandeling in de nierslagaders die percutaan wordt uitgevoerd (vergelijkbaar met een dotter van een bloedvat). Deze veelbelovende interventie lijkt bij aangetoonde effectiviteit ook kosteneffectief en mogelijk kostenbesparend te zijn ten opzichte van de gebruikelijke behandeling. Sinds 1 januari 2013 is deze interventie voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket met hieraan gekoppeld een landelijk onderzoek naar de effectiviteit.

¹⁶ Dit kan ook een gevolg zijn van non-compliance of van onaanvaardbare bijwerkingen van de therapie.

Naast de potentieel gunstige kosteneffectiviteit was er de volgende overweging om deze behandeling voor te stellen voor voorwaardelijke toelating: in 2011-2012 stond de behandeling erg in de belangstelling, was gewild bij patiënten en zorgaanbieders en werd daarom al op ruime schaal toegepast (vaak zonder directe koppeling aan onderzoek) en vergoed, ondanks op dat moment nog onvoldoende robuust bewijs voor de effectiviteit van de interventie. Door middel van voorwaardelijke toelating werd beoogd om zo vlot mogelijk gegevens van goede kwaliteit te kunnen verzamelen over de effectiviteit ten opzichte van de standaardbehandeling en om daarnaast uitbreiding van de toepassing van deze interventie te beheersen. De benodigde gegevens worden verzameld in de Sympathy-trial.

3.4.2 *Informatie over het onderzoek: de Sympathy trial*

Percutane renale denervatie toegevoegd aan de standaardbehandeling wordt in een gerandomiseerde gecontroleerde multi-center studie vergeleken met standaardbehandeling alleen. Het primaire doel van de studie is het aantonen van een statistisch significant en klinisch relevant verschil in bloeddruk van minstens 5 mm Hg¹⁷ zes maanden na de behandeling. De patiënten worden daarna gedurende minstens twee jaar iedere zes maanden gevolgd voor de secundaire uitkomstmaten zoals cardiovasculaire gebeurtenissen, wijzigingen in medicatievoorschrift en -gebruik en veranderingen in nierfunctie. Daarnaast wordt een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd. De groepsgrootte benodigd voor het aantonen van genoemd bloeddrukverschil is 195 patiënten.¹⁸ Om de robuustheid van de studie te vergroten is dit aantal verhoogd naar 300. Er is een interimanalyse afgesproken op het moment dat er 150 patiënten zijn met tenminste zes maanden follow-up. Deze interimanalyse is bedoeld om te kijken naar futiliteit: indien op dat moment een gering verschil in bloeddruk wordt gezien, is dat reden om de studie te beëindigen vanwege futiliteit: doorgaan zal dan niet tot relevante resultaten leiden. Wordt daarentegen een groot verschil gezien, dan kan dat eveneens reden zijn om de studie te beëindigen aangezien het doel is bereikt. Met tussenliggende resultaten wordt de studie gecontinueerd.^{19, 20}

3.4.3 *Voortgang*

3.4.3.1 Het hoofdonderzoek

De voorwaardelijke toelating van de interventie is ingegaan op 1 januari 2013. Op dat moment waren nog niet alle deelnemende centra klaar met de voorbereidingen voor de uitvoering van het onderzoek.²¹ De eerste patiënt werd in mei 2013 geïncludeerd. Na deze vertraagde start is de inclusie op gang gekomen, hoewel er wel problemen zijn in de uitvoering van de voorwaardelijke toelating die voor vertraging zorgen. Het blijkt dat zorgverzekeraars de interventie niet in alle aan de studie deelnemende centra willen contracteren, hetgeen de inclusie belemmert.

¹⁷ Een verschil van 5 mm Hg gaat gepaard met een reductie van hart- en vaatziekten in deze patiëntengroep van 25 tot 40%, afhankelijk van om welk cardiovasculair event het gaat.

¹⁸ Met een tweezijdige alpha van 5% en 90% power.

¹⁹ Als het 95% betrouwbaarheidsinterval de 5 mmHg niet bevat én het gemiddelde verschil tussen de groepen is lager dan 5 mmHg, dan zal de DSMB hoogst waarschijnlijk het advies geven om de trial te stoppen vanwege futiliteit.

Als het 95% betrouwbaarheidsinterval de 5 mmHg niet bevat én het gemiddelde verschil tussen de groepen is hoger dan 5 mmHg, zal de DSMB hoogst waarschijnlijk het advies geven om de trial te stoppen vanwege goed resultaat.

In alle andere gevallen wordt de studie gecontinueerd.

²⁰ Deze besluitvorming is protocollair vastgelegd en goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het UMC Utrecht en de Data Safety Monitoring Board van de Sympathy trial.

²¹ In de beginperiode van de voorwaardelijke toelating werd de regelgeving op een vast moment gewijzigd, ongeacht of de voorbereidingen voor het onderzoek op dat tijdstip waren afgerond. Voor dit onderwerp en enkele andere onderwerpen gold dus dat de interventie al wel voorwaardelijk was toegelaten terwijl patiënten nog niet konden deelnemen aan het onderzoek. Inmiddels is de procedure gewijzigd waardoor de voorwaardelijke toelating pas start op het moment dat het onderzoek gaat lopen.

Daarnaast is het ondanks de betrokkenheid van DBC-Onderhoud bij de voorbereiding van het traject niet gelukt om een onderscheidend zorgproduct te maken. Dit betekent dat de behandeling ook 'ongezien' kan worden gedeclareerd en dat zorgverzekeraars niet kunnen controleren of de interventie uitsluitend in het kader van het onderzoek wordt geleverd. Er is evenmin een passend tarief voor de interventie gemaakt. Dit heeft volgens de onderzoekers tot gevolg dat de afgesproken inkomsten niet kostendekkend zijn en ziekenhuizen financieel nadeel ondervinden door deelname aan de studie. Dit kan ertoe leiden dat behandelaars weliswaar graag willen deelnemen, maar het ziekenhuismanagement niet akkoord gaat.

Een andere belangrijke reden voor de initiële vertraging is dat aanvankelijk de regelgeving (te) ruim was geformuleerd, waardoor ook patiënten die niet wilden deelnemen aan de RCT, de interventie konden ontvangen. Dit leidde ertoe dat renale denervatie vaker buiten dan binnen trialverband werd uitgevoerd. Inmiddels is de regelgeving gewijzigd en is dit niet meer toegestaan.

Een tweede, inhoudelijke reden voor vertraging van de studie is de publicatie (voorjaar 2014) van een studie uitgevoerd in de Verenigde Staten, waarin renale denervatie werd vergeleken met een sham procedure.²² Het bleek dat in beide groepen de bloeddruk afnam, echter zonder verschil tussen de beide interventies. Deze gegevens leidden tot grote verwarring in de renale denervatie wereld. Het gevolg was dat een aantal deelnemende centra tijdelijk afzag van actieve deelname aan het onderzoek, waardoor de inclusie van patiënten in het onderzoek gedurende een aantal maanden vrijwel tot stilstand kwam. Genoemde publicatie is in 2014 door de onderzoeksgroep en in de literatuur uitvoerig geanalyseerd; de publicatie bleek een aantal methodologisch zwakke kenmerken te bevatten. Zo is duidelijk geworden dat een zeer groot aantal centra deelnam, waardoor elke interventiespecialist slechts enkele interventies in de studie uitvoerde. De vraag is dus of de vaardigheid van de behandelaars en daarmee de kwaliteit van de uitgevoerde behandeling goed genoeg is geweest in deze studie. Daarnaast zijn er twijfels of het medicatiegebruik afdoende is gemonitord. Tenslotte is de studiepoulatie anders samengesteld dan in Europa (ongeveer 25% Afro-Americans). Deze gegevens zijn besproken in de Data Safety Monitoring Board (DSMB) van het Sympathy-project en in de centrale Medisch-Ethische Toetsings Commissie (METC). Beide gremia hebben geconcludeerd dat er geen redenen waren om de Sympathy trial voortijdig te beëindigen. Argumenten hiervoor waren dat er geen veiligheidsissues waren en dat uit de genoemde studie vanwege alle tekortkomingen niet kon worden geconcludeerd dat de interventie niet effectief is.

Na uitgebreide analyse en bespreking van deze studie en andere nieuwe studies (zie ook paragraaf 3.4.4) is de inclusie van de trial weer op gang gekomen. Er is echter inmiddels een achterstand ontstaan die niet in korte tijd ongedaan kan worden gemaakt.

De onderzoeksgroep heeft een aantal initiatieven ontplooid om de voortgang van de studie te bevorderen. Zij heeft een aantal refereravonden voor collega's verzorgd, een nascholingscursus voor medisch adviseurs van zorgverzekeraars en voorlichtende artikelen voor patiënten en huisartsen gepubliceerd. Daarnaast wordt onderzocht of het mogelijk is dat enkele Duitse centra aansluiten bij het onderzoek. Tenslotte wordt in het voorjaar van 2016 een (al geplande) interimanalyse uitgevoerd bij 150 patiënten. Afhankelijk van de uitkomst hiervan kan de gerandomiseerde studie eventueel worden beëindigd. Ongeacht de uitkomst van deze interim-analyse zullen overigens de behandelde patiënten gedurende langere

²² Een sham procedure is een 'nep' ingreep die voor de patiënt niet/nauwelijks is te onderscheiden van de echte behandeling.

tijd worden vervolgd in de registratiestudie.

3.4.3.2 Het nevenonderzoek

Gelijktijdig met de Sympathy trial is een landelijke registratiestudie van start gegaan, deels gefinancierd door de Nierstichting Nederland. In deze registratie worden gegevens van alle patiënten die worden behandeld met renale denervatie, verzameld en gevolgd wat betreft ziekte en sterfte. Met de registratie hoopt men vragen te beantwoorden over eventuele complicaties op lange termijn, over voorspellende factoren voor effectiviteit van de interventie, eventuele verschillen tussen gebruikte devices en over de lange termijns effecten op bloeddruk, nierfunctie en cardiovasculaire gebeurtenissen. In totaal bevat de database op dit moment gegevens van ongeveer 400 patiënten.

3.4.4 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

In januari 2015 heeft de onderzoeksgroep een nieuwe systematische review van de literatuur over renale denervatie uitgevoerd. De search strategie leverde 1334 artikelen op. Vijf hiervan betroffen RCT's, met wisselende resultaten. In vergelijking met een controlegroep (standaardbehandeling, twee RCT's) verlaagde renale denervatie de bloeddruk aanzienlijk. In vergelijking met een sham procedure (één RCT) werd geen significant verschil gezien, en in vergelijking met intensivering van de medicamenteuze behandeling (twee RCT's) werd eveneens geen significant verschil in effect gezien. Uit vervolgstudies is overigens wel gebleken dat als er effect wordt gevonden, dit bij de meeste patiënten beklijft tot meer dan twee jaar na de interventie.

De onderzoeksgroep en internationale experts (gepubliceerde expert opinies) concluderen uit de beschikbare studies dat op dit moment nog geen definitieve conclusie kan worden getrokken over de effectiviteit van renale denervatie bij therapie resistente hypertensie. Mogelijk zal renale denervatie equivalent blijken te zijn aan intensieve chronische medicamenteuze behandeling, maar kosteneffectief/kostenbesparend zijn t.o.v. die behandeling. Uit diverse data-analyses blijkt verder dat zorgvuldige selectie van geschikte patiënten belangrijk is: renale denervatie is niet voor iedere hypertensiepatiënt een zinvolle optie. Er lijkt vooral bij patiënten met een gestoorde nierfunctie effect te zijn. De onderzoekers stellen dat er internationaal consensus is dat renale denervatie de potentie heeft om een belangrijke aanvulling te zijn in het therapeutisch arsenaal, voor zorgvuldig geselecteerde patiënten.

3.4.5 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

De onderzoekers zijn sterk gemotiveerd om de Sympathy trial te continueren. De Sympathy trial onderscheidt zich van andere studies doordat (1) ook patiënten met een verminderde nierfunctie worden geïnccludeerd, (2) door een degelijke kwantificatie van het werkelijke medicatiegebruik door patiënten en (3) doordat alleen centra met voldoende ervaring met de interventie deelnemen. Een ander sterk argument is dat de meeste andere studies door de device-industrie zijn gesponsord en er behoefte is aan onafhankelijk onderzoek naar de interventie. Het aanvankelijke enthousiasme voor renale denervatie is getemperd, maar dat betekent niet dat renale denervatie op dit moment geschrapt zou moeten worden uit het arsenaal. Het betekent wel dat er zorgvuldige selectie van patiënten moet plaatsvinden en dat de behandeling in gespecialiseerde centra (gespecialiseerd in zowel de diagnostiek als de behandeling van therapieresistente hypertensie) dient plaats te vinden. Dit kan alleen aan de hand van analyses van goed en degelijk onderzoek waaronder de Sympathy trial.

3.4.6 *Conclusie en consequentie(s)*

De voorwaardelijke toelating tot het basispakket van de behandeling renale

denervatie bij therapieresistente hypertensie ondervindt problemen.

Allereerst zijn er uitvoeringsproblemen. In de eerste periode van de voorwaardelijke toelating van deze interventie was de regelgeving zo ruim geformuleerd dat ook patiënten die niet aan de RCT wilden deelnemen de zorg konden ontvangen. Dit leidde ertoe dat de behandeling wel werd geleverd, maar vaak buiten de RCT om. Inmiddels is deze maas in de regelgeving gerepareerd. Vervolgens is een obstakel dat zorgverzekeraars niet alle aan de studie deelnemende centra zouden willen contracteren en het overeengekomen tarief niet in alle centra kostendekkend zou zijn. Dit probleem doet zich voor ondanks het gegeven dat DBC-Onderhoud, NZa en ZN betrokken zijn geweest bij de voorbereiding van dit voorwaardelijk toelatingstraject. Enerzijds kan gesproken worden van 'kinderziektes', de nieuwigheid en onbekendheid van het voorwaardelijke toelatingsinstrument. Anderzijds ligt hieraan een structureel probleem ten grondslag, namelijk de toelating tot het basispakket van de te onderzoeken interventie in plaats van een subsidieregeling voor het leveren van de zorg buiten het pakket om.²³ Het Zorginstituut heeft bij het ministerie van VWS meermaals aandacht gevraagd voor dit probleem en ook ZN heeft zijn bezwaren over de huidige vormgeving kenbaar gemaakt bij het ministerie. Hierop komen wij later in dit rapport terug.

In de tweede plaats heeft de inclusie van patiënten in de hoofdstudie vertraging opgelopen om inhoudelijke redenen zoals boven besproken. Door analyse van nieuwe publicaties lijken er wat dit betreft geen obstakels meer te zijn. Op dit moment (april 2015) nemen 99 patiënten deel aan de studie. Gezien het feit dat aanmelding voor de studie inmiddels weer op gang is gekomen lijkt het realistisch om te verwachten dat eind 2015 minstens 150 patiënten zullen zijn geïncludeerd. Dat betekent dat van minstens 150 patiënten een follow-up van minimaal zes maanden beschikbaar zal zijn medio 2016, op het moment dat de resultaten bij het Zorginstituut moeten worden aangeleverd. De geplande interim-analyse zal uitsluitend moeten geven of de studie gecontinueerd wordt. In geval van continuering is het minimaal te includeren patiënten daarna nog 45.

Gezien het bovenstaande is het Zorginstituut, gesteund door zijn Wetenschappelijke Adviesraad²⁴, van mening dat de voorwaardelijke toelating van deze interventie gecontinueerd kan worden in afwachting van de interimanalyse. De argumenten hiervoor zijn de volgende:

- de interimanalyse is goed uitgewerkt en duidelijk;
- het bereiken van 150 geïncludeerde patiënten in het najaar van 2015 lijkt realistisch en de resultaten van de interimanalyse zullen dus medio 2016 bekend zijn. Dit is op tijd voor het tijdig²⁵ maken van een standpunt indien de resultaten van de interimanalyse leiden tot het stoppen van de inclusie en randomisatie;
- gezien de op dit moment beschikbare resultaten van andere studies (die zowel positief als negatief zijn) zal de Sympathy trial de doorslag kunnen geven zowel bij positieve als bij negatieve resultaten;
- alleen bij afronding van het onderzoek zal, indien het Zorginstituut tot de conclusie komt dat de behandeling niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, er voldoende steun zijn om de behandeling niet meer te vergoeden vanuit de basisverzekering.

²³ De discussie over de voor- en nadelen van de verschillende manieren om voorwaarden te stellen aan vergoeding van zorg is elders al uitgebreid gevoerd. Hier is relevant om te noemen dat via een subsidieregeling bepaald zou worden door overheid/Zorginstituut welke centra deelnemen aan een studie en tegen welke vergoeding.

²⁴ De WAR heeft een werkgroep ingesteld voor het voorwaardelijke toelatingsprogramma. Een aantal leden van deze werkgroep heeft de voortgang van de Sympathy trial beoordeeld.

²⁵ D.w.z. vóór het aflopen van de voorwaardelijke toelatingsperiode op 31 december 2016.

Als de interimanalyse een tussenliggende uitslag oplevert en de onderzoeksgroep dus doorgaat met de inclusie van patiënten tot een aantal van minstens 195, valt te overwegen om als dit nodig zou zijn de voorwaardelijke toelating met bijvoorbeeld één jaar te verlengen. Indien aan de orde²⁶, zullen we dit tijdig met het ministerie van VWS bespreken.

Tenslotte: in geval van een positief standpunt eind 2016 vinden wij het belangrijk dat de beroepsgroepen de dataregistratie continueert. Daarnaast vinden wij het belangrijk dat er een set van kwaliteitseisen komt voor de centra die de behandeling (gaan) uitvoeren en een indicatieprotocol waarin staat omschreven welke patiënten in aanmerking komen voor de interventie. Dit is noodzakelijk aangezien de onderzoekers aangeven dat kenmerken van patiënten én vaardigheid van interventiespecialisten van doorslaggevend belang kunnen zijn voor de effectiviteit van de interventie. Zorgverzekeraars hebben deze gegevens nodig voor selectieve inkoop van kwalitatief goede zorg.

3.5 Autologe stamceltransplantatie bij therapierefractaire patiënten met de ziekte van Crohn; voorwaardelijke toelating tot het basispakket 2014 – 2017

3.5.1 Achtergrondinformatie

De ziekte van Crohn is een chronische inflammatoire darmziekte, waarbij ontstekingen in vrijwel elk deel van het maagdarmsstelsel kunnen ontstaan. De morbiditeit kan aanzienlijk zijn door het ontstaan van fistels, abscessen, herhaaldelijk chirurgisch ingrijpen, korte-darm syndroom en complicaties aan lever- en galwegen. Ook komen ziekte-uitingen buiten het maagdarmsstelsel voor, zoals ontstekingen van ogen, gewrichten en de huid. De incidentie van de aandoening is in Nederland 7/100.000 per jaar. Het gaat vaak om relatief jonge mensen. 24% van de patiënten met de ziekte van Crohn is arbeidsongeschikt.

De behandeling bestaat uit afweerremmende middelen zoals corticosteroïden azathioprine en methotrexaat. Tot de tweedelijns behandeling worden TNF-alfa remmers (influximab en adalimumab) en, recent, integrine antagonisten (vedolizumab) gerekend. Deze middelen moeten vaak chronisch worden gebruikt en hebben elk hun eigen bijwerkingen. De tweedelijns-medicatie is bovendien kostbaar. Een klein deel van de patiënten reageert onvoldoende op de gebruikelijke medicatie en houdt (invaliderende) ziekteactiviteit.

Er zijn enkele case reports verschenen waaruit blijkt dat autologe stamceltransplantatie bij ernstige, therapierefractaire M. Crohn een grote kans op langdurige remissie geeft. Deze behandeling werd aanvankelijk alleen gebruikt bij kwaadaardige ziekten. Echter, de laatste jaren wordt het meer en meer toegepast bij auto-immuunziekten. Na afname van de eigen stamcellen krijgt de patiënt chemotherapie; als het beenmerg 'leeg' is, worden de eigen stamcellen weer teruggegeven waarna de auto-immuun activiteit in principe verdwenen is. Dit is een éénmalige behandeling. Als de patiënt hierna in remissie komt, maakt dit chronische behandeling met dure immuunsuppressieve middelen overbodig. Daarnaast verwacht men dat de algemene gezondheidstoestand zodanig verbetert dat sociale participatie waaronder werkhervatting weer mogelijk is. De behandeling is daarom potentieel kostenbesparend.

Vanaf 2014 is de behandeling voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket. De behandeling wordt uitgevoerd in één topklinisch ziekenhuis en één academisch ziekenhuis die hierbij intensief samenwerken.

²⁶ Uiteraard hangt dit af van de stand van zaken van de trial op dat moment én van de wetenschappelijke ontwikkelingen internationaal.

3.5.2 *Informatie over het onderzoek*

Het gaat om een gering aantal patiënten, ongeveer 5 tot 10 per jaar, die 'uitbehandeld' zijn met de gebruikelijke therapie. Om deze redenen is gekozen voor een prospectieve niet-vergelijkende studie. In aanmerking komende patiënten worden door een multidisciplinair expertpanel beoordeeld voordat besloten wordt tot de behandeling.

Het doel van de studie is om het klinische effect van de autologe stamceltransplantatie na één jaar te evalueren. De ziekteactiviteit wordt gemeten met ziektespecifieke scoringsystemen.

3.5.3 *Voortgang*

Het project heeft aanloopproblemen ondervonden. Op het moment van het ingaan van de voorwaardelijke toelating (1 januari 2014) was het behandelprotocol nog niet definitief vastgesteld en was ook nog geen toestemming van de METC verkregen. Uiteindelijk zijn in 2014 twee patiënten volgens het protocol behandeld. Op dit moment zijn er vier nieuwe kandidaten in screening. De behoefte aan deze behandeling lijkt op dit moment door de recente introductie van het nieuwe geneesmiddel vedolizumab wat afgenomen. Dit is een nieuw monoklonaal antilichaam dat effectief zou kunnen zijn bij inflammatoire darmziekten. Behandelaars lijken graag eerst dit middel te willen toepassen voordat zij hun patiënt verwijzen voor een autologe stamceltransplantatie. Registratiestudies hebben overigens laten zien dat slechts een minderheid van de patiënten met de ziekte van Crohn goed reageert op deze medicatie; de onderzoekers verwachten dan ook dat in de loop van de komende maanden de inclusie zal toenemen.

3.5.4 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

Er zijn tot nu toe slechts case reports verschenen over de toepassing van autologe stamceltransplantatie bij ernstige M. Crohn. Er is een internationale RCT gaande, echter met een zwaarder stamceltransplantatie-regime. De resultaten hiervan worden binnen enkele jaren verwacht.

3.5.5 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

De onderzoeksgroep heeft behoudens enkele inhoudelijke opmerkingen bij de concept-tekst, geen opmerkingen over de uitvoering van de voorwaardelijke toelating van deze interventie.

3.5.6 *Conclusie en consequentie(s)*

Autologe stamceltransplantatie is een intensieve behandeling, die mogelijk effectief en kostenbesparend is bij patiënten met ernstige, therapie-refractaire ziekte van Crohn. Met name vanwege de mogelijke kostenbesparingen is deze interventie sinds 2014 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket. Tot nu toe zijn er minder patiënten behandeld dan aanvankelijk gedacht, deels verklaard door een vertraagde start van het onderzoek, en deels doordat er een nieuw immunosuppressivum beschikbaar is waardoor de stamceltransplantatie pas later in het beloop van de ziekte aan de orde komt. Ondanks het beperkte patiënten dat deelneemt aan het (hoofd)onderzoek, blijft het belangrijk om het remissiepercentage en de kosteneffectiviteit van deze behandeling in kaart te brengen.

3.6 Transluminale endoscopische step-up benadering bij patiënten met geïnfekteerde pancreasnecrose; voorwaardelijke toelating 2014 – 2017

3.6.1 Achtergrondinformatie

Per jaar krijgen ongeveer 3.500 patiënten in Nederland een acute pancreatitis. Bij 30% hiervan ontstaat necrose van het pancreas en/of het weefsel daaromheen. De ernstigste complicatie hierbij is infectie, in ongeveer 40% van de gevallen leidend tot overlijden en ernstige morbiditeit. Dit gaat gepaard met vaak langdurige opname op de intensive care en met hoge kosten. In Nederland gaat het om ongeveer 210 patiënten per jaar.

De standaardbehandeling is een chirurgische step-up benadering, waarbij begonnen wordt met percutane drainage en als de patiënt niet opknapt vervolgens (zo minimaal mogelijke) chirurgie.

In enkele kleinere, niet-gerandomiseerde studies is een nieuwe benaderingswijze van de geïnfekteerde necrose onderzocht. Via een endoscoop (ingebracht via de slokdarm in de maag) wordt het abces aangeprikt, ontlast en er wordt een drainage katheter achtergelaten. Een volgende stap is om, als de patiënt niet herstelt, opnieuw via de endoscopische route en eventueel herhaaldelijk, het abces uit te ruimen. Voordelen zijn dat de behandeling niet via de buikholte plaatsvindt en dat geen algehele anaesthesie nodig is. Het vermijden van de toegang via de buik heeft als grootste voordeel dat er geen kans bestaat op pancreasfistels, die vaak voor veel morbiditeit zorgen. Sinds 1 januari 2014 is de endoscopische step-up benadering voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket. In de TENSION trial wordt de effectiviteit hiervan in vergelijking met de standaard chirurgische step-up benadering onderzocht.

3.6.2 Informatie over het onderzoek: de TENSION trial

Endoscopische step-up behandeling van geïnfekteerde necrotiserende pancreatitis wordt in een gerandomiseerde gecontroleerde studie vergeleken met de chirurgische standaardbehandeling. Het primaire doel van de studie is het aantonen van een afname in mortaliteit/ernstige morbiditeit na zes maanden. Secundaire doelen zijn o.a. het vinden van verschillen in de opnameduur op de intensive care, de kwaliteit van leven en een kosteneffectiviteitsanalyse. De hypothese is dat de combinatie mortaliteit/ernstige morbiditeit kan afnemen van ongeveer 40% naar 17%. Om dit te kunnen aantonen worden in totaal 98 patiënten in de studie geïnccludeerd. Hierna wordt voor de resterende duur van de voorwaardelijke toelating een observationele studie gestart waarin de klinische gegevens worden verzameld van de patiënten die met de nieuwe interventie worden behandeld.

3.6.3 Voortgang

3.6.3.1 Het hoofdonderzoek

De inclusiefase is inmiddels afgerond. De verwachting is dat de follow-up in het derde kwartaal van 2015 compleet zal zijn. De resultaten zullen dus ruimschoots voor de afronding van het voorwaardelijke toelatingstraject (31 december 2017) beschikbaar zijn, zodat het Zorginstituut tijdig een standpunt kan formuleren.

3.6.3.2 Het nevenonderzoek

In maart 2015 is gestart met de inclusie van patiënten in de observationele studie. Inmiddels zijn hierin twee patiënten geïnccludeerd.

- 3.6.4 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*
Er is geen relevante nieuwe (inter-)nationale literatuur verschenen op het gebied van endoscopische behandeling van patiënten met een geïnfecteerde necrotiserende pancreatitis.
- 3.6.5 *Commentaar van de onderzoeksgroep*
De uitvoering van de TENSION trial verloopt volgens plan. Naar de mening van de onderzoekers heeft de trial de centralisatie en specialisatie van de behandeling van deze ernstig zieke patiëntengroep bevorderd.
De onderzoeksgroep merkt verder op dat het aanvullend uitvoeren van een observationele studie tijd vergt en met extra kosten gepaard gaat. Aangezien hierin niet wordt voorzien, is dit een punt van aandacht voor toekomstige projecten. Daarnaast zijn de onderzoekers van mening voorzichtig te moeten zijn met het verrichten van een nieuwe behandelwijze waarvan de resultaten nog niet bekend zijn.
- 3.6.6 *Conclusie en consequentie(s)*
De resultaten van de TENSION trial komen volgens plan tijdig beschikbaar zodat het Zorginstituut waarschijnlijk ruim voor het einde van de voorwaardelijke toelating al een standpunt kan formuleren over de vraag of de interventie conform de stand van de wetenschap is.
In de tussenliggende periode wordt een observationele studie uitgevoerd.
In geval van een positief standpunt vinden wij het belangrijk dat de beroepsgroep een set van kwaliteitseisen formuleert voor de centra die de behandeling (gaan) uitvoeren. Dit is naar onze mening nodig uit oogpunt van de kwaliteit van zorg.
Daarnaast vinden wij het belangrijk dat er een indicatieprotocol komt waarin omschreven staat welke patiënten in aanmerking komen voor de interventie. Zorgverzekeraars hebben deze informatie nodig voor een selectieve inkoop van kwalitatief goede zorg.
- 3.7 Kostenramingen van de huidige voorwaardelijke toelatingstrajecten**
De minister van VWS voor financiering van het instrument voorwaardelijke toelating middelen gereserveerd in het budgettaire kader zorg (BKZ) van € 15,5 miljoen in 2014 oplopend naar structureel € 99 miljoen in 2018.²⁷
In tegenstelling tot de trajecten die vanaf 1 januari 2015 starten, is aan de onderzoekers van de al lopende trajecten niet gevraagd om over ontwikkelingen in kosten te rapporteren. In de onderstaande tabel hebben wij in kaart gebracht de kostenramingen (opgebouwd uit geschatte kostprijzen en aantallen patiënten) van de vijf lopende trajecten. De kostenraming is onderverdeeld in de geschatte kosten in 2014 en de geschatte kosten vanaf start voorwaardelijk toelatingstraject tot 2014. Deze onderverdeling maken wij op verzoek van VWS.
Gezien het ontbreken van unieke zorgproducten is meting van het werkelijke aantal verrichtingen en kosten niet mogelijk.

	Kostenraming vanaf start traject tot en met 31 december 2013	Kostenraming in het jaar 2014	Kostenraming totaal: vanaf start traject tot en met 31 december 2014
Minimale interventietechnieken ruggijn	€724.000	€6.158.000	€6.882.000 hoofdonderzoek: €682.000 nevenonderzoek: €6.200.00

²⁷ Kamerbrief over voorwaardelijke toelating. Brief van minister Schippers (VWS) aan de Tweede Kamer over de verdere ontwikkeling en vormgeving van het instrument Voorwaardelijke Toelating (VT). Beschikbaar via: <http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/kamerstukken/2014/09/19/kamerbrief-over-voorwaardelijke-toelating.html>

	Kostenraming vanaf start traject tot en met 31 december 2013	Kostenraming in het jaar 2014	Kostenraming totaal: vanaf start traject tot en met 31 december 2014
Intra-arteriële behandeling acuut CVA	€1.000.000	€1.350.000	€2.350.000 hoofdonderzoek: €1.150.000 nevenonderzoek: €1.200.000
Renale denervatie bij hypertensie	€536.000	€300.000	€836.000 hoofdonderzoek: €220.000 nevenonderzoek: €616.000*
Autologe stamceltransplantatie bij M. Crohn	-----	€50.000	€50.000 hoofdonderzoek: €50.000 nevenonderzoek: €0
Transluminale endoscopische step-up benadering by pancreasnecrose	-----	€35.000	€35.000 hoofdonderzoek: €35.000 nevenonderzoek: €0

* *Maximum bedrag; mogelijk had een deel van de patiënten een andere indicatie dan therapieresistente hypertensie en is de behandeling daardoor niet vergoed uit het basispakket.*

4 Ervaringen na drie jaar voorwaardelijke toelating; mogelijkheden voor verbetering

4.1 Inleiding

Uitgangspunt van de Zorgverzekeringswet (Zvw) is dat alleen zorg die als effectief en doelmatig beschouwd kan worden onderdeel zou moeten uitmaken van het basispakket. De eis van effectiviteit is expliciet vastgelegd in de wet. De term die in de wet wordt gebruikt is 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Zorginstituut Nederland heeft als taak om te verduidelijken, desgewenst, of zorg voldoet aan dit criterium.²⁸ Als er geen gegevens zijn, of gegevens van onvoldoende methodologische kwaliteit, moet de conclusie volgen dat de betreffende interventie niet conform de stand van de wetenschap en praktijk is en zit de interventie dan niet in het basispakket van de Zvw. Het feit dat een interventie niet wordt vergoed kan belemmerend werken voor het doen van verder onderzoek, waardoor instroom in het basispakket vertraging oploopt. Dit kan nadelig zijn voor verzekerden als het gaat om zorg die mogelijk waardevol is. Met name dus als het gaat om potentieel waardevolle zorg kan het van belang zijn om door middel van een tijdelijke vergoeding onder voorwaarden te bevorderen dat het verzamelen van de benodigde gegevens over (kosten)effectiviteit voortvarend verloopt. Hierop kan dan vlot een goed onderbouwd oordeel over de effectiviteit van de interventie volgen, leidend tot continuering van de vergoeding in geval van een positief oordeel, of beëindiging ervan in geval van een negatief oordeel.

Sinds 1 januari 2012 zijn vijf verschillende interventies voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket. In de eerste drie jaar van het bestaan van het instrument 'voorwaardelijke toelating tot het basispakket' is een aantal knelpunten gesignaleerd. Deze kunnen onderverdeeld worden in twee categorieën: gerelateerd aan de uitvoering en gerelateerd aan de 'inhoud', de dynamiek van de medische wetenschap.

4.1.1 *Knelpunten gerelateerd aan de uitvoering*

Met name zorgverzekeraars hebben problemen ondervonden bij het uitvoeren van de voorwaardelijke toelating.

- Er is geen unieke zorgproduct gemaakt voor de voorwaardelijk toegelaten interventies, waardoor het voor zorgverzekeraars lastig is om te controleren of de interventie terecht wordt gedeclareerd (namelijk alleen bij de juiste indicatie en wanneer aan de voorwaarde van deelname aan onderzoek is voldaan). Dit is een probleem dat vanaf het begin van het voorwaardelijke toelatingsprogramma speelt en dat onoplosbaar lijkt. Het is niet mogelijk voor iedere behandeling die onder bepaalde voorwaarden in het basispakket zit een unieke zorgactiviteit te maken. In plaats daarvan geldt het systeem van oranje aanspraakcodes. Het wordt aan de behandelaars overgelaten om in het DBC-systeem aan te geven of de toegepaste behandeling verzekerde zorg (onder voorwaarden) is of niet. Een zorgverzekeraar heeft wel mogelijkheden om controles uit te voeren, maar het komt er toch op neer dat het juist declareren en vergoeden vooral stoelt op het vertrouwen in de professionals.
- De polis wordt in beginsel één maal per jaar – per 1 januari - gewijzigd en

²⁸ De werkwijze van het Zorginstituut bij het beoordelen van de vraag of zorg voldoet aan dit criterium staat beschreven in het boekje 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk', februari 2015. Te downloaden van www.zorginstituutnederland.nl.

dient zo precies mogelijk te omschrijven welke zorg tot het basispakket behoort. Het heeft zich voorgedaan dat de besluitvorming over de voorwaardelijke toelating van een interventie niet op tijd was voor de zorgverzekeraars om hun polis bijtijds te wijzigen. Verder heeft het zich voorgedaan dat de regelgeving met betrekking tot voorwaardelijk toegelaten interventies in de loop van het jaar met terugwerkende kracht tot en met 1 januari is gewijzigd. Punt van aandacht is ook dat het mogelijk is dat de minister meerdere keren per jaar zorg voorwaardelijk toelaat tot het basispakket. Dit alles is voor zorgverzekeraars lastig uitvoerbaar. Het betekent dat zorgverzekeraars een paar keer per jaar de polissen moeten aanpassen. Het verdient aanbeveling dat zorgverzekeraars proberen een zodanige polisaanspraak te formuleren dat een tussentijdse polisaanpassing wordt voorkomen. Uiteraard moet dan wel voor verzekerden makkelijk zijn terug te vinden (bijv. op de website) welke zorg per wanneer, tot wanneer en onder welke voorwaarden voorwaardelijk is toegelaten. Verder zullen zorgverzekeraars hun verzekerden altijd moeten informeren - bijv. via een mailing - over een pakket- (en dus polis)uitbreiding.

- Bij een aantal trajecten was de voorwaardelijke toelating van de interventie al een feit -door middel van wijziging van de regelgeving- vóórdat het onderzoek van start kon gaan. Dit betekende dat de interventie al tot de aanspraak behoorde, terwijl aan de voorwaarde nog niet kon worden voldaan. Dit is inmiddels gecorrigeerd in de nieuwe regelgeving en in het kader voor voorwaardelijke toelating dat recent door VWS is gepubliceerd.²⁹
- Bij zorgverzekeraars bestaat onduidelijkheid over de vraag of het wel of niet mogelijk is om de voorwaardelijk toegelaten interventie *niet of beperkt* in te kopen. Zorgverzekeraars hebben immers de mogelijkheid in het stelsel om selectief in te kopen: indien de keuzemogelijkheid er is mag men in principe de meest doelmatige zorg gericht inkopen. In deze visie ligt het dus voor de hand om een voorwaardelijk toegelaten interventie, waarvan nog geen gegevens beschikbaar zijn over kosten en effecten, niet in te kopen, gesteld dat er een gebruikelijke behandeling beschikbaar is. Deze benadering klopt op zich, maar gaat niet op in geval de minister een behandeling expliciet heeft benoemd en voorwaardelijk heeft toegelaten tot het basispakket. De minister heeft er dan immers voor gekozen dat de behandeling ten laste van de basisverzekering beschikbaar komt, ondanks dat over de effectiviteit nog meer duidelijkheid moet komen. Voorwaardelijke toelating heeft juist tot doel om te bevorderen dat de daarvoor benodigde gegevens binnen afzienbare tijd beschikbaar komen. Inmiddels is over dit vraagstuk ook de NZa geconsulteerd: de NZa is -in lijn hiermee- van mening dat de zorgverzekeraar een zorgplicht heeft en de voorwaardelijk toegelaten interventie vergoeden moet als de verzekerde hiervoor een indicatie heeft en aan de overige voorwaarden voldoet.

Ook bij zorgverleners en instellingen zijn er knelpunten opgetreden:

- Tot nu toe was er geen extra budget beschikbaar voor de voorwaardelijk toegelaten interventies. Dit betekende dat zorgverzekeraars geen extra budget toekenden aan instellingen die de zorg wilden aanbieden. Instellingen ondervonden daardoor financieel nadeel. Inmiddels is wel een extra budget vrijgemaakt voor de voorwaardelijke toelating van interventies tot het basispakket.
- De regelgeving is in de loop der jaren enkele malen gewijzigd. Hoewel er nu meer duidelijkheid is over de juiste interpretatie van de huidige regelgeving heeft hierover veel onrust en onzekerheid bestaan. Het blijft voor

²⁹ Kamerbrief aanbieding kader voorwaardelijke toelating. 19 september 2014. Kenmerk 663817-125980-Z.

verzekerden en zorgaanbieders lastig om te begrijpen dat hoewel er aanspraak is op de zorg, er –in het geval van een RCT- gerandomiseerd moet worden en het dus kan voorkomen dat een verzekerde de betreffende zorg niet en de controle-behandeling wel aangeboden krijgt. Deze discrepantie zal niet verdwijnen zolang de voorwaardelijke financiering via het basispakket plaatsvindt.

- In het geval van de studie naar de behandeling van chronische rugklachten bleek de fysiotherapie die onderdeel uitmaakte van de te onderzoeken behandeling, door verzekerden zelf betaald te moeten worden, aangezien fysiotherapie voor deze indicatie is uitgesloten uit de basisverzekering. Dit leverde problemen op in de uitvoering van het onderzoek; uiteindelijk hebben de zorgverzekeraars deze kosten gedragen. De situatie dat een voorwaardelijk toelatingstraject tot extra kosten leidt voor de verzekerde is onwenselijk; als dit in de toekomst weer voorkomt zullen deze kosten ook betrokken moeten worden bij de vergoeding van de voorwaardelijk toegelaten zorg.

4.1.2 *Inhoudelijke knelpunten*

Bij een aantal van de voorwaardelijke toelatingstrajecten is het voorgekomen dat er gaandeweg het traject nieuwe ontwikkelingen waren in de medische wetenschap die het traject dreigden te beïnvloeden:

- intra-arteriële behandeling bij acuut CVA: de korte termijn resultaten van het uitgevoerde onderzoek waren positief en werden bevestigd in andere studies. Dit leidde ertoe dat wij vragen kregen vanuit de beroepsgroep en instellingen waarom de interventie niet nu al definitief wordt toegelaten tot het basispakket en alvast zonder voorwaarden kan worden aangeboden;
- renale denervatie bij hypertensie: een buitenlandse publicatie over het ontbreken van effectiviteit van de behandeling leidde tot scepsis in het veld en leverde vertraging op van het includeren in de studie die gekoppeld is aan de voorwaardelijke toelating. Vrij snel daarna verschenen er weer andere publicaties die de negatieve resultaten nuanceerden of tegenspraken;
- autologe stamceltransplantatie bij M. Crohn: gaande de voorwaardelijke toelating van deze behandeling is een nieuw geneesmiddel (vedolizumab) geïntroduceerd, dat effectief lijkt te zijn. Behandelaars lijken eerst dit nieuwe middel te willen proberen voordat zij hun patiënt verwijzen voor een stamceltransplantatie. De onderzoeksgroep deelt echter mee dat deze medicatie slechts bij een minderheid van de patiënten effect lijkt te hebben.

Het zijn uitingen van een bekend fenomeen: tijdens het ontwerpen en het uitvoeren van een wetenschappelijk onderzoek staan de ontwikkelingen niet stil. Nieuwe ontwikkelingen kunnen ertoe leiden dat een studie voortijdig wordt gestaakt of dat de resultaten verouderd zijn op het moment van publicatie. Anderzijds mag niet de situatie ontstaan dat op basis van een enkele nieuwe publicatie de voortgang van een studie gevaar loopt: altijd dienen nieuwe resultaten geanalyseerd te worden in het licht van de volledige literatuur over het onderwerp. Dit principe hanteren we in onze beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

In het voorwaardelijke toelatingsprogramma proberen we de voortgang van het onderzoek op de volgende manieren te optimaliseren:

- streven naar methodologisch hoogstaand onderzoek met klinische uitkomstmaten, robuust genoeg om te kunnen leiden tot (aanpassingen in) een richtlijn;
- garanderen van een landelijk draagvlak voor de voorwaardelijke toelating van de interventie zelf én voor het gekoppelde onderzoek onder patiënten en zorgaanbieders;

- geregelde monitoring van het verloop van het onderzoek en het oog hebben voor ontwikkelingen in de internationale literatuur;
- via de monitoring tijdig signaleren van eventuele problemen en deze bespreken met de onderzoekers/beroepsgroepen, de Wetenschappelijke Adviesraad en ZonMw.

Inmiddels is de voorbereiding van een voorwaardelijk toelatingstraject gewijzigd: alle betrokken partijen committeren zich in een convenant aan een succesvol verloop van het traject voordat de voorwaardelijke toelating wordt geëffectueerd. Dit zal naar verwachting een goed verloop kunnen bevorderen en overhaaste conclusies en/of vertragingen in het onderzoek zoals boven beschreven helpen voorkómen.

4.1.3 *Mogelijkheden voor verbetering*

Hoewel de wijzigingen in de regelgeving en het vaststellen van het kader voor voorwaardelijke toelating door de minister van VWS al hebben geleid tot een verbetering van het programma, kunnen hiermee niet alle knelpunten worden opgelost. Aan de basis van veel (uitvoerings)problemen ligt het feit dat de vormgeving van de voorwaardelijke financiering van een interventie het basispakket is betrokken. Door een interventie tijdelijk tot het basispakket toe te laten ontstaat er aanspraak op de zorg voor verzekerden en worden zorgverzekeraars verantwoordelijk gemaakt voor de uitvoering. Deze twee consequenties zorgen voor het merendeel van de ervaren problemen.

Beter zou het zijn om voorwaardelijke financiering van veelbelovende interventies buiten de basisverzekering om te regelen. Dit heeft een aantal voordelen, zoals:

- er is dan geen aanspraak op de zorg. Patiënten kunnen de zorg uitsluitend ontvangen als zij deelnemen aan onderzoek dat antwoord kan geven op de pakketvraag. Er is in dat geval dus een plafond voor het aantal patiënten dat de zorg zal ontvangen en voor de bijbehorende kosten;
- het feit dat er geen aanspraak is op de zorg vinden wij beter passen bij de status van de zorg: de effectiviteit moet nog worden vastgesteld en worden vergeleken met de gebruikelijke zorg. De patiënt kan risico lopen door blootstelling aan zorg die mogelijk later niet effectief of zelfs schadelijk blijkt. Dit risico wordt beperkt door de zorg niet tot het pakket toe te laten maar buiten het pakket om te onderzoeken;
- het aanbieden/vergoeden van de zorg stopt in dat geval op het moment dat de inclusie aan het genoemde onderzoek wordt beëindigd. In de huidige situatie loopt de in de wet en de polis opgenomen aanspraak op zorg nog wel door, terwijl de zorg mogelijk (indien geen nevenonderzoek is gepland) niet meer geboden wordt;
- de kosten van een voorwaardelijk toelatingstraject worden lager. Hierdoor is het mogelijk om binnen het budgettaire kader meer interventies voorwaardelijk te financieren;
- het aanbieden van de zorg kan beperkt worden tot uitsluitend die centra die deelnemen aan het hoofdonderzoek;
- de financiering van de zorg verloopt buiten het DBC-systeem om en is dus zichtbaar en kan worden beheerst.

5 Reacties van partijen; conclusies

5.1 Reacties van partijen

Het rapport is in conceptvorm voorgelegd aan de volgende partijen:

Federatie Medisch Specialisten;

Nederlandse Patiënten en Consumenten Federatie (NPCF);

Zorgverzekeraars Nederland (ZN);

Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU);

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ);

De ontvangen reacties (van Federatie Medisch Specialisten en ZN) zijn in de bijlage opgenomen.

De belangrijkste punten uit de reacties vatten we als volgt samen.

- De Federatie Medisch Specialisten laat weten dat de aanvraagprocedure inmiddels beter verloopt. Men is echter kritisch over de lange duur van het voortraject en de besluitvormingsprocedure. Eén en ander duurt lang onder andere doordat er veel geregeld moet worden, zoals het vinden van een onderscheidend zorgproduct. De Federatie vraagt ons om na te gaan hoe de betrokken organisaties ervoor kunnen zorgdragen dat deze randvoorwaardelijke aspecten sneller kunnen worden geregeld.

Wij zijn het eens met de Federatie dat het voortraject en de besluitvorming lang duren. Wij zijn echter van mening dat het noodzakelijk is voor een succesvol verloop om voor de start van een voorwaardelijk toelatingstraject goede afspraken te hebben gemaakt en voor draagvlak te hebben gezorgd. Nu de randvoorwaarden duidelijk zijn beschreven, gaan we ervanuit dat de indieners van een onderwerp voor voorwaardelijke toelating hiermee al rekening houden bij de indiening van hun dossier en tijdig voorbereidingen treffen, zoals contact met eventueel deelnemende instellingen, de betreffende patiëntenorganisatie(s) en de betreffende wetenschappelijke vereniging(en). De betrokken partijen hebben zelf op deze manier behoorlijke invloed op de voortgang van de voorbereiding van het traject. Met de NZa zullen wij contact opnemen over de stroomlijning van het declaratieverkeer.

- Zorgverzekeraars Nederland (ZN) onderschrijft de uitgangspunten van voorwaardelijke toelating, namelijk dat voorwaardelijke vergoeding van een interventie in geselecteerde gevallen een goed pakketbeheer-instrument kan zijn om een goed onderbouwd oordeel te kunnen geven over de effectiviteit van een veelbelovende interventie. ZN onderschrijft eveneens dat aan de basis van veel uitvoeringsproblemen het feit ligt dat de financiering van de voorwaardelijke toelating is gebaseerd op het principe van een aanspraak conform de basisverzekering. ZN voegt hier nog aan toe dat dit voor verzekerden betekent dat zij met vergelijkbare zorgvragen, afhankelijk van deelname aan onderzoek, soms wel en soms niet de zorg vergoed krijgen. Dit is moeilijk uit te leggen en leidt tot (een gevoel van) rechtsongelijkheid, aldus ZN. ZN deelt de mening van het Zorginstituut dat het beter zou zijn om voorwaardelijke financiering van veelbelovende vormen van zorg buiten de basisverzekering om te regelen. Hierdoor zouden partijen in de zorg (zorgaanbieders, onderzoekers, NZa en zorgverzekeraars) bevrijd worden van veel administratieve lasten die gekoppeld zijn aan een erg beperkte groep patiënten/verzekerden. Zo

wordt, aldus ZN, ook voorkomen dat de goede bedoelingen van voorwaardelijke toelating worden gefrustreerd door genoemde administratieve lasten.

5.2

Conclusies

Zorginstituut Nederland constateert dat de nu lopende voorwaardelijk toelatingstrajecten gecontinueerd kunnen worden. Voor elk van de trajecten en in het bijzonder voor het traject 'renale denervatie' geldt dat wij de voortgang nauwlettend zullen blijven monitoren.

Wat betreft de ondervonden uitvoeringsproblemen, die voor een groot deel samenhangen met de vormgeving 'toelating tot het basispakket' verwachten wij dat die niet alle opgelost kunnen worden binnen deze vormgeving. Daarom stellen wij de minister van VWS voor om op korte termijn het huidige systeem samen met alle betrokken partijen in de zorg te evalueren en, afhankelijk van de uitkomst van die evaluatie, een alternatieve vormgeving te overwegen.

6 Vaststelling rapport

De Raad van Bestuur van Zorginstituut Nederland heeft het rapport op 30 juni 2015 vastgesteld en uitgebracht aan de minister van VWS.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp

Bijlage: reacties van partijen

Van: E.L.

Verzonden: donderdag 21 mei 2015 15:46

Aan: B.T.

Onderwerp: RE: Concept jaarlijkse voortgangsrapportage voorwaardelijke toelating tot het basispakket

Geachte heer B.,

Allereerst dank voor de toezending van het concept rapportage over de voortgang van de lopende projecten in het kader van de voorwaardelijke toelating van het basispakket. Zoals u weet is de Federatie Medisch Specialisten positief over het traject van voorwaardelijke toelating tot het basispakket. Met betrekking tot de voortgangsrapportage en de ervaringen die onze leden met dit traject hebben opgedaan hebben wij een aantal opmerkingen.

- Onze leden geven aan dat de aanvraagprocedure inmiddels beter verloopt.
- De Federatie is kritisch over de besluitvormingsprocedure. Deze procedure neemt (te) veel tijd in beslag waardoor het daadwerkelijk starten van het traject vaak lang duurt.
- In verlengde van bovenstaande opmerking constateert de Federatie dat er (te) veel tijd gaat zitten in het (voor)traject om alle randvoorwaarden (bijv. vinden van onderscheidend zorgproduct, vaststellen van passend tarief) dicht te regelen. Uiteraard kennen dergelijke (innovatieve) trajecten veel 'open eindjes'. Wij verzoeken u te onderzoeken hoe de betrokken organisaties ervoor kunnen zorgdragen dat deze randvoorwaardelijke aspecten sneller kunnen worden geregeld. Immers, vooralsnog duurt het vaak meer dan een jaar voordat een onderzoek daadwerkelijk van start gaat.

De Federatie Medisch Specialisten verzoekt u om bovenstaande opmerkingen mee te nemen in het verder fine tunen van het proces. Uiteraard zijn wij bereid om bovenstaande nader toe te lichten.

Met vriendelijke groet,

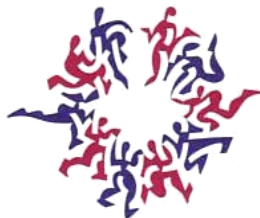
E.A. (Erik) Leijzer, MSc

Adviseur



**Federatie
Medisch
Specialisten**

Mercatorlaan 1200 • Postbus 20057 • 3502 LB Utrecht
www.demedischspecialist.nl



Zorginstituut Nederland
De heer Prof. dr. A. B.

Sparrenheuvel 16
Postbus 520
3700 AM ZEIST
Telefoon (030) 698 89 11
Telefax (030) 698 83 33
E-mail info@zn.nl

Contactpersoon

Doorkiesnummer

Ons kenmerk

Uw kenmerk

Datum 5 juni 2015

Onderwerp Concept voortgangsrapportage 2015 Voorwaardelijke Toelating tot het basispakket

Geachte heer B.,

Naar aanleiding van het concept "*Voorwaardelijke toelating tot het basispakket Voortgangsrapportage 2015*" van 13 mei 2015 en uw verzoek om commentaar, doen wij u hierbij onze reactie toekomen.

Zorgverzekeraars Nederland wil nogmaals benadrukken dat de uitgangspunten van "Voorwaardelijke toelating" worden onderschreven. In geselecteerde gevallen kan inderdaad voorwaardelijke vergoeding van een zorgvorm een goed pakketbeheer-instrument zijn om zo sneller, dan tot voor kort gebruikelijk was, een goed onderbouwd oordeel te kunnen geven over de (in-)effectiviteit van een nieuwe, veelbelovende interventie.

Wij zijn het van harte met u eens dat aan de basis van veel (zo niet alle) uitvoeringsproblemen het feit ligt dat de financiering van de voorwaardelijke toelating is gebaseerd op het principe van een aanspraak conform de basisverzekering/ZvW. Dit betekent o.a. dat zorgverzekeraars zo verantwoordelijk worden gemaakt voor de uitvoering, waarvan u de knelpunten goed beschreven heeft in *Hoofdstuk 4*. Wij willen er aan toevoegen dat dit voor verzekerden betekent dat zij met vergelijkbare zorgvragen, maar afhankelijk van de deelname aan het onderzoek, soms wel en soms niet de zorg vergoed krijgen. Ook al zijn ze met eenzelfde zorgvraag bij dezelfde zorgaanbieder en zijn ze verzekerd bij dezelfde zorgverzekeraar. Dit is moeilijk uit te leggen en leidt tot (een gevoel van) rechtsongelijkheid bij de effectuering van een aanspraak vallend onder de voorwaardelijke toelating.

Wij zijn met u van mening dat het beter zou zijn om voorwaardelijke financiering van veelbelovende vormen van zorg buiten de basisverzekering om te regelen. Dit heeft inderdaad duidelijk grote voordelen, zoals:

- er is dan geen wettelijke aanspraak op die zorg;
- de aanspraak wisselt niet gedurende het jaar;
- er ontstaat geen rechtsongelijkheid tussen patiënten die wel en die niet kunnen/willen deelnemen aan het onderzoek, terwijl de zorgvraag, c.q. de aanspraak hetzelfde is;
- het feit dat er geen aanspraak is op de zorg voorkomt dat er een disbalans ontstaat binnen de aanspraak. Immers, alle zorg dient conform de stand der wetenschap en praktijk te zijn, alleen de onderwerpen voor de voorwaardelijke toelating niet, waarvan de effectiviteit nog moet worden aangetoond en moet worden vergeleken met de gebruikelijke zorg;
- mocht een zorgvorm naar aanleiding van de uitkomsten van het onderzoek als niet (kosten)effectief worden bestempeld, dan levert het stoppen van de vergoeding van die zorg geen onduidelijkheid of andere problemen op, omdat het aanbieden/vergoeden van de zorg stopt indien het genoemde onderzoek wordt afgerond dan wel beëindigd. In de huidige situatie loopt de in de wet en de polis opgenomen aanspraak op zorg ook in zo'n geval nog wel door, terwijl de zorg mogelijk niet meer geboden wordt;
- het aanbieden van de zorg kan beperkt worden tot uitsluitend die centra die deelnemen aan het hoofdonderzoek. Ook dit voorkomt misverstanden en verkeerde verwachtingen bij patiënten/verzekerden, omdat het geheel zich in een onderzoek setting bevindt en de financiering zich buiten de reguliere geldstromen om begeeft;
- de kosten van de verleende zorg binnen de onderzoek setting kan worden gemonitord en beheerst;
- het hele proces van zorginkoop wordt niet langer belast met het regelen van de administratieve randvoorwaarden;
- verkeerd gebruik van het DBC-systeem wordt vermeden. De achterafcontroles daarop in het kader van de materiële controle zijn niet meer noodzakelijk.

Door de financiering van de voorwaardelijke toelating in een onderzoek setting en buiten de ZvW om te regelen wordt het veld (zorgaanbieders, onderzoekers, NZa en zorgverzekeraars) bevrijd van veel administratieve lasten, die gekoppeld zijn aan een erg beperkte en kleine groep patiënten verzekerden. Zo wordt ook voorkomen dat de goede bedoeling van "Voorwaardelijke toelating" worden gefrustreerd door genoemde administratieve lasten.

Wij vertrouwen erop u met deze reactie van dienst te zijn geweest.

Met vriendelijke groet,
Zorgverzekeraars Nederland

Mevrouw J.G.W. Lensink, MSc
Waarnemend algemeen directeur