



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de besturen van de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO), Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa),

2023047737

Datum 28 november 2023
Betreft Standpunt adaptieve radiotherapie middels MR-linac

Zorginstituut Nederland
Zorg
Advies Pakket en Kwaliteit
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55
Contactpersoon
S. Redeker
T +31643470474

Onze referentie
2023047737

Geacht bestuur of lid,

Hierbij treft u ter informatie aan het standpunt '**adaptieve radiotherapie middels MR-linac**'.

Het Zorginstituut heeft twee punten onderzocht. Allereerst is er beoordeeld of de MR-linac een technische variant is van andere planningsapparaten voor beeldgestuurde bestraling. Daarnaast is beoordeeld of er voldoende bewijs is van meerwaarde van MR-linac-behandelingen in termen van minder radiatie gerelateerde bijwerkingen.

Het Zorginstituut heeft de resultaten van de literatuur die is aangeleverd door de NVRO beoordeeld. Op basis van het beoordelingskader 'technische variant' concluderen wij dat de MR-linac een technische variant is. Vanwege de beperkte hoeveelheid wetenschappelijke literatuur met betrekking tot de meerwaarde van de MR-linac, concludeert het Zorginstituut dat adaptieve radiotherapie middels MR-linac niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Met de beroepsgroep is afgesproken dat het Zorginstituut op de hoogte wordt gehouden van de literatuur en de ontwikkelingen rondom de MR-linac. Bij nieuw bewijs wordt rekening gehouden met de conclusie dat de MR-linac een technische variant is. Met het oog op de houdbaarheid van het zorgpakket, zal het Zorginstituut ook rekening houden met het kostenbeslag van adaptieve radiotherapie middels MR-linac.

Het rapport zal spoedig gepubliceerd worden op de website van het Zorginstituut.

Met vriendelijke groet,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Standpunt adaptieve radiotherapie middels MR-linac.

Inleiding

Bij onduidelijkheid over de effectiviteit van een interventie-indicatiecombinatie of een vraag om verduidelijking hiervan start het Zorginstituut gewoonlijk met een screening. Dit houdt in dat de vraag wordt verhelderd, de literatuur en richtlijnen worden gescreend en de grootte van het indicatiegebied wordt nagaan. Daarnaast wordt een inschatting gemaakt van het totale kostenbeslag van de interventie. Op basis van deze screening wordt de kans ingeschat dat de interventie niet volgens de wetgeving (stand wetenschap en praktijk dan wel plegen te bieden-criterium) instroomt in het basispakket.

Na een deliberatief proces waarin verschillende bevindingen worden afgewogen, is geconcludeerd dat de conclusie over de stand van de wetenschap en praktijk na een minder intensief duidingsproces middels een marginale toetsing standhoudt. Het Zorginstituut volstaat daarom voor de beoordeling van deze interventie-indicatiecombinatie met een marginale toetsing. De uitkomst van een minder intensief duidingsproces middels een marginale toetsing is, net zoals de uitkomst van een intensief duidingsproces, een conclusie over de stand van de wetenschap en praktijk en het product wordt aangemerkt als een standpunt.

Aanleiding – Van wie is het verzoek en waarom is dit verzoek gericht aan het Zorginstituut?

Er lag een verzoek bij de NZa vanuit verschillende radiotherapie instituten om een tarief te definiëren voor MR-linac behandelingen. Dit heeft geleid tot een vraag van NZa of MR-linac geleide radiotherapie behandelingen voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. Daarnaast zijn er hogere kosten gemoeid van MR-linacs ten opzichte van conventionele beeldgestuurde bestralingsapparaten.

Achtergrond (indien nodig)

Er zijn geen eerdere standpunten van het Zorginstituut ingenomen m.b.t. de MR-linac.

Interventie, positionering en claim

Interventie

MR-linac (Magnetic Resonance Linear Accelerator) is een (hardware) geïntegreerde combinatie van een radiotherapieversneller met een diagnostische MRI. De MR-linac maakt gebruik van MRI-technologie om real-time beelden van de tumor en de omliggende weefsels te maken, waardoor bij beweeglijke tumoren een veel nauwkeurigere behandeling mogelijk is.

Bij bestraling op een conventioneel toestel (zonder geïntegreerde beeldvorming) wordt elke dag hetzelfde, op voorhand gemaakte bestralingsplan afgestraald. Om eventuele positieveranderingen van de tumor te verdisconteren, worden onzekerheidsmarges rondom de tumor gehanteerd, die het bestralingsveld groter maken. Indien, op beeldvorming buiten het bestralingstoestel, gezien wordt dat de anatomie van de patiënt gedurende de behandeling kritisch verandert, kan dit aanleiding geven tot het maken van een nieuw behandelplan. De MR-linac valt onder beeldgestuurde of *image-guided radiotherapy* (IGRT), zoals de Conebeam-CT en conventionele MR-geleide bestraling.

Het voordeel van een MRI ten opzichte van een CT is dat weke delen structuren en -organen beter kunnen worden onderscheiden van de tumor. Bij de MR-linac wordt dagelijks een MRI-scan gemaakt, zodat de anatomie van de dag duidelijk onderscheiden kan worden. De aanvankelijke tumorintekening wordt op deze MRI-scan geprojecteerd en waar nodig aangepast. Met deze informatie wordt iedere dag een nieuw bestralingsplan gemaakt. Verder wordt gedurende de bestraling de tumor gemonitord door het maken van meerdere MRI-scans.

Dit houdt in dat de onzekerheidsmarges kleiner gemaakt kunnen worden, waardoor patiënten potentieel minder last van radiotherapie gerelateerde bijwerkingen krijgen. Bij bepaalde indicaties in de buik/kleine bekken (zoals rectumcarcinoom en prostaatcarcinoom) wordt om deze reden al standaard gepland met MRI: de vereiste dosis kan toegediend worden met minder bijwerkingen

Positionering

Er lijkt voor de MR-linac vooral plaats in de behandeling van patiënten met vroegstadium ziekte of met enkele uitzaaingen die in opzet curatief behandeld kunnen worden. Volgens de beroepsgroep zijn er in eerste instantie twee mogelijke indicatiegebieden waar de MR-linac meerwaarde kan hebben.

Allereerst bij behandeling in buik en bekken waarbij én van dag tot dag veranderingen plaatsvinden, én de betere beeldvorming van organen en tumoren door een MRI-scan t.o.v. een CT-scan evident is. Voorbeelden hiervan zijn tumoren van de prostaat, pancreas, lever, long, bijnier, nier, rectum, gynaecologische tumoren en bepaalde oligometastasen. Ten tweede kan de MR-linac van meerwaarde zijn voor de behandeling van bewegende tumoren in longen en bovenbuik, vooral als deze gelegen zijn in de nabijheid van kritieke structuren.

Het gebruik van MRI-geleide radiotherapie biedt potentieel de mogelijkheid om een aantal tumoren die anders niet of moeilijk behandelbaar zijn (veilig) orgaansparend te behandelen. Dit betreft niet alleen curatieve behandelingen, maar ook situaties waarin een langdurige palliatie en uitstel van systemische/immunotherapie kan worden bereikt.

Claim

De claim is tweeledig.

- 1) Er wordt gesteld dat de MR-linac een technische variant is, omdat de MR-linac niet wezenlijk afwijkt van andere planningsapparaten voor beeldgestuurde bestraling en een doorontwikkeling is van bestaande planningsapparaten.
- 2) Er wordt gesteld dat de MR-linac leidt tot een preciezer behandeling van de tumor met minder bijwerkingen. Door betere sturing kan een tumor gericht met de vereiste ablatieve dosis worden bestraald en tegelijkertijd sparing van gezonde omringende weefsels waardoor minder radiatie gerelateerde bijwerkingen.

Richtlijnen, standpunten en protocollen

De MR-linac is nog niet opgenomen in de Nederlandse richtlijnen. In enkele recente internationale richtlijnen wordt de MR-linac genoemd als een mogelijke vorm van IGRT. In deze richtlijnen, wordt aangegeven dat bewijs van effectiviteit vooralsnog ontbreekt en meer onderzoek nodig is. De ESTRO-groep heeft twee richtlijnen gepubliceerd over de klinische implementatie van het systeem¹ en rondom de *quality assurance* van het MR-linac systeem². In deze richtlijnen wordt expliciet benoemd dat er nader onderzoek naar de MR-linac nodig is om de effectiviteit te bepalen.

Literatuur

Technische variant - Raamwerk

Om te bepalen of de MR-linac een technische variant is van standaard IGRT, hebben we gebruik gemaakt van het raamwerk beoordelingen technische variant³. In dit raamwerk wordt gebruikt gemaakt van een 'checklist' waarin de overeenkomsten en verschillen van de

¹ Corradini, s. et al. (2021) 'ESTRO-ACROP recommendations on the clinical implementation of hybrid MR-linac systems in radiation oncology' *Radiotherapy and Oncology* 159.

² Tanadini-Lang, S. et al. (2023) 'An ESTRO-ACROP guideline on quality assurance and medical physics commissioning of online MRI guided radiotherapy systems based on a consensus expert opinion' *Radiotherapy and Oncology* 181.

³ Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk': technische variant (2019) Zorginstituut Nederland: Diemen <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2019/04/29/beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk-technische-variant>

mogelijke technische variant en de bestaande interventie op een rij worden gezet. Voor de MR-linac is deze checklist bijgevoegd in Bijlage 1. Mede op basis van deze checklist hebben we geconcludeerd dat de MR-linac een technische variant is van standaard IGRT. Beide technieken worden gebruikt voor IGRT van fotontherapie en hebben gelijke indicatiegebieden en hetzelfde behandeldoel; kanker respectievelijk tumorreductie.

Indien er sprake is van een technische variant, dan is de volgende vraag: kan worden geconcludeerd dat er substantiële gelijkwaardigheid is en dat daarmee ook de effectiviteit van de technische variant ook vaststaat?

De NVRO heeft verschillende studies aangeleverd, waaruit blijkt dat het aannemelijk is dat de effectiviteit extrapoleerbaar is. De aangedragen artikelen zijn veelal haalbaarheidsstudies, waaruit blijkt dat de vereiste (biologisch equivalente) dosis bereikt kan worden in de tumor. Het ligt daarom in de rede dat dit zich vertaalt naar een vergelijkbare effecten van IGRT in termen van tumorcontrole.

We concluderen dus dat de MR-linac een technische variant is, waarbij het in de rede ligt dat de effectiviteit in termen van tumorcontrole gelijkwaardig is. In de tweede claim wordt gesteld dat de MR-linac leidt tot een preciezere behandeling van de tumor met minder bijwerkingen. Deze vorm van meerwaarde dient aangetoond te worden, temeer ook omdat er een nieuw tarief voor vergoeding wordt aangevraagd. De MR-linac gaat immers gepaard met hogere kosten (investeringskosten en overige zorgkosten).

Passend onderzoeksprofiel

Het passend onderzoeksprofiel bij de MR-linac verschilt per indicatiegebied, en hangt af van de huidige *standard of care (SOC)*. Bij indicatiegebieden waar de SOC een conventionele vorm van IGRT is, is een *randomized controlled trial (RCT)* niet altijd haalbaar om radiatieschade te onderzoeken. RCT's hebben een lange follow-up tijd nodig, omdat bijwerkingen pas na vele jaren ontstaan. Omdat ontwikkelingen in de radiotherapie snel gaan, is dit daarom niet altijd wenselijk. In lijn met het rapport rondom de beoordeling van protontherapie⁴, kunnen *in-silico* planningsstudies i.c.m. NTCP-modellen voldoende zijn om de meerwaarde in termen van radiatieschade aan te tonen.

Bij die indicaties waar de MR-linac een conventioneel bestralingschema kan vervangen door bijvoorbeeld hypofractionering ligt, bij gelijke effectiviteit, de meerwaarde vooral in minder ziekenhuisbezoeken voor de patiënt. Gelijke effectiviteit kan worden aangetoond met RCT's of met *in-silico* planningsstudies i.c.m. NTCP-modellen. Bij die indicaties waar nu nog niet bestraald wordt door de ligging van kritieke organen, maar waar mogelijk wel bestraald kan worden met de MR-linac, geldt hetzelfde. Hier kunnen niet-vergelijkende studies worden gebruikt en/of *in-silico* planningsstudies i.c.m. NTCP-modellen worden gebruikt bij ontbreken van RCT's met voldoende follow-up.

Resumerend hangt het passend onderzoeksprofiel sterk af van het indicatiegebied. Voor de indicatiegebieden die de beroepsgroep heeft geformuleerd, bestaat er geen eenduidige SOC. Zo wordt bij gynaecologische tumoren gebruik gemaakt van brachytherapie (inwendige bestraling), bij prostaatcarcinoom wordt conventioneel MR-geleide radiotherapie gebruikt en bij longcarcinoom vaak Cone Beam CT-scan (CBCT). De beroepsgroep heeft 44 artikelen aangeleverd over 10 indicatiegebieden. Het betreffen hier vooral indicatiegebieden waar de SOC een vorm is van conventionele IGRT. Er zal daarom gekeken worden naar de meerwaarde van de MR-linac ten opzichte van de SOC in termen van minder radiatieschade.

Resultaten effectiviteit

De aangedragen literatuur betrof de volgende indicatiegebieden: prostaatcarcinoom,

⁴ CVZ (2009) 'Rapport Protontherapie' <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2009/03/09/rapport-protontherapie>

gynaecologische tumoren, nierceltumoren, oesofagustumoren, levertumoren, pancreastumoren, rectumcarcinoom, longtumoren, mammacarcinoom en oligometastatische ziekte.

De studies waren echter veelal haalbaarheidsstudies met een beperkte follow-up en relatief kleine populaties.

Van de 44 artikelen, hadden 20 studies geen uitkomstmaat gerelateerd aan toxiciteit, bijvoorbeeld protocol artikelen, workflow-studies en niet-systematische reviews. De overige 24 hadden wel een uitkomstmaat gerelateerd aan toxiciteit (prostaatcarcinoom 3 artikelen; nierceltumoren 1; levertumoren 4; pancreascarcinoom 4; longtumoren 5; mammacarcinoom 2 en oligometastatische ziekte 5). Één van deze artikelen betreft een RCT, waarin patiënten met prostaatcarcinoom behandeld werden met óf de MR-linac óf met CT-gestuurde Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT). De follow-up was 3 maanden en de primaire uitkomst was de incidentie van acute toxiciteit. In de groep die werd behandeld met de MR-linac lag de incidentie van acute graad 2 of hoger significant lager dan in de groep die werd behandeld met CT-gestuurde SBRT (N=156). De vraag is echter of de juiste comparator is gekozen, omdat bij prostaatcarcinoom MR-geleide conventionele radiotherapie over het algemeen de SOC is.

De andere artikelen die toxiciteit als uitkomstmaat hebben, zijn niet-vergelijkende haalbaarheidsstudies met relatief kleine populaties. Deze studies laten zien dat er weliswaar aanwijzingen zijn dat er een gunstigere bijwerkingenprofiel kan worden behaald met de MR-linac, echter is de meerwaarde niet evident naar voren gekomen.

Bespreking

Op basis van de aangeleverde literatuur van de beroepsgroep, is het niet mogelijk om tot een conclusie te komen over de stand van de wetenschap en praktijk. RCT's met voldoende follow-up of vergelijkende in silico studies ontbreken voorsnog.

We concluderen dat de MR-linac een technische variant is, waarbij het in de rede ligt dat de effectiviteit in termen van tumorcontrole gelijkwaardig is. Dit is bijvoorbeeld het geval bij indicatiegebieden waar de conventionele MR geleide radiotherapie al standaard wordt toegepast zoals in buik en bekken. De MR-linac is een veelbelovende innovatie. Daar de MR-linac substantieel meer kosten en arbeidsinzet met zich meebrengt ten opzichte van conventionele radiotherapie, is het Zorginstituut van mening dat de meerwaarde met betrekking tot de uitkomst radiatiegerelateerde bijwerkingen aangetoond dient te worden vanwege risico voor houdbaarheid (betaalbaarheid) van het pakket. Met de huidige literatuur is er voor nu onvoldoende evidence om tot een positieve conclusie te kunnen komen over de stand van de wetenschap en praktijk. Uit de aangedragen literatuur is niet eenduidig naar voren gekomen bij welke indicaties er meerwaarde wordt verwacht en of deze meerwaarde klinisch relevant is.

Conclusie stand wetenschap en praktijk


Op basis van de huidige gegevens concludeert het Zorginstituut dat adaptieve radiotherapie middels MR-Linac niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Gevolg hiervan is dat deze interventie niet behoort tot te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Partijen

Er is afgesproken met de beroepsgroep dat het Zorginstituut op de hoogte wordt gehouden van de literatuur en ontwikkelingen rondom de MR-linac. Bij nieuwe evidence wordt rekening gehouden met de conclusie dat de MR-linac een technische variant betreft.

Met NVRO is ook gesproken over het doen van aanvullend onderzoek en de mogelijkheden daartoe. Mocht er nieuwe evidence voortkomend uit aanvullend onderzoek komen met betrekking tot de MR-linac, zal de beroepsgroep dit delen met het Zorginstituut. Zorgverzekeraars Nederland waren in de huidige toetsing nauw betrokken geweest en zullen en het vervolg traject ook nauw betrokken blijven. Daarnaast zal het Zorginstituut, als onderdeel van onze reguliere monitor- en evaluatieprocedures, de ontwikkelingen rondom de MR-linac bijhouden. Met het oog op de houdbaarheid van het zorgpakket, zal het Zorginstituut ook rekening houden met het kostenbeslag van adaptieve radiotherapie middels MR-linac.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlage 1: Technische variant

TV versus bestaande interventie	overeenkomst	verschil	toelichting
Type behandeling:	Fotonenradiotherapie- beeldgestuurd: IGRT (imageguided radiotherapie) vw het ALARA principe)	geen	
Indicatiegebied	Kanker	geen	
Doel	Tumor bestralen, sparen gezonde weefsels (ALARA PRINCIPE)	MR meer sparen gezonde weefsels waardoor minder stralen geïnduceerde bijwerkingen bij gelijke effectiviteit Met MR-linac minder stralingsbelasting	ALARA principe
Wijze benaderen	Beeldgestuurde ondersteuning: Zowel conebeam CT als MR-linac worden ingezet bij bewegelijke tumoren. Bij beide kunnen tijdens het bestralingsschema het bestralingsplan aangepast kan worden/ligging van de patiënten aangepast worden	MR-linac: soft tissue beter afgebeeld waardoor bij tumoren in bewegelijke organen beter afgebeeld kunnen worden, minder straling in gezonde weefsels □ radiatie gerelateerde toxiciteit minder (claim), dagelijks positie verificatie mogelijk	
Toepassingsgebied (verschil indicatiegebied?)	IGRT: precisie radiotherapie bij bewegelijke tumoren	beter onderscheid tussen tumor en weke delen	
materiaalgebruik	Planning van IGRT blijft gelijk	Planning o.b.v. MRI-beelden i.p.v. CT-beelden. Magnetic Resonantie Imaging → andere techniek: magneet nodig waardoor grote gevolgen voor bunker	
werkingsmechanisme		Functionele beelden (DWI e.d.) waardoor gericht stralen mogelijk is (CLAIM)	
Biologische parameters		Zie boven?	
complexiteit	IGRT vraagt expertise van fysici en laboranten in beide technieken (vooral planningstechnisch)	Expertise van fysici nodig over MRI-linac en invloed op fotonenversneller/ bouw bunker (commssioning??) Expertise in capaciteit voor dagelijkse plannings- en positie verificatie	

Onze conclusie: Gezien de overeenkomsten tussen standaard IGRT met CBCT en IGRT met MR-linac kan gesproken worden van een technische variant: beide technieken worden gebruikt voor IGRT van fotonenradiotherapie en hebben gelijke indicatiegebieden en hetzelfde behandel doel: kanker respectievelijk tumorreductie.