

UNIVERSITEIT TWENTE.

Faculteit Technische Natuurwetenschappen

Bachelor opdracht

MR-HIFU behandeling voor pijnlijke botmetastasen

Budgetimpact analyse

Bachelor Gezondheidswetenschappen

Clazinus Veijer
10-07-2018

Begeleiding Universiteit Twente

dr. P.M. Carrera
dr. Ir. B. ten Haken

Begeleiding Isala Zwolle

dr. M.F. Boomsma
dr. I.M. Nijholt



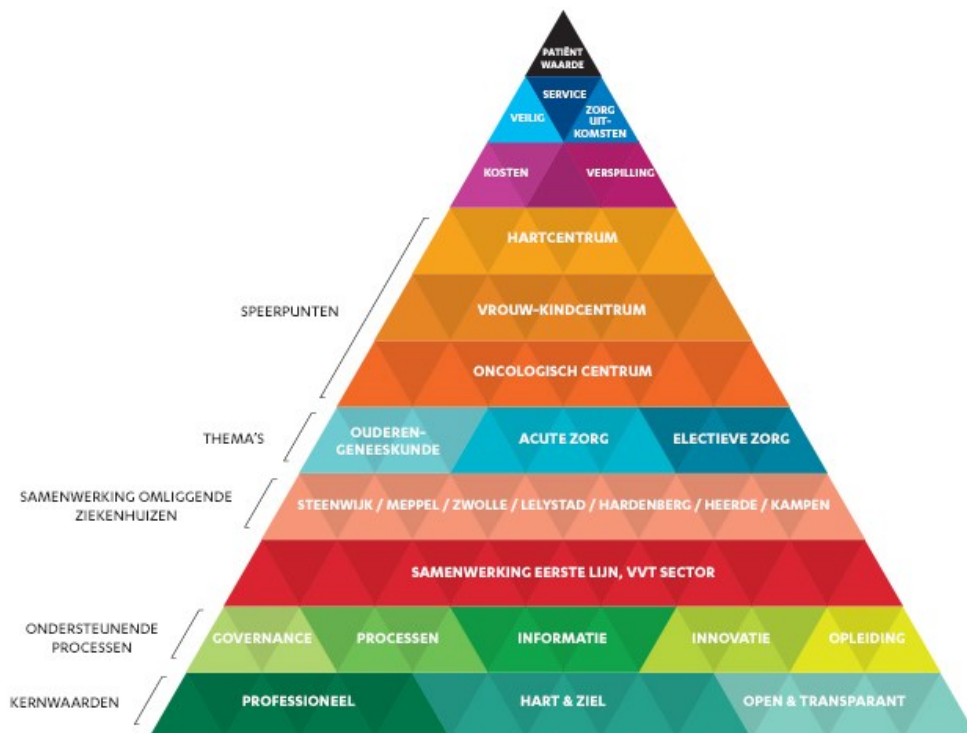
Ten geleide

Dit document betreft een budget impact analyse naar de verwachte financiële gevolgen van de implementatie van de innovatieve Magnetic Resonance High Intensity Focused Ultrasound (MR HIFU) behandeling van pijnlijke botmetastasen binnen Isala.

Deze budget impact analyse is door Clazinus Veijer onder leiding van dr. M.F. Boomsma en dr. I.M. Nijholt van Isala en dr. P.M. Carrera en prof.dr.ir. B. ten Haken van de Universiteit Twente uitgevoerd in het kader van een bachelor thesis gezondheidswetenschappen van februari tot juni 2018.

MR-HIFU als behandeling van botmetastasen is een interventie die momenteel in Nederland nauwelijks wordt toegepast. De uitgevoerde analyse geeft weer dat deze behandeling qua veiligheid en kosten niet onderdoet voor de bestaande zorg voor patiënten met uitzaaiingen in het skelet. Gedurende de rapportage wordt duidelijk welke kansen MR-HIFU biedt, maar ook welke haken en ogen zich aan deze technologie bevinden. Allereerst wordt achtergrondinformatie rondom de aandoening en technologie verschaft. Daarna geeft de methodesectie aan op welke manier deze analyse is uitgevoerd en welke middelen daarbij zijn ingezet. Vervolgens worden de resultaten belicht. Tot slot worden de inhoud, het proces en de uitkomst van de analyse geëvalueerd en bediscussieerd. De rode vakken tussen de tekst geven een samenvatting van het voorafgaande gedeelte.

Deze analyse is toegespitst op de zorgorganisatie Isala. Dit betekent dat de inputgegevens alleen betrekking hebben op Isala, waardoor de uitkomsten en aannames van dit onderzoek nauwelijks over te hevelen zijn naar andere (Nederlandse) zorgorganisaties. Isala, een van de grootste topklinische ziekenhuizen van Nederland, beschouwt innovatie in de zorg als een essentieel proces om patiëntwaarde te creëren (zie afbeelding 1). Daarnaast is het oncologisch centrum één van de drie speerpunten binnen deze zorgorganisatie. De reikwijdte van deze analyse waarin een innovatieve zorgtechnologie als behandeling van een oncologisch ziektebeeld wordt geanalyseerd, sluit dan ook naadloos aan op de strategie van Isala.



Afbeelding 1 Strategie piramide Isala

Samenvatting

Magnetic Resonance Imaging-guided High Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU) is een recent ontwikkelde behandelingsmethode, waarbij gebruik wordt gemaakt van een MRI die uitgebreid is met een ultrasound transducer. Bij een MR-HIFU behandeling kan met geconvergeerde ultrasone energie warmte gegenereerd worden in weefsel, waardoor celdood optreedt. Met MR-HIFU wordt de patiënt non-invasief behandeld, waardoor het veiligheidsniveau zeer hoog is.

MR-HIFU kan onder andere gebruikt worden voor de behandeling van pijnlijke botmetastasen. Botmetastasen zijn de meest voorkomende oorzaak van pijn bij kanker. De huidige standaard voor de behandeling van pijnlijke botmetastasen is External Beam Radiation Therapie (EBRT). EBRT is in de meeste situaties echter suboptimaal; bij 20 tot 30 procent van de patiënten is bestraling niet effectief en bij 50 procent keert de pijn terug. Bovendien duurt het gemiddeld vier weken voordat pijnvermindering merkbaar is. Herbehandeling kan beperkt gegeven worden vanwege het gebruik van radioactieve straling en is slechts bij een kleine meerderheid effectief. De behandeling met MR-HIFU kan een gunstige alternatieve interventie vormen voor de pijnpalliatie van botmetastasen middels EBRT. De effectiviteit van MR-HIFU bij pijnlijke botmetastasen blijkt uit de eerste klinische studies veelbelovend te zijn.

In Nederland wordt de MR-HIFU tot op heden nog niet toegepast in de klinische praktijk. Alleen in het UMC Utrecht en Isala Zwolle wordt deze technologie in onderzoeksopzet gebruikt als potentiële behandeling voor botmetastasen. Om implementatie en vergoeding van de zorgverzekeraars te realiseren, zullen de financiële consequenties van de invoering van de MR-HIFU behandeling inzichtelijk gemaakt moeten worden. Om dit te onderzoeken, is een budget impact analyse (BIA) uitgevoerd. Het resultaat van een BIA is het verschil in verwachte uitgaven tussen enerzijds een scenario waarin de nieuwe of geoptimaliseerde interventie is geaccepteerd en verspreid en anderzijds een referentiescenario waarin dat niet het geval is. De budget impact analyse maakt daarmee duidelijk of de invoering van MR-HIFU binnen de behandelopties van Isala voor pijnlijke botmetastasen een gunstige optie is.

De toevoeging van MR-HIFU aan het behandelarsenaal zou verschillende marktdynamieken teweeg kunnen brengen, zoals substitutie, combinatie of expansie van de huidige behandelopties. In deze analyse wordt er van uitgegaan dat er een gedeeltelijke substitutie plaats zou kunnen vinden. Dit wil zeggen dat een deel van de patiënten dat normaalgesproken bestraald zou worden voor pijnlijke botmetastasen, nu een HIFU-behandeling ondergaat. Niet alle patiënten met botmetastasen hebben echter een geschikte gezondheidstoestand of metastasen die bereikbaar zijn met ultrasound om deze interventie te kunnen ondergaan.

Voor de berekening van het verschil in uitgaven wordt eerst de behandelpopulatie en het gebruik van beschikbare interventies berekend, waarna dit aantal gekoppeld wordt aan de kostprijs per behandeling. Het (potentiële) gebruik, de behandelprocessen en de kosten van EBRT en MR-HIFU volgen uit zowel literatuuronderzoek als interviews met medisch specialisten en business controllers. De aannames in deze BIA worden in een sensitiviteitsanalyse gekwalificeerd.

Deze budget impact analyse heeft uitgewezen dat de kosten van een behandeling met MR-HIFU nagenoeg gelijk zijn aan de kostprijs van een EBRT behandeling. De implementatie van MR-HIFU zou dus geen negatieve impact hebben op het budget van Isala. Wel vormen behandelingsduur, het bereik met ultrasound en andere patiënt specifieke redenen beperkingen van deze zorgtechnologie. Maar de implementatie van MR-HIFU voor pijnlijke botmetastasen maakt Isala een 'early adopter' van deze innovatieve technologie en biedt mogelijkheden om de adherentie van Isala te vergroten en de patiëntwaarde gerichte principes van Value Based Healthcare te realiseren. De toevoeging van MR-HIFU aan de behandelopties van botmetastasen zou dus een gunstige optie kunnen zijn.

Summary

Magnetic Resonance Imaging-guided High Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU) is a recently developed intervention. MR-HIFU makes use of an MRI, which is expanded with an ultrasound transducer. With a MR-HIFU treatment, converged ultrasonic energy can generate heat in tissue, causing cell death. During a MR-HIFU intervention the patient is treated non-invasively, which results in a high safety level of this technology.

MR-HIFU can be used for the treatment of bone metastases. Bone metastases are the most common cause of cancer related pain. The current standard of care for the treatment of painful bone metastases is External Beam Radiation Therapy (EBRT). In the majority of interventions, EBRT is suboptimal: 20 to 30 percent of the patients treatment is ineffective and in 50 percent of the cases pain recurs. Moreover, on average it takes four weeks until pain relief occurs. Retreatment is only effective in a small majority of the retreated population and should remain limited because of the use of ionizing radiation. MR-HIFU can be a promising alternative intervention to the current pain palliation of bone metastases through EBRT. The effectiveness of MR-HIFU for painful bone metastases appears to be high, according to the clinical trials executed thus far.

In the Netherlands, MR-HIFU is not implemented in daily clinical care. Only the UMC Utrecht and Isala Zwolle are applying this technology in research setting as a potential treatment for bone metastases. To realize implementation and reimbursement of health insurers, the financial consequences of implementation of the MR-HIFU treatment have to be made clear. To investigate this, we performed a budget impact analysis (BIA). The outcome of this BIA is the difference in estimated expenses between a scenario in which the new or optimized intervention is accepted and implemented on the one hand, and a reference scenario in which this is not the case on the other hand. The BIA will clarify whether the addition of MR-HIFU to the treatment options for painful bone metastases in Isala is a favorable option.

The addition of MR-HIFU to the arsenal of treatments would bring several market dynamics into movement, including substitution, combination or expansion of the current treatment options. In this analysis, it is assumed that some of the patients that normally would receive radiation therapy for their bone metastases, now will receive a MR-HIFU treatment. Not every patient with bone metastases is able to undergo MR-HIFU, since a sufficient state of health and an accessible tumor for the ultrasound beam determines the suitability for MR-HIFU. Thus, MR-HIFU could substitute a part of the EBRT treatments.

To calculate the difference in expenses, first the treated population and their use of available interventions will be calculated. Then, the cost prices of each treatment is attached to this volume. The (potential) use, logistic processes and costs of EBRT and MR-HIFU result from a review of the literature and interviewing medical specialists and business controllers. The assumptions in this BIA will be qualified in a sensitivity analysis.

It turned out that the cost prices of a MR-HIFU treatment are more or less the same compared to the cost prices of EBRT. Thus, implementation of MR-HIFU may have no negative impact on the budget of Isala. However, some limitations of this health technology are present, including time needed for treatment, the range of ultrasound and other patient specific constraints. But the implementation of MR-HIFU for painful bone metastases makes Isala an 'early adopter' of this innovative technology, and from a nationwide perspective, this offers opportunities to increase the adherence of Isala and to realize the principles of Value Based Healthcare. So, the addition of MR-HIFU to the treatment options for painful bone metastases may be a favorable option.

Inhoudsopgave

TEN GELEIDE	2
SAMENVATTING	3
SUMMARY	4
AFKORTINGENLIJST	6
1. INTRODUCTIE	7
1.1 EPIDEMIOLOGIE.....	7
1.2 KLINISCH.....	7
1.3 EBRT.....	8
1.4 MR-HIFU.....	8
1.5 EBRT VERSUS MR-HIFU.....	11
1.6 ECONOMISCH.....	11
1.7 DOEL.....	11
2. TECHNOLOGIE	13
2.1 TECHNISCHE SPECIFICATIES.....	13
2.2 ANDERE THERMALE ABLATIEPROCEDURES.....	13
3. METHODE	15
3.1 INLEIDING BUDGET IMPACT ANALYSE.....	15
3.2 PERSPECTIEF.....	15
3.3 TIJDSHORIZON.....	15
3.4 SCENARIOANALYSE.....	15
3.5 ANALYTISCH RAAMWERK: MODEL BIA.....	16
3.6 INPUT PARAMETERS.....	17
3.7 GEGEVENSVERZAMELING.....	17
3.8 SENSITIVITEITSANALYSE.....	18
4. RESULTATEN	19
4.1 POPULATIEONDERZOEK.....	19
4.2 SAMENSTELLING ZORGINTERVENTIES.....	20
4.3 KOSTPRIJSBEREKENING EBRT.....	20
4.4 KOSTPRIJSBEREKENING MR-HIFU.....	21
4.5 BUDGET IMPACT.....	23
4.6 SENSITIVITEITSANALYSE.....	23
5. DISCUSSIE	26
5.1 STERKE EN ZWAKKE PUNTEN.....	26
5.2 EBRT MET MR-HIFU.....	27
5.3 TOEKOMSTPERSPECTIEF.....	27
5.4 CONCLUSIE.....	28
6. ERKENNING	29
7. REFERENTIES	30
8. APPENDICES	33

Afkortingenlijst

AE	-	Adverse Event
ASA	-	American Society of Anesthesiologists
BIA	-	Budget Impact Analyse
BKZ	-	Budgettair Kader Zorg
CA	-	Cryo-Ablatie
CBS	-	Centraal Bureau voor Statistiek
CPI	-	Consumentprijsindex
CT	-	Computer Tomografie
DBC	-	Diagnose-Behandel Combinatie
DOT	-	DBC Op weg naar Transparantie
EBRT	-	External Beam Radiation Therapy
FDA	-	Food and Drug Administration
IGRT	-	Image Guided Radiation Therapy
IKNL	-	Integraal Kankercentrum Nederland
ISPOR	-	International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research
KUA	-	KostenUtiliteitsAnalyse
KWF	-	Koningin Wilhelmina Fonds
LA	-	Laser Ablation
MFRT	-	Multiple Fraction Radiation Therapy
MR-HIFU	-	Magnetic Resonance guided High Intensity Focused Ultrasound
MRI	-	Magnetic Resonance Imaging
MSB	-	Medisch Specialistisch Bedrijf
MWA	-	MicroWave Ablation
NPV	-	Non-Perfused Volume
NSAID	-	NonSteroidal Anti-Inflammatory Drug
NVRO	-	Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
NZa	-	Nederlandse Zorgautoriteit
PRF	-	Proton Resonance Frequency
PROMETHEUS	-	Pain Reduction Of METastases by THERmal UltraSound
RCT	-	Randomized Controlled Trial
RFA	-	Radio Frequency Ablation
RvB	-	Raad van Bestuur
RVE	-	Resultaat Verantwoordelijke Eenheid
SAE	-	Serious/Severe Adverse Event
SEH	-	SpoedEisende Hulp
SFRT	-	Single Fraction Radiation Therapy
SRE	-	Skeletal Related Event
STW	-	Stichting voor de Technische Wetenschappen
UMCU	-	Universitair Medisch Centrum Utrecht
VBHC	-	Value Based HealthCare

1. Introductie

Botmetastasen zijn de meest voorkomende oorzaak van pijn bij kanker. Metastasen in het skelet resulteren voornamelijk in chronische pijn, fracturen en verminderde mobiliteit (1). Deze complicaties hebben een negatieve impact op de kwaliteit van leven van patiënten en brengen hoge kosten met zich mee vanwege SEH bezoeken, medicijngebruik en ziekenhuisverblijf.

1.1 Epidemiologie

De algehele incidentie en prevalentie van botmetastasen is slechts in beperkte mate beschreven in de literatuur. Tumoren metastaseren, op long- en levertumoren na, het meest naar het skelet (2, 3). Botmetastasen zijn het meest frequent bij patiënten met borstkanker en prostaatkanker (70 tot 80 procent) en komen in mindere mate (30 tot 40 procent) voor in patiënten met tumoren in de longen, schildklier, nieren en de blaas en in patiënten met melanoom (4, 5). De meeste secundaire bottumoren komen voor in patiënten op middelbare of oudere leeftijd; drie op de vier patiënten met botmetastasen is 50 jaar of ouder (6). De overlevingsduur van patiënten met botmetastasen verschilt per primaire tumor; de mediane overleving vanaf diagnose onder longkankerpatiënten met botmetastasen is een half jaar, terwijl de helft van de borstkankerpatiënten twee jaar na diagnose nog in leven is (7, 8).

1.2 Klinisch

Botmetastasen zijn vooral gelokaliseerd in de sterk doorbloede gedeeltes van het skelet, zoals de wervelkolom, het bekken en het metafysair in de lange pijpbeenderen (9). Botmetastasen verstoren het natuurlijke proces van remodelering tussen osteoblastische botformatie en osteoclastische botresorptie. Door de metastatische botlaesies wordt de structuur van het bot verzwakt, waardoor het risico op botcomplicaties (pijn en skeletal related events, SRE's) toeneemt (10). Onder een SRE behoort een ruggenwervel- of zenuwcompressie, een pathologische fractuur, hypercalciëmie als gevolg van maligniteit, een botoperatie of een palliatieve bestraling als behandeling van pijn (10-13). De ontwikkeling van een SRE is afhankelijk van de primaire tumor. Zo ontwikkelt 40 procent van de borst- en longkankerpatiënten na een half jaar SRE's, terwijl bij 20 procent van de prostaatkankerpatiënten na een half jaar SRE's voorkomen (14). Pijn is het meest voorkomende symptoom van botmetastasen in patiënten met een vergevorderde ziekte (15). Botpijn wordt veroorzaakt door een ontsteking of irritatie van het periost, structurele botschade en/of zenuwbeknelling (16). Pijn heeft effect op het psychologisch en fysiek functioneren van patiënten en verhoogt de noodzaak van sterke pijnstillers.

De behandeldoelen van botmetastasen omvatten pijnbeheersing, functioneel behoud en herstel, het stabiel houden van het skelet en het lokaal beheersen van de tumor (17). Door het tijdig stellen van een diagnose en verbeterde behandelingen tegen kanker wordt niet alleen de overleving verlengd, maar ook het ziekteproces en de daarbij behorende restletsels. Het bestrijden van symptomen wordt dan ook in toenemende mate een belangrijk doel van behandeling (10).

Behandelopties bestaan uit pijnmanagement, systemische therapie (bot modifierende middelen, chemo- en hormoontherapie), radiotherapie (EBRT en radionuclidetherapie) en een (preventieve) chirurgische behandeling. De keuze van behandeling is afhankelijk van onder meer de algemene gezondheidstoestand, levensverwachting en de kwaliteit van leven van de patiënt (17). Het voorschrijven van analgetica is de eerstelijns therapie voor pijnmanagement en bestaat uit het toedienen van NSAID's (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) of opioïde medicijnen. Effectieve bot modifierende middelen als systemische therapie zijn bisfosfonaten en denosumab. Bisfosfonaten remmen de activiteit van osteoclasten, zodat de resorptie van bot afneemt. Denosumab is een humaan antilichaam en remt eveneens de ontwikkeling van osteoclasten (18). Bij pijnlijke botmetastasen is de ziekte doorgaans vergevorderd, waardoor de mogelijkheid tot een chirurgische ingreep in de meeste gevallen uitgesloten is.

1.3 EBRT

Uitwendige bestraling (External Beam Radiation Therapy, EBRT) is in de meeste gevallen een effectieve ingreep en vormt in combinatie met pijnmedicatie de belangrijkste component in de palliatieve behandeling van pijnlijke botmetastasen (19). EBRT bestrijdt de pijn door de tumorcellen te doden, waardoor ontstekingen als gevolg van botmetastasen tegengegaan worden. Uitwendige bestraling lijkt naast pijnpalliatie ook het fractuurrisico te verlagen, waardoor functioneel behoud van het skelet bereikt kan worden (20, 21). Bij de diagnose van botmetastasen wordt eerst systemische chemotherapie en/of hormoontherapie of bestraling ingezet als curatieve behandeling. EBRT wordt meestal uitgesteld totdat de uitzaaiingen significante pijn ontwikkelen of het risico op een fractuur of zenuwcompressie verhogen (22). EBRT wordt dan ook voornamelijk als palliatieve behandeling ingezet en is gericht op het verminderen van de pijn, zodat de kwaliteit van leven zo hoog mogelijk gehouden kan worden.

EBRT kan eenzijdig of in een reeks gegeven worden, respectievelijk 'single fraction radiation therapy' (SFRT) en 'multiple fraction radiation therapy' (MFRT) genoemd. SFRT bestaat uit één moment van toediening met een relatief hoge dosis radioactieve straling, terwijl bij MFRT de fracties worden verdeeld met een lagere dosis per fractie (16). Meerdere prospectieve studies hebben laten zien dat beide varianten een equivalente effectiviteit hebben, hoewel bij SFRT vaker herbehandelingen nodig zijn (23). De keuze voor het bestralingsschema wordt bepaald op grond van de levensverwachting van de patiënt, de aard van de primaire tumor en de mate van metastasering. De behandeling van pijnlijke botmetastasen wordt doorgaans in een eenmalige fractie met een relatief hoge dosis uitgevoerd, omdat de meeste patiënten zich in de palliatieve fase bevinden. De minimale stralingsblootstelling bij MFRT weegt in dit geval niet op tegen een snelle pijnpalliatie en een minimale tijdsbelasting voor de patiënt bij SFRT.

Bij 60-70 procent van de patiënten met pijnlijke botmetastasen wordt met radiotherapie verlichting van de pijn bereikt, terwijl een derde van de patiënten complete pijnverlichting op de behandelde plek ervaart (19, 24). Palliatieve radiotherapie wordt geassocieerd met weinig behandelgerelateerde bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerking van EBRT is de temporele opleving van pijnveraring na behandeling, ook wel bekend als 'pain-flare'. 'Pain flare' komt voor in 2 tot 44 procent van de bestraalde patiënten en kan een belangrijke impact hebben op de kwaliteit van leven (25). Andere adverse events (AE's) na EBRT kunnen straling-geïnduceerde bijwerkingen zijn, zoals complicaties bij wondgenezing, osteoradionecrose, fracturen of de ontwikkeling van sarcomen als gevolg van straling (18).

Ondanks de bewezen effectiviteit kan EBRT in veel gevallen beschouwd worden als een suboptimale behandeling van pijnlijke botmetastasen. EBRT heeft gemiddeld een lange latentietijd; vanaf vier weken na bestraling is vermindering in botpijn merkbaar, terwijl de behandelpopulatie onmiddellijke pijnverlichting benodigd (1). Daarnaast is in 20 tot 30 procent van de gevallen EBRT niet effectief en keert de pijn in 50 procent van de bestraalde patiënten binnen een jaar terug (1, 23, 26). Als de bestraling niet effectief is gebleken, kan een herbehandeling plaatsvinden, afhankelijk van de geschatte cumulatieve toxische effecten van straling op het gezonde omringende weefsel (27). Herbehandeling blijkt echter effectief in een kleine meerderheid; 40 procent van de patiënten met botmetastasen vertoont geen pijnrespons als gevolg van herbehandeling (3).

1.4 MR-HIFU

Onlangs zijn veelbelovende behandelresultaten gerapporteerd met een nieuwe, niet-invasieve behandelmodaliteit, genaamd Magnetic Resonance geleide High Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU). MR-HIFU kan met geconvergeerde ultrasonische energie warmte genereren in weefsel, waardoor celdood optreedt.

1.4.1 Biologisch mechanisme

Aangaande de biologische werking van pijnverzachting bij toepassing van gefocuste ultrasound golven wordt aangenomen dat ablatie fibrose en krimpings van de tumormassa induceert en dat er denaturatie van het periosteum ontstaat wanneer het corticaal bot wordt verhit. Bij het verminderen van het tumorvolume zou de pijn gereduceerd worden doordat de druk op nabij liggende zenuwen verlicht

wordt. Het periost wordt als de belangrijkste bron van pijn in patiënten met botmetastasen beschouwd, omdat het nociceptieve vezels en het vasculair netwerk voor de tumor bevat. Nadat de zenuwen in het periost en eventueel het tumorweefsel afsterven, treedt er mineralisatie van het spongieus bot op en kan het bot na enkele maanden genezen (28). Het progressieve modelleren van bot bleek eveneens uit klinische dierstudies waarin ablatie met MR-HIFU is toegepast (29, 30).

Bot absorbeert ultrasonische energie 90 maal efficiënter dan zacht weefsel (31). Vanwege deze eigenschap kan met gematigde akoestische energieniveaus het periost lokaal sterk verhit worden. Voor de ablatie van botmetastasen is dus minder warmtegeneratie nodig dan bij andere toepassingen van MR-HIFU, wat gunstig is voor het omringende gezonde weefsel.

MR-HIFU biedt eveneens de potentie om de therapeutische dosis van bestraling te kunnen verlagen; de ultrasonische energie lijkt de cellen kwetsbaarder te maken voor bestraling. Daarnaast verhoogt HIFU de kwetsbaarheid van cellen voor chemotherapie, wat gemedieerd wordt door een verhoogde permeabiliteit van bloedvaten en het cellulair membraan, een verhoogd metabolisameniveau en verbeterde werking van cytotoxische medicijnen (1).

1.4.2 Behandeldoel

Wanneer patiënten met botmetastasen alle behandelopties voor pijnpalliatie hebben ondergaan zonder een (voldoende snelle) effectieve werking of met onaanvaardbare bijwerkingen, kan MR-HIFU ingezet worden als tweedelijns therapie. Wanneer zij deze behandel mogelijkheden hebben geweigerd, kan het als eerstelijns therapie fungeren (1). Het doel van behandeling van pijnlijke botmetastasen is per patiënt verschillend.

Het huidige doel van een HIFU-behandeling waarover consensus is bereikt, is het beheersen van de pijn door ablatie van het periost, zonder de tumor zelf te verwijderen. De veiligheid van palliatieve ultrasound behandelingen kan zo gegarandeerd worden. Een agressievere vorm van ablatie zou kunnen leiden tot lokale tumorcontrole en verbeterde pijnverzachting, maar zou mogelijk ook meer complicaties met zich meebrengen. Patiënten met een levensverwachting van minder dan zes maanden en een ziekte in een vergevorderd stadium, worden doorgaans niet behandeld voor tumorcontrole, aangezien voor deze patiënten de risico's niet opwegen tegen de baten van een agressievere behandelingsvariant (32). MR-HIFU lijkt een potentiële rol te hebben in de tumorcontrole van botmetastasen, maar tot dusver is onduidelijk of locoregionale tumorcontrole naast pijnpalliatie een doel van behandeling kan worden.

1.4.3 Klinisch onderzoek

Uit de literatuur blijkt MR-HIFU een veilige procedure te zijn vanwege de non-invasieve werking en het ontbreken van ioniserende straling. Door dit laatste kenmerk kan een behandeling met ultrasound golven meerdere keren zo niet onbeperkt worden uitgevoerd (33-35). Dit in tegenstelling tot standaardbehandelingen, zoals een chirurgische ingreep of de behandeling met radioactieve straling, waar op een bepaald moment de maximaal blootgestelde dosis ioniserende straling bereikt is. Hoewel een MR-HIFU behandeling meerdere malen uitgevoerd kan worden zonder schadelijke effecten teweeg te brengen, voldoet een eenmalige sessie in de meeste gevallen om het klinische doel te bereiken (36).

Sinds 2004 wordt MR-HIFU toegepast als behandeling van myomen (37). Sinds 2006 worden er klinische studies uitgevoerd om de effectiviteit van een MR-HIFU behandeling voor pijnlijke botmetastasen te meten (zie Appendix B). Uit de eerste casestudies bleek dat na drie dagen 50 tot 73 procent van de behandelde patiënten significante pijnvermindering vertoonden (33, 34, 38). Dit geeft aan dat MR-HIFU een snelle pijnvermindering teweeg kan brengen. Na drie maanden rapporteerde 72 tot 100 procent van de deelnemers reductie in pijn en/of inname van pijnmedicatie. In één klinische studie is het niet-verwijderde volume van de tumor (NPV) meegenomen in de resultaten (38). In deze casestudies zijn geen grote complicaties gerapporteerd. Meer recent uitgevoerde onderzoeken laten vergelijkbare resultaten zien (39, 40). De onderzoekspopulaties in deze studies zijn echter van beperkte omvang en de behandelresultaten van MR-HIFU zijn niet vergeleken met andere

behandelopties, zoals EBRT. Toch laten vrijwel alle uitgevoerde onderzoeken tot dusver een effectieve werking van deze non-invasieve procedure zien.

Tot dusver is er één RCT uitgevoerd, waarin 147 patiënten met refractaire botmetastasen gerandomiseerd werden voor een MR-HIFU behandeling met (n=112) of zonder (n=35) energieafgifte (35). Hieruit bleek dat na drie maanden follow-up 64 procent van de daadwerkelijk behandelde patiënten significante pijnvermindering vertoonde, terwijl dit in 20 procent van de patiënten in de placebogroep voorkwam. In totaal kwamen er 63 adverse events voor. De meest voorkomende complicatie (32 procent) in deze studie was pijn tijdens de MR-HIFU behandeling (in overeenkomst met soortgelijke studies), ook wel sonicatiepijn genoemd. Bij de meerderheid (60 procent) van deze groep verdween de pijn op de dag van behandeling. Grote complicaties die langer dan een week duurden, zoals derdegraads brandwonden en fracturen, kwamen in 3 procent van de patiënten voor. In de placebogroep kwam één AE voor, namelijk positionele pijn als gevolg van het langdurig in dezelfde positie liggen in de MRI-scanner. Dit adverse event verdween na twee dagen. De gemiddelde tijd dat een patiënt in de scanner lag, bedroeg in deze studie 176 minuten (+/- 57 minuten). Gebaseerd op het bewijsmateriaal tot dusver neemt een MR-HIFU behandeling bij botmetastasen gemiddeld twee tot drie uur in beslag (32).

Een andere vergelijkende, retrospectieve cohortstudie (zie tabel 1) laat een verbeterde pijnresponse zien gedurende de follow-up in vergelijking met EBRT. 43 procent bereikte complete pijnverlichting met MR-HIFU en de gemiddelde overleving in het MR-HIFU cohort was 12,7 maanden, terwijl de gemiddelde overleving in het radiotherapie cohort 9,8 maanden bedroeg (28).

Tabel 1 Overzicht van vergelijkende studies van MR-HIFU voor botmetastasen

Onderzoeksdesign	Vergelijking met MR-HIFU	Referentie/NCT	Status
Randomized Clinical Trial	Placebo (sham-MR-HIFU)	Hurwitz et al	Gepubliceerd
Retrospective two-matched pair study	RT	Lee et al	Gepubliceerd
Randomized Clinical Trial	EBRT	NCT03404362	Data nog niet gepubliceerd
Non-randomized clinical trial	RT	NCT03106675	Nog niet gestart, verwachte uitkomst 30 Januari 2022
Randomized Clinical Trial	EBRT	NCT01091883	Data nog niet gepubliceerd

1.4.4 Toekomst MR-HIFU

Naast de toepassing voor botmetastasen wordt de MR-HIFU procedure experimenteel gebruikt als behandeling voor andere nieuwvormingen in de nier, lever, borst en pancreas en kan het in de toekomst mogelijk ingezet worden om glaucoom, depressie, hoge bloeddruk en andere aandoeningen te behandelen (30). MR-HIFU is klinisch goedgekeurd binnen de EU voor palliatieve behandeling van botmetastasen en is geaccepteerd door de FDA als behandeling van prostaatcancer, essentiële tremor, myomen en botmetastasen¹.

Op dit moment lopen er meerdere klinische trials (zie tabel 1). In Europa wordt een RCT uitgevoerd met MR-HIFU tegenover radiotherapie voor de primaire palliatieve behandeling voor metastatische pijn in het bot (trial nr. NCT01091883). Ook loopt er momenteel een STW-KWF onderzoek (PROMETHEUS) naar de technologische verbeteringen van de synergetische apparatuur waarbij het UMC Utrecht, Isala, TU Eindhoven en Philips Healthcare betrokken zijn. Isala is hierin eindgebruiker en met deze studie wordt de technologische verbetering van de thermometrie bij ablatie van botmetastasen beoogt. Niet alle anatomische locaties liggen binnen het bereik van de ultrasound straling: alleen botlaesies in de extremiteiten, de ribben, het bekken, de schouders en het onderste deel van de ruggenwervel (onder L2) kunnen met HIFU worden behandeld. Met een geavanceerdere thermometrie kan MR-HIFU ook ingezet worden als pijnbehandeling van metastasen in de

¹ <https://www.fusfoundation.org>

wervelkolom en de schedel. Tot nog toe is het risicovol om botlaesies in deze gebieden te verwarmen, omdat de temperatuur in de nabij liggende zenuwbanen nog niet nauwkeurig genoeg gemeten kan worden met de MR-thermometrie.

Over het algemeen wijzen de bevindingen over MR-HIFU in de richting van een veilige en effectieve palliatieve behandelingsoptie voor patiënten met pijnlijke botmetastasen. In vergelijking met de huidige standaardzorg voor pijnlijke botmetastasen (EBRT) lijkt MR-HIFU een non-inferieure behandeling te zijn.

1.5 EBRT versus MR-HIFU

In vergelijking met radiotherapie bezit MR-HIFU meerdere voordelen wat betreft effectiviteit en veiligheid. Deze voordelen ontstaan uit de afwezigheid van ioniserende straling bij een HIFU behandeling. Terwijl het aantal herbehandelingen bij radiotherapie gelimiteerd is aan de dosis straling waar de patiënt binnen een korte periode aan wordt blootgesteld, heeft een HIFU behandeling deze beperking niet. Daarnaast bestaat het risico op het ontstaan van secundaire carcinogenen als gevolg van de straling tijdens radiotherapie. Met een HIFU-behandeling zijn deze nadelige effecten van radiotherapie niet aan de orde. Bovendien zijn de bijwerkingen als gevolg van de non-invasieve thermale ablatieprocedure gering en genoeg niet ernstig van aard.

Wat betreft de behandeldoelen van beide ingrepen is pijnpalliatie vooralsnog het doel van behandeling. Bij MR-HIFU bestaat eventueel de mogelijkheid om de tumoractiviteit van de metastasen te beheersen, maar dit is per patiënt verschillend en slechts nauwelijks klinisch bewezen. Met radiotherapie wordt tumorcontrole doorgaans met een stereotactische bestraling gerealiseerd, maar met een EBRT behandeling is het doel om de patiënt met botmetastasen palliatief te behandelen en daarmee de kwaliteit van leven te maximaliseren.

1.6 Economisch

In Nederland wordt de MR-HIFU behandeling van pijnlijke botmetastasen in beperkte mate toegepast in de klinische praktijk; tot nu toe heeft enkel het UMC Utrecht de beschikking over MR-HIFU apparatuur om botmetastasen te behandelen. Binnen Isala wordt de MR-HIFU in onderzoeksopzet gebruikt voor de behandeling van myomen. Daarnaast wordt gekeken of de behandelopties voor pijnlijke botmetastasen ook uitgebreid kunnen worden met de MR-HIFU. Deze procedure behoort echter nog niet tot de verzekerde zorg in Nederland. Het implementeren van een behandeling is alleen rendabel wanneer er een vergoeding tegenover staat. Om MR-HIFU als palliatieve behandeling voor patiënten met botmetastasen een plek binnen de verzekerde zorg te geven, is het van belang om de effectiviteit en het financiële aspect van deze therapie inzichtelijk te maken.

Wat betreft de huidige standaardzorg voor pijnlijke botmetastasen (EBRT) zijn er meerdere economische analyses uitgevoerd. Het bewijs van kosteneffectiviteit van EBRT is relatief beperkt, maar het blijkt een tijdsefficiënte en succesvolle methode om pijnpalliatie te realiseren en/of morbiditeit ten gevolge van botmetastasen te voorkomen (19, 41, 42). Tot dusver zijn er geen economische analyses uitgevoerd naar MR-HIFU als behandeling voor botmetastasen. Wel zijn er vijf kostenutiliteitsanalyses (KUA's) uitgevoerd naar MR-HIFU voor myomen, waarvan in één studie ter aanvulling op de KUA een budget impact analyse is uitgevoerd (37, 43-46). De gegevens uit deze studies zijn echter irrelevant voor deze budget impact analyse.

1.7 Doel

De hoofdvraag in deze BIA luidt: 'Wat is het verschil in verwachte uitgaven tussen enerzijds een scenario waarin de MR-HIFU behandeling bij botmetastasen wordt toegepast in Isala Zwolle en anderzijds de huidige standaardzorg?'. Een budget impact analyse (BIA) geeft antwoord op deze vraag door de financiële consequenties van de invoering en toepassing van MR-HIFU voor pijnlijke botmetastasen inzichtelijk te maken. De RvB en het MSB van Isala kunnen het resultaat van deze analyse gebruiken in hun afweging of deze zorgtechnologie al dan niet ingevoerd kan worden.

De introductie van een nieuwe interventie geeft dynamiek in de zorgmarkt. Naast de financiële analyse moet duidelijk worden wat de toegevoegde waarde van MR-HIFU is in het behandeltraject van

patiënten met botmetastasen. Het bepalen van de meerwaarde van de MR-HIFU behandeling van pijnlijke botmetastasen is het doel van een aanvraag die recentelijk is ingediend door een Europees consortium (waar Isala ook onderdeel van uitmaakt) bij het Horizon 2020 programma van de EU. Het behandelgoal van MR-HIFU (enkel pijnpalliatie of ook locoregionale tumorcontrole) is toonaangevend in de plaatsbepaling binnen de behandelopties. Met locoregionale tumorcontrole als behandelgoal kunnen patiënten ook curatief behandeld worden. In dit geval zou de klinische waarde van MR-HIFU in de behandeling van pijnlijke botmetastasen toenemen. Tot op heden is nog niet duidelijk of locoregionale tumorcontrole bereikt kan worden met MR-HIFU; hiervoor zal meer onderzoek naar de effectiviteit van deze ingreep gedaan moeten worden om hier een uitspraak over te kunnen doen. Als de effectiviteit van de MR-HIFU voor botmetastasen duidelijk is, kan een afweging gemaakt worden of er (a) substitutie plaatsvindt, zodat MR-HIFU de EBRT voor pijnlijke botmetastasen vervangt, of dat (b) MR-HIFU in combinatie met EBRT gegeven wordt, of dat (c) de toevoeging van MR-HIFU enkel een expansie is van de behandelopties. In elk geval zou succesvolle implementatie van MR-HIFU kunnen leiden tot uitbreiding van de adherentie van Isala, wat leidt tot een stevigere marktpositie.

De uitkomsten van deze budget impact analyse zijn een eerste stap richting het inzichtelijk maken van de kosteneffectiviteit van de MR HIFU behandeling bij botmetastasen binnen de Nederlandse gezondheidszorg. Het uiteindelijke doel van de onderzoekslijn is om de MR-HIFU behandeling te implementeren en onderdeel te maken van de standaard verzekerde zorg.

Samenvatting: Botmetastasen komen voornamelijk voor bij patiënten met borst- en prostaatkanker en resulteren vooral in kanker gerelateerde pijn. EBRT vormt de belangrijkste component in de standaardzorg voor pijnlijke botmetastasen, maar blijkt een suboptimale behandeling te zijn. MR-HIFU biedt de potentie om botmetastasen effectief en veilig te behandelen. Het behandelgoal bestaat tot dusver uit het beheersen van pijn. Pijnpalliatie wordt bereikt door het periost te vernietigen. Er lopen meerdere onderzoeken naar de effectiviteit en veiligheid van MR-HIFU en de eerste resultaten weerspiegelen een veelbelovende behandeling. De PROMETHEUS-studie richt zich op nauwkeurigere thermometrie van MR-HIFU, omdat niet alle metastasen in het skelet met HIFU kunnen behandeld worden. Deze zorgtechnologie is nog in ontwikkeling en het is onduidelijk of zorgverzekeringen MR-HIFU willen gaan vergoeden. Dat zal afhankelijk zijn van de effectiviteit van de behandeling en de kosten. Deze analyse geeft inzicht in het verschil in de verwachte kosten tussen de standaardzorg en de standaardzorg inclusief toepassing van MR-HIFU voor pijnlijke botmetastasen.

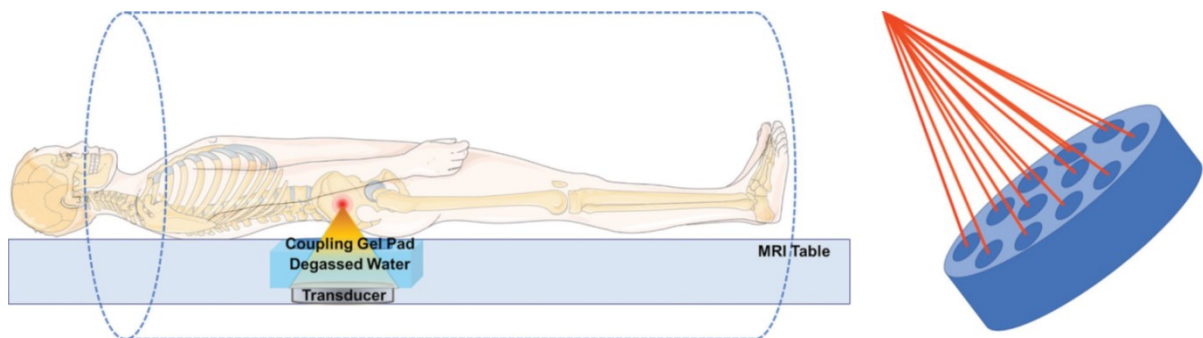
Summary: Bone metastases are most common in patients with breast- and prostate cancer. Bone metastases mainly result in cancer related pain. EBRT is the main treatment for painful bone metastases, which however appears to be a suboptimal treatment. MR-HIFU may be an effective and safe alternative. The main aim of treatment until now is to control pain. Palliation of pain is being achieved by destruction of the periosteum. The effectiveness and safety of MR-HIFU are still under investigation, but initial results show MR-HIFU as a promising intervention. The PROMETHEUS study aims for a more accurate thermometry of MR-HIFU, since some skeletal metastases cannot be treated with HIFU. This health technology is under development and it is unknown whether health insurance companies will reimburse MR-HIFU. This depends on the effectiveness of the treatment and the costs of it. This analysis clarifies the difference in expected costs between the standard of care with or without inclusion of MR-HIFU for painful bone metastases.

2. Technologie

2.1 Technische specificaties

Magnetic Resonance Imaging-guided High Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU) is een recent ontwikkelde behandelingsmethode, waarbij gebruik wordt gemaakt van een MRI-apparaat die uitgebreid is met een ultrasound transducer. Met deze synergetische combinatie van twee technieken zijn tegelijkertijd zowel beeldvorming als behandeling mogelijk. De ultrasone energiestralen afkomstig van de transducer worden gefocust op één specifiek doelwit in het lichaam van de patiënt (zie afbeelding 2). In het focuspunt wordt de akoestische energie omgezet in warmte energie, waardoor er met temperaturen tussen de 55°C en 85°C coagulatieneecrose ontstaat. De korte golflengte en diepe penetratie van ultrasound drukgolven zijn optimaal voor het produceren van warmte in botweefsel. Bij lokale verhitting gedurende één seconde tijd treedt er denervatie van eiwitstructuren op. Zo kan een tumor lokaal verhit worden waarbij het omringende gezonde weefsel gespaard blijft. Een eenmalige blootstelling aan ultrasone energie wordt een 'sonicatie' genoemd.

Tegelijk met de ablatie wordt de MRI-apparatuur gebruikt voor de real-time planning, sturing en monitoring van het resultaat. De thermale monitoring is daarnaast ook mogelijk met ultrasound, wat in Azië gebruikelijk is (47). De MRI beelden worden gebruikt om de ultrasone stralen nauwkeurig te focussen op de tumor. Daarnaast kan met PRF-shift thermometrie (Proton Resonance Frequency) de real-time temperatuur in en rondom het doelgebied gemeten worden, wat de juiste verhitting van de tumor verzekert en oververhitting van gevoelige structuren voorkomt (39). Computertomografie (CT) is superieur aan MRI wanneer het gaat om beeldvorming van corticale integriteit en de omvang van structurele botdestructie en wordt normaliter aanbevolen om structurele integriteit van bot te evalueren. Het HIFU-systeem is echter gecombineerd met MRI vanwege de non-invasieve temperatuurmeettechnieken, de mogelijkheid tot 3D beeldvorming en het excellente contrast in zacht weefsel die met MR beeldvorming mogelijk zijn (17). Momenteel zijn er drie HIFU systemen op de markt waarmee botmetastasen behandeld kunnen worden: ExAblate (Insightec), Haifu JC model (Chongqing Haifu Medical Technology) en Sonalleve (Philips Healthcare).



Afbeelding 2 Schematische tekening van een MR-HIFU behandeling. Gestippelde lijnen representeren de MRI-scanner. De MRI tafel is uitgerust met een transducer. De gel pad tussen de transducer en de patiënt voorkomt dat luchtballen de ultrasound stralen (rechts) verstoren. Bron afbeelding: Dababou et al (1).

2.2 Andere thermale ablatieprocedures

Naast MR-HIFU ontwikkelen op het gebied van thermale ablatie andere technologieën zich in rap tempo. Radiofrequente ablatie (RFA), laser ablatie (LA) en microwave ablatie (MWA) zijn minimaal-invasieve ingrepen waarmee ook pijnpalliatie kan worden gerealiseerd. Met deze ablatieprocedures wordt het tumorweefsel opgewarmd door met een probe met een warmtebron het tumorweefsel te bereiken, zodat de eiwitstructuren in het weefsel verstoord worden en er coagulatieneecrose ontstaat. Eveneens kan met cryogene temperaturen hetzelfde effect bereikt worden (cryo-ablatie, CA). Binnen de thermale ablatieprocedures onderscheidt MR-HIFU zich niet alleen door het non-invasieve karakter, maar ook door de mogelijkheid om de temperatuur van het gezonde weefsel rondom de tumor te monitoren.

Samenvatting: MR-HIFU maakt gebruik van een MRI en een ultrasound transducer, waarmee warmte gegenereerd kan worden in weefsel zonder invasief in te grijpen. Met MRI kan tijdens de behandeling de temperatuur in het weefsel constant en nauwkeurig gemonitord worden. Andere thermale ablatieprocedures zijn ook effectief in de pijnverlichting bij patiënten met botmetastasen, maar zijn in tegenstelling tot MR-HIFU minimaal-invasief.

Summary: MR-HIFU makes use of an MRI and an ultrasound transducer, by which heat can be generated in tissue without intervening invasively. With MRI the real-time temperature in tissue can be monitored accurately during treatment. Other thermal ablation procedures are effective in the pain palliation in patients with bone metastases as well, however, in contrast with MR-HIFU, these are minimally invasive.

3. Methode

3.1 Inleiding budget impact analyse

Een budget impact analyse (BIA) brengt de financiële consequenties in kaart van de acceptatie en verspreiding van nieuwe of geoptimaliseerde zorginterventies en/of de implementatie van bestaande zorginterventies. Op basis van het resultaat kan er beleid gevoerd worden omtrent zaken zoals de betaalbaarheid en de benodigde capaciteit van MR-HIFU en eventueel productieverlies voor de afdeling radiotherapie. In een BIA worden alle relevante werkelijke uitgaven meegenomen zoals ervaren door de betalende partij, waarbij de effectiviteit van de interventie niet expliciet onderdeel uitmaakt van de analyse. Voor het uitvoeren van deze analyse wordt de 'Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg' van de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) gevolgd, die voortbouwt op de aanbeveling van de International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) (48).

3.2 Perspectief

De richtlijn van de NZa beveelt aan dat, wanneer de budgethouder de landelijke overheid betreft, de BIA uitgevoerd wordt vanuit het maatschappelijk perspectief, waarin zowel de budgeteffecten maatschappelijk gekwantificeerd worden alsook de veranderingen in het netto budgettaire kader zorg (BKZ) doorgerekend worden. De huidige BIA vindt echter niet plaats vanuit het maatschappelijk perspectief, maar vanuit het gezondheidszorgperspectief. Vanuit dit perspectief worden alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met de interventie geanalyseerd. Kosten die niet meegenomen worden in deze analyse, maar die vanuit een maatschappelijk perspectief wel meegenomen zouden worden, zijn de kosten voor patiënt en familie en kosten in andere sectoren. De kosten voor patiënt en familie kunnen reis- en tijdskosten zijn, maar ook kosten voor de aanschaf van medische hulpmiddelen of voorzieningen in huis. De kosten in andere sectoren kunnen bestaan uit productiviteitskosten of kosten voor begeleiding bij de (her)intrede in het arbeidsproces.

De keuze om de analyse af te bakenen op het niveau van de zorgorganisatie is hoofdzakelijk vanwege de beperkte toepassing van MR-HIFU binnen Nederland. Ook bevindt de ontwikkeling van MR-HIFU zich nog in een beginstadium, waardoor maatschappelijke kosten moeilijk in te schatten zijn. Bovendien is het primaire doel van deze budget impact analyse om de kosten helder te krijgen die door Isala gemaakt gaan worden bij het al dan niet toevoegen van MR-HIFU aan het behandelarsenaal. Maatschappelijke kosten vallen buiten dit doelbereik. Daarom wordt deze analyse vanuit het gezondheidszorgperspectief uitgevoerd.

3.3 Tijdschhorizon

De tijdschhorizon in deze analyse is één jaar. De NZa-richtlijn streeft echter naar een driejarige tijdschhorizon. Omdat de bekostiging in deze analyse is gebaseerd op gegevens van voorgaande jaren en omdat kostprijzen onderhevig zijn aan jaarlijkse veranderingen, zou bij een tijdsbestek van drie jaar de zeggingskracht van deze analyse elk jaar verder afnemen.

Ook omdat MR-HIFU nog in een vroeg ontwikkelingsstadium is, zouden onderzoeken naar technologische verbeteringen aan deze behandeling, zoals de PROMETHEUS-studie, tot een toename van de behandelpopulatie kunnen leiden. Vanwege de onzekerheid of en wanneer de huidige beperkingen van MR-HIFU verholpen worden, is gekozen om de tijdschhorizon van deze BIA te bepalen op één jaar.

3.4 Scenarioanalyse

Het resultaat van een budget impact analyse is het verschil in verwachte uitgaven tussen enerzijds een scenario waarin een nieuwe of geoptimaliseerde interventie is geaccepteerd en verspreid en anderzijds een referentiescenario waarin dat niet het geval is. De acceptatie en spreiding van MR-HIFU voor botmetastasen kan via drie verschillende marktdynamieken in werking gesteld worden:

1. Substitutie

De MR-HIFU technologie neemt de positie van EBRT in het behandeltraject van een patiënt met pijnlijke botmetastasen over. In dit geval worden alle patiënten in eerste instantie behandeld met MR-HIFU.

2. Combinatie

Een patiënt ondergaat een behandeling met MR-HIFU, met als doel vroege pijnpalliatie te bereiken doormiddel van een non-invasieve ingreep. Dit kan mogelijk in combinatie met low dose radiotherapie gegeven worden om de behandeluitkomst zo gunstig mogelijk te maken.

3. Expansie

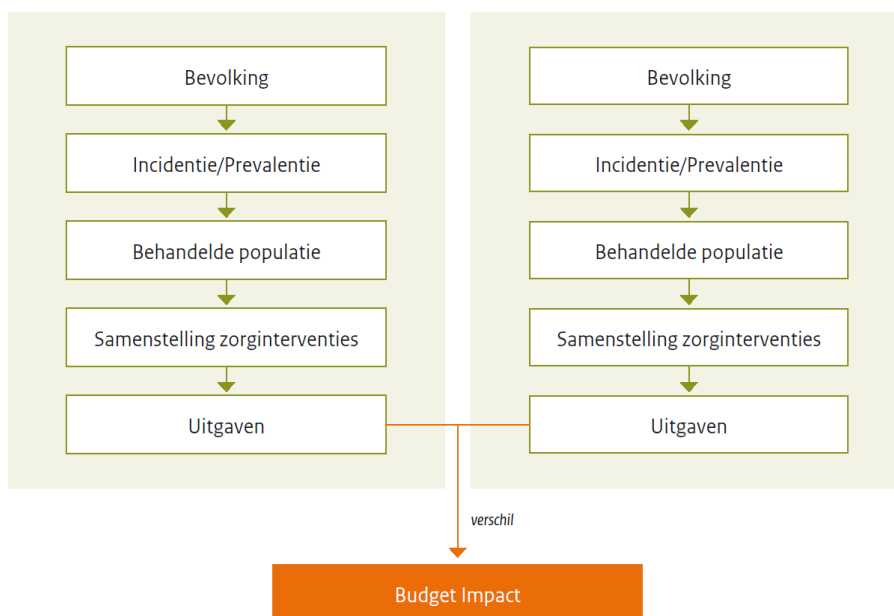
MR-HIFU wordt ingezet in situaties waarin geen actieve interventie gegeven wordt (op ondersteunende zorg na) of bij patiënten die gestopt zijn of geweigerd hebben om de beschikbare interventies te ondergaan vanwege intolerantie, ongemak, effectverlies of andere redenen. MR-HIFU fungeert in deze marktbeveging als een uitbreiding van de zorg.

3.4.1 Gekozen scenario

In deze BIA is gekozen voor een gedeeltelijke substitutie als nieuw scenario. Dit houdt in dat een bepaald deel van de patiënten met pijnlijke botmetastasen die normaalgesproken een EBRT behandeling zou ondergaan, in het nieuwe scenario een MR-HIFU behandeling krijgt. Met het lage risico op AE's met MR-HIFU zou een verschuiving van deze technologie als eerstelijns therapie kunnen plaatsvinden, mits de laesie akoestisch bereikbaar is, zodat de patiënt geen radioactieve behandeling hoeft te ondergaan. Totale substitutie is waarschijnlijk niet mogelijk, omdat niet alle patiënten met botmetastasen een geschikte gezondheidstoestand hebben of omdat metastasen akoestisch niet bereikbaar zijn. Een combinatie met EBRT zou in palliatieve setting als onnodig belastend ervaren kunnen worden en er is geen wetenschappelijk bewijs over de toegevoegde waarde van de inzet van EBRT naast MR-HIFU. Expansie met MR-HIFU maakt vergoeding door zorgverzekeraars en daarmee implementatie onwaarschijnlijk.

3.5 Analytisch raamwerk: model BIA

De richtlijn van de NZa levert een raamwerk met daarin de verschillende componenten waar rekening mee gehouden dient te worden om een globale inschatting van de uitgaven te realiseren (zie figuur 1). In dit analytisch raamwerk wordt het nieuwe scenario naast de huidige standaardzorg (het referentiescenario) gezet. Dit raamwerk geeft een overzicht van de veranderingen tussen beide beleidslijnen.



Figuur 1: Analytisch raamwerk van een budget impact analyse

De behandelpopulatie wordt doorgaans berekend op grond van de epidemiologische cijfers van de aandoening. De prevalentie kan met epidemiologische cijfers vertaald worden uit de totale bevolking. De bevolking of totale populatie bestaat in deze BIA uit de adherentie van de afdeling Radiotherapie van Isala.

De behandelde of de te behandelen populatie in deze analyse wordt berekend aan de hand van het aantal EBRT-behandelingen dat binnen een jaar heeft plaatsgevonden in Isala. De omvang van de behandelpopulatie voor MR-HIFU volgt uit een deel van het aantal reeds uitgevoerde EBRT-behandelingen. Het aantal patiënten dat in aanmerking zou komen voor de MR-HIFU behandeling wordt bepaald aan de hand van selectiecriteria die ook gehanteerd worden bij de inclusie van een patiëntpopulatie in klinische studies naar MR-HIFU voor botmetastasen (zie Appendix C).

De samenstelling van de behandelingen bestaat in het referentiescenario enkel uit EBRT en in het nieuwe scenario deels uit MR-HIFU en deels uit EBRT. De uitgaven voor de zorgorganisatie die hieraan verbonden zijn, worden voor EBRT berekend door de gefactureerde DOT's van (een deel van) de bestraalde patiënten te analyseren en te middelen op de kostprijs per DOT. Hieruit volgt de gemiddelde kostprijs van EBRT voor botmetastasen. De kostprijs voor MR-HIFU wordt afgeleid uit een eerder uitgevoerde haalbaarheidsanalyse van MR-HIFU voor myomen. Door een HIFU-behandeling op te splitsen in componenten waarvan de kosten benoemd kunnen worden op basis van de haalbaarheidsstudie naar de MR-HIFU behandeling voor myomen, kan de kostprijs van de MR-HIFU behandeling van pijnlijke botmetastasen vastgesteld worden. Eventueel kunnen kostcomponenten toegevoegd of weggelaten worden bij de toepassing voor botmetastasen, afhankelijk van de verwachte dagelijkse praktijk.

Het aantal (geschatte) behandelingen per jaar maal de uitgaven per behandeling heeft als uitkomst de totale kosten voor de organisatie van beide scenario's. De incrementele kosten vormen de impact op het budget van Isala.

3.6 Input parameters

Er zijn verschillende gegevensbronnen geraadpleegd om het potentiële gebruik, het behandelproces en de kosten van beide behandelingen te achterhalen.

Allereerst is een kleinschalig literatuuronderzoek uitgevoerd, waarin verschillende parameters aangaande de samenstelling en effectiviteit van een HIFU-behandeling en de karakteristieken van de onderzoekspopulatie werden onderzocht (zie Appendix A). Met een inventarisatie van overeenkomende parameters kan een patroon geschetst worden van onder meer het primaire doel van behandeling, de in- en exclusiecriteria die gehanteerd zijn, hoeveel tijd een HIFU-behandeling in beslag neemt, welke complicaties zich voordoen en hoe de pijnrespons gedurende de follow-up periode verloopt (zie 1.4.3 Klinisch onderzoek). Met een overzicht van de processen en handelingen die bij een HIFU-behandeling aan de orde komen, kunnen deze in kostcomponenten onderverdeeld worden. Hieruit volgt een inschatting van de kostprijs van MR-HIFU voor botmetastasen.

Exacte aantallen van het verzorgingsgebied en de behandelde populatie volgen uit dossierbestanden van het intern informatiesysteem van Isala. Alleen de kosten die binnen Isala gelden, zijn in deze analyse gebruikt. De gegevens die hieruit voortkwamen, zijn enkel tot stand gekomen onder supervisie en met goedkeuring van medisch specialisten of business controllers die werkzaam zijn binnen Isala.

3.7 Gegevensverzameling

Het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor een HIFU-behandeling, vormt het volume in de formule

$$\text{totale kosten behandeling } X = \text{volume} \times \text{kostprijs}$$

De kostprijs voor EBRT kan berekend worden uit de DOT voor Radiotherapie. Binnen de DBC-zorgproductgroep 'Radiotherapie' vallen 25 verschillende producten, waarvan een klein deel betrekking heeft op een palliatieve bestraling van botmetastasen (zie Appendix E). De producten die

geregistreerd worden bij een bestraling van botmetastasen volgen uit de reeds gefactureerde producten van een deel van de patiënten (n=50) die een EBRT-behandeling voor botmetastasen hebben ondergaan. De RVE-controller berekent de gemiddelde kostprijs die geldt voor deze geregistreerde zorgproducten.

Voor MR-HIFU bestaat nog geen DOT waar een kostprijs uit berekend zou kunnen worden. Voor de bekostiging van deze interventie wordt de inschatting van de kostprijs grotendeels gebaseerd op de haalbaarheidsstudie van MR-HIFU voor myomen (zie Appendix D).

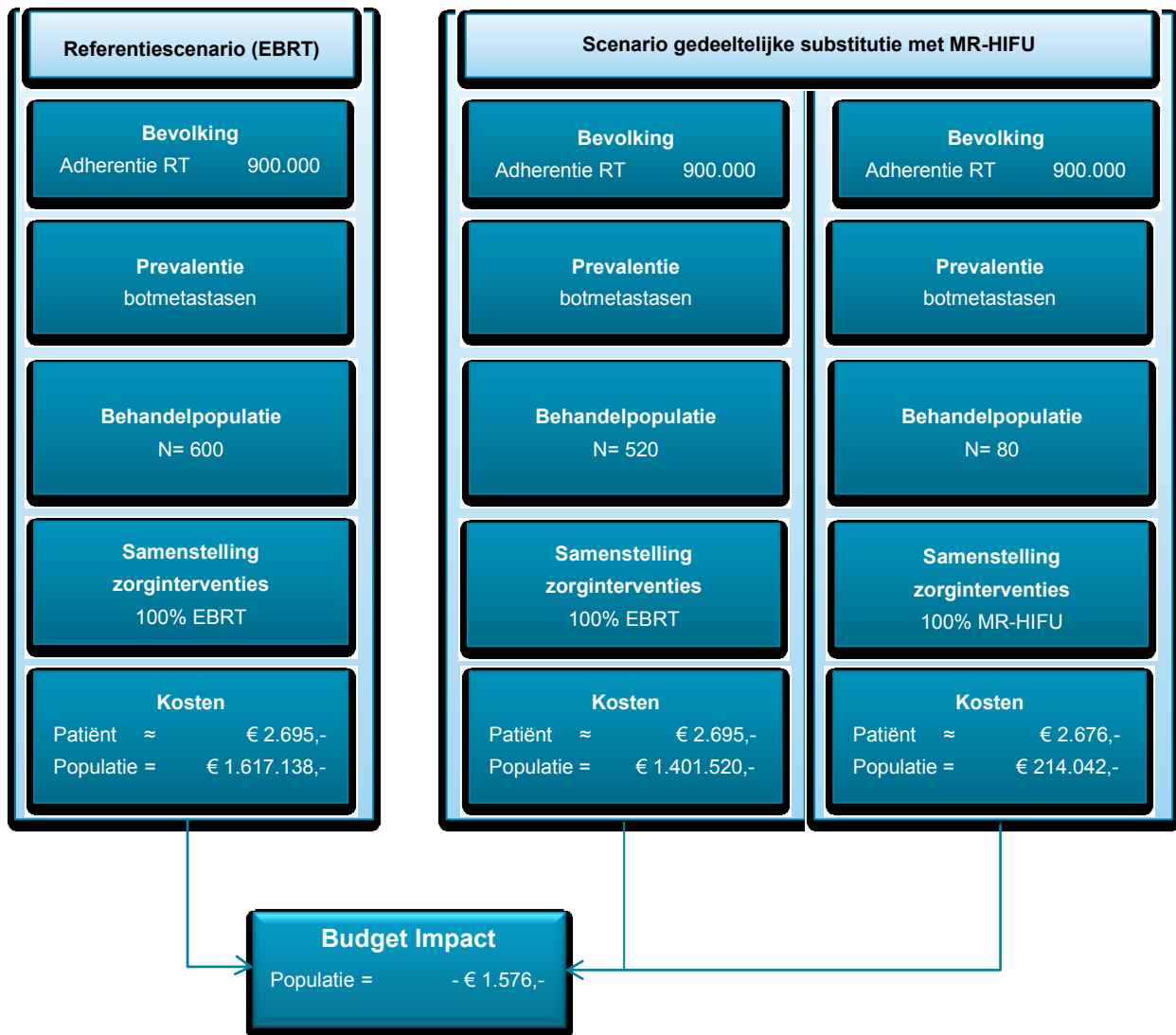
3.8 Sensitiviteitsanalyse

Aangezien veel parameters in deze BIA gebaseerd zijn op hypothetische waarden en extrapolaties, worden de gevolgen van de belangrijkste aannames in een risico- of sensitiviteitsanalyse gekwalificeerd. De invloed van de assumpties op de uitkomsten van deze analyse worden beredeneerd op basis van literatuur en de mogelijkheden en beperkingen omtrent implementatie van MR-HIFU op niveau van de zorgorganisatie.

Samenvatting: Deze BIA wordt vanuit het gezondheidszorgperspectief uitgevoerd over een tijdshorizon van één jaar. Voor de berekening van het verschil in uitgaven tussen EBRT enerzijds en MR-HIFU naast EBRT anderzijds, wordt het potentiële zorggebruik gekoppeld aan de kostprijs per behandeling. Het (potentiële) gebruik van beide behandelingen, de behandelprocessen en de kosten van EBRT en MR-HIFU volgen uit zowel literatuuronderzoek als interviews met medisch specialisten en business controllers. Invoering van MR-HIFU kan leiden tot substitutie, combinatie of expansie van de zorg omtrent patiënten met botmetastasen. In deze BIA wordt in het nieuwe scenario uitgegaan van een gedeeltelijke substitutie van EBRT. De aannames in deze BIA worden in een sensitiviteits-analyse gekwalificeerd.

Summary: This BIA is being executed from a health care perspective, with a time horizon of one year. To calculate the difference in expenses between EBRT on the one hand and MR-HIFU next to EBRT on the other hand, first the treated population and their use of available interventions will be calculated. Then, the cost prices of each treatment is attached to this volume. The (potential) use, logistic processes and costs of EBRT and MR-HIFU result from a review of the literature and interviewing medical specialists and business controllers. Implementation of MR-HIFU can lead to substitution, combination or expansion of care for patients with bone metastases. A partial substitution of EBRT is assumed as the new scenario in this BIA. The assumptions in this BIA will be qualified in a sensitivity analysis.

4. Resultaten



Figuur 2 Budget impact analyse model met aspecten van het ISPOR raamwerk voor het referentie- en het nieuwe scenario. Geheel onderaan het verschil in verwachte uitgaven tussen beide scenario's voor Isala.

4.1 Populatieonderzoek

Uit het medisch informatie systeem van Isala bleek dat de afdeling Radiotherapie momenteel een adherentie heeft van 900.000 mensen. Incidentie noch prevalentie van botmetastasen zijn bekend bij de nationale kankerregistratie (IKNL) en is daarnaast in beperkte mate uit de literatuur te halen. De epidemiologische cijfers uit de literatuur zijn redelijk verouderd en daarom beperkt te generaliseren naar het niveau van de huidige populatie in deze analyse (42). Niet alleen vanwege de relatief oude data, maar ook vanwege het feit dat in de afgelopen jaren de kwaliteit en mogelijkheden van beeldvormende technieken en diagnostische endoscopische technieken verbeterd zijn (waardoor primaire maligniteiten in toenemende mate in een vroeg stadium ontdekt worden), wordt aangenomen dat de incidentie van kanker over het algemeen en daarmee de incidentie van botmetastasen alleen maar hoger uitvalt dan wanneer men de gegevens uit de literatuur volgt (1, 49). De prevalentie is in deze BIA niet berekend en is gedurende het proces irrelevant gebleken om de behandelpopulatie uit te berekenen. Het medisch informatie systeem van de Radiotherapie kon namelijk een exact aantal leveren van de patiënten met botmetastasen die met EBRT zijn behandeld. Het bleek dat er in 2017 600 EBRT-behandelingen voor pijnlijke botmetastasen hebben plaatsgevonden. Om het aantal

patiënten dat geschikt zou zijn geweest voor MR-HIFU binnen deze populatie te schatten, zijn de in- en exclusiecriteria gehanteerd die gelden voor de H2020 aanvraag (zie Appendix C). Deze criteria komen grotendeels overeen met de criteria die ook in eerdere klinische studies zijn gebruikt om de patiëntpopulatie te vormen. Van de 600 patiënten zijn bij 225 patiënten de metastasen buiten de wervelkolom of de schedel gelokaliseerd. Dit betekent dat 375 patiënten niet in aanmerking komen voor een MR-HIFU behandeling, want wervel- en schedelmetastasen zijn te riskant om te behandelen met MR-HIFU (zie 1.4.4 Toekomst MR-HIFU). Binnen de groep van 225 patiënten met botmetastasen buiten de schedel en wervelkolom is een steekproef van 50 patiënten genomen om de in- en exclusieratio te bepalen (gemiddelde leeftijd steekproef: 72 jaar, min. 48, max. 96). Van de 50 patiënten blijkt dat 18 patiënten (36 procent) aan de overige in- en exclusiecriteria voldoen. De populatie met pijnlijke botmetastasen dat binnen een jaar in aanmerking zou komen voor een MR-HIFU behandeling, zou ongeveer uit 80 patiënten (36 procent van de 225) bestaan.

4.2 Samenstelling zorginterventies

Patiënten die normaalgesproken behandeld zouden worden met EBRT, zouden volgens het nieuwe scenario initieel behandeld worden met MR-HIFU. De samenstelling in het nieuwe scenario is gebaseerd op de schatting van de behandelpopulatie aan de hand van de uitgevoerde steekproef. Van de groep patiënten met botmetastasen buiten de schedel of ruggenwervel, zouden per jaar 80 patiënten geïnccludeerd kunnen worden voor een MR-HIFU behandeling. Dit aandeel op de behandelpopulatie met botmetastasen in een jaar is 13 procent. Zo bestaat de samenstelling van zorginterventies voor patiënten met pijnlijke botmetastasen voor 13 procent uit MR-HIFU en voor het overige aandeel (87 procent) uit EBRT (zie figuur 2). Herbehandelingen zijn niet meegenomen om het zorggebruik van beide behandelingen te berekenen.

4.3 Kostprijsberekening EBRT

De patiënten die bestraald worden voor de pijn afkomstig van botmetastasen gebruiken doorgaans al hoge doseringen opiaten. In deze analyse wordt er van uitgegaan dat vrijwel alle patiënten analgetica gebruiken en dat de kosten dus gelijk zijn voor alle patiënten die binnen de behandelpopulatie vallen.

Binnen de steekproef van EBRT-behandelde patiënten zijn met behulp van de patiëntnummers de gefactureerde producten die binnen het DBC-zorgproductgroep 'Radiotherapie' vallen, geïnventariseerd. Bij de meeste patiënten is meer dan één radiotherapie zorgproduct geopend. Mogelijke oorzaken hiervan kunnen zijn dat de patiënt ook voor een andere indicatie is bestraald of dat de patiënt vaker terug komt nadat de behandeling in eerste instantie was afgelopen. Van de producten binnen de DBC-zorgproductgroep 'Radiotherapie' staan *A1 - RT standaard kort | Radiotherapie* en *A4 - 3-D radiotherapie | Radiotherapie* voornamelijk geregistreerd binnen deze groep patiënten. Onder de 50 patiënten van de steekproef is het zorgproduct met korte bestraling 82 maal geopend en de 3-D bestraling 16 maal. Veel patiënten hebben meerdere keren een standaard korte bestraling (al dan niet in combinatie met 3-D bestraling) ondergaan. Bij twee van de 50 patiënten zijn daarnaast andere zorgproducten onder Radiotherapie geopend, namelijk een *Follow up consult =<4 | Radiotherapie* en een *A8 - Stereotactische RT met dure beeldvorming | Radiotherapie*. Bij de berekening van de kostprijs zijn deze beide producten buiten beschouwing gelaten.

Voor de berekening van de kostprijs van een EBRT-behandeling is uitgegaan van de benchmarkkostprijs in 2016. De eerdere genoemde richtlijn van de NZa schrijft voor dat de kosten van voorgaande jaren gecorrigeerd dienen te worden aan de hand van de Consumentprijsindex (CPI). De jaarlijkse mutatie tussen 2016 en 2017 bedraagt volgens het CBS 1,7 procent en tussen 2017 en 2018 1,5 procent. De kostprijzen zijn met deze jaarlijkse veranderingen in CPI verrekend.

De totale gemiddelde kosten van een EBRT-behandeling bedragen € 2.695,23. Deze kosten zijn gebaseerd op het gemiddelde van de zorgproducten die geregistreerd staan bij 50 patiënten, welke in 2017 een palliatieve bestraling hebben ondergaan voor pijnlijke botmetastasen. Bij een jaarlijks aantal EBRT-behandelingen van 600 patiënten voor pijnlijke botmetastasen bedragen de totale jaarlijkse kosten € 1.617.138,-.

4.4 Kostprijsberekening MR-HIFU

4.4.1 Inventarisatie behandeltraject MR-HIFU

Uit het literatuuronderzoek dat vooraf aan de financiële analyse uitgevoerd is, blijkt dat er 10 relevante klinische studies over MR-HIFU voor botmetastasen zijn gepubliceerd (zie Appendix A). In vrijwel alle studies is het primaire doel de pijnrespons of pijnpalliatie als gevolg van de behandeling. Een enkel onderzoek is gericht op de kwaliteit van leven en locoregionale tumorcontrole (38, 50). Uit het literatuuronderzoek zijn de opeenvolgende stappen van processen en handelingen van een HIFU-behandeling deels geïdentificeerd. Deze zijn gespecificeerd en uitgebreid na adviezen van het UMC Utrecht, waar reeds patiënten met botmetastasen worden behandeld met MR-HIFU. Het behandeltraject van MR-HIFU is waar mogelijk gelijkgesteld aan die van EBRT.

Een patiënt wordt, afhankelijk van de primaire tumor en de symptomen, doorverwezen om metastasering in het skelet te diagnosticeren. Globaal zijn de daaropvolgende interventies onder te verdelen in (a) de screening of het preoperatief consult, (b) de uitvoering of de dag van de behandeling en (c) het vervoltraject of follow-up. Hieronder volgen de behandelcomponenten die relevant zijn in de kostprijsberekening.

4.4.1.1 Preoperatief

Het behandeltraject van MR-HIFU bij pijnlijke botmetastasen begint doorgaans met een consultatiegesprek met de behandelend arts (meestal de radiotherapeut-oncoloog), waarbij een lichamelijk onderzoek plaatsvindt. Het is noodzakelijk om er zeker van te zijn dat de lokale botpijn op de voorgrond staat en dat niet eventueel neurogene pijn door bijvoorbeeld zenuwcompressie het symptoom vormt. Dit is namelijk niet te verhelpen met HIFU. Tijdens dit preoperatief consult wordt of worden de botlaesie(s) geïdentificeerd met een CT- en een MRI-scan. De CT dient voor de beeldvorming van aanwezige botdestructie. De samenstelling van diagnostische beeldvorming is gelijk aan het behandeltraject van EBRT.

4.4.1.2 Anesthesie

In vergelijking met het behandeltraject van MR-HIFU van myomen is er een procedureel verschil in het al dan niet toedienen van sedatie of anesthesie tijdens de behandeling. Bij MR-HIFU wordt óf PSA (procedurele sedatie en analgetica) door een sedatiespecialist óf anesthesie door een anesthesist toegediend. De kosten zijn lager bij de inzet van een sedatiespecialist, maar anesthesie kan wel nodig zijn om de veiligheid van de behandeling te kunnen garanderen. De inzet van anesthesie of sedatie is sterk afhankelijk van de lokale reguleringen en praktijk en van de conditie van de patiënt (1).

Het gebruik van gemiddelde sedatie en/of analgetica ('conscious sedation') tijdens behandeling maakt het mogelijk dat de patiënt kan communiceren, zodat brandwonden voorkomen kunnen worden (51). Bij het gebruik van 'bewuste sedatie' kunnen pijnervaring en beweging tijdens de behandeling echter de uitkomst beperken. Gezien het huidige veiligheidsprofiel van de behandeling is overeengekomen dat feedback van de patiënt geen vereiste is voor een veilige behandeling (35).

Algehele anesthesie biedt ideale pijn- en bewegingscontrole tijdens de behandeling, maar maakt de behandeling wel intensiever en meer afhankelijk van logistieke processen. Met diepe sedatie en analgetica (zoals propofol en fentanyl/ketamine) kan pijn voorkomen worden tijdens behandeling, maar patiënten kunnen dan alsnog bewegen en de aanwezigheid van een anesthesist is hierbij vereist. Epidurale anesthesie of perifere zenuwblokkade kan geschikt zijn voor bepaalde laesielocaties, maar moet nauwlettend gemonitord worden om een adequaat effect te verzekeren (32).

Binnen het UMCU en Isala wordt enkel de inzet van een sedatie specialist nagestreefd, hoewel er een kans van 3 procent bestaat dat er luchtwegmanagement nodig is. In dit geval dient er een anesthesist aanwezig te zijn. In de eerste fase van implementatie wordt het echter verstandig geacht om bij elke MR-HIFU behandeling van botmetastasen een anesthesist in te zetten.

4.4.1.3 Tijdsduur

Op basis van de literatuur en klinische expertise is de benodigde tijd voor een MR-HIFU behandeling op twee uur bepaald, exclusief voorbereiding en nazorg. De tijdsduur van behandeling is afhankelijk van de grootte van het ablatiegebied en bij grote laesies zijn minimaal 120 minuten behandelingsduur nodig, maar over het algemeen is er één tot twee uur nodig om een gemiddelde patiënt met één of meerdere botmetastasen te behandelen (zie Appendix B).

4.4.1.4 Follow-up

De follow-up bij een palliatieve bestraling bestaat uit een telefonisch consult vier weken na behandeling. Voor de HIFU-behandeling wordt een soortgelijke follow-up voldoende geacht. Uit de literatuur blijkt over het algemeen dat er in klinische studies meerdere (twee tot zeven) vervolcontacten plaatvonden, maar omdat het hier klinisch onderzoek betreft en de uitkomst van de behandeling over tijd bewezen moet worden, lijkt deze follow-up frequentie overbodig voor een toekomstige klinische praktijk met MR-HIFU. Eventueel zou de follow-up bij MR-HIFU uitgebreid kunnen worden door een gestandaardiseerde vragenlijst naar pijnklachten en analgeticagebruik af te nemen. Beeldvorming met MRI tijdens de follow-up zou voor de volledigheid van de evaluatie van de behandeling zinvol kunnen zijn, maar wordt in de palliatieve setting niet noodzakelijk geacht. Bovendien bestaat er geen vergoeding voor beeldvorming met MRI tijdens de follow-up. Voor de follow-up in het MR-HIFU behandeltraject wordt eenzelfde lijn met EBRT getrokken en daarom één telefonisch consult verrekend in de kostprijs.

4.4.2 Kostprijsberekening MR-HIFU

Tabel 2 Kostprijsberekening MR-HIFU behandeling voor botmetastasen

Kostcomponent	Geschatte kostprijs*	Opmerking (verrichtingscode NZa)
Preoperatieve consult & lichamenlijk onderzoek	€ 306,30	(090613)
Eén keer preoperatieve CT zonder contrast	€ 108,31	Gemiddelde kostprijs CT onderzoek bovenste extremiteiten (084042), bekken (089042) en onderste extremiteiten (089142).
Eén keer preoperatieve planning MRI met contrast	€ 333,64	Gemiddelde kostprijs MRI - schouder(s)/ bovenste extremiteiten (084090C), bekken (088090C) en heup(en) / onderste extremiteiten (089090C).
MR-HIFU behandeling kostprijs afgeleid van MRI-abdomen	€ 479,-	Tijdsduur HIFU myomen = 4 uur (958,-). Tijdsduur HIFU botmetastasen = 2 uur (479,-). 2 uur behandeling + 2 keer half uur pre- en postoperatief = 3 uur.
Inzet anesthesie	€ 720,-	Specialistentarief anesthesist (€ 140,- / uur), materiaal/medicatie (€ 50,- / uur) en apparatuur/afschrijving (€ 50,- / uur).
Onderhoud HIFU	€ 255,96	Onderhoud / jaar = € 33.275,-. 50 patiënten myomen en 80 patiënten botmetastasen = 130 patiënten per jaar.
Afschrijving HIFU	€ 384,62	Aanschafkosten = € 500.000,-. Afschrijving over 10 jaar, 130 patiënten per jaar.
Follow-up (telefonisch consult)	€ 87,80	(190025)
Totale kostprijs MR-HIFU	€ 2.675,53	Vergelijk ingeschatte kostprijs MR-HIFU myomen: € 3.711,- Gedeelde kosten onderhoud (€ 77,-) en afschrijving (€ 115) is € 192,- vermindering. Nieuwe kostprijs MR-HIFU myomen = € 3.519,-

* kostprijs is gecorrigeerd voor inflatie (CPI jaarlijkse mutaties januari 2016 – januari 2017 = 0.017 en januari 2017 – januari 2018 = 0.015). Bron: CBS

Tabel 2 geeft een inschatting van de kostprijs van een MR-HIFU behandeling voor pijnlijke botmetastasen weer. In overeenstemming met de kostprijsberekening van EBRT, zijn voor de berekening van de kostprijzen van bovenstaande componenten eveneens gegevens uit 2016 gebruikt. Ook deze prijzen zijn gecorrigeerd voor inflatie aan de hand van de CPI.

De screening bij patiënten met botmetastasen bestaat uit een preoperatieve consult, een CT-scan en een MRI-scan voor de planning van de behandeling. Voor de preoperatieve CT wordt gerekend met beeldvorming zonder toediening van contrast, terwijl bij de preoperatieve MRI wel met het contrastmiddel gadolinium wordt gescand. De kosten van de MR-HIFU behandeling zijn afgeleid uit de haalbaarheidsanalyse van myomen, waar een vier uur durende behandeling is bekostigd. Omdat voor een behandeling van botmetastasen twee uur gerekend wordt, is de kostprijs hiervan gehalveerd. De kosten voor de inzet van een sedatie specialist gelden niet voor een HIFU-behandeling van botmetastasen en worden vervangen door de kosten van een anesthesist. Anesthesiekosten zijn berekend op basis van de tijdsduur van de behandeling en pre- en postoperatieve anesthesie van elk een half uur.

De kosten per patiënt voor afschrijving en onderhoud van de HIFU apparatuur zijn gebaseerd op de aanschafprijs die geldt voor Isala. Deze aanschafprijs is opgebouwd uit investeringskosten, zoals de kapitaalslasten, de verbouwingkosten en investering van randapparatuur voor de HIFU. De toerekening van deze kosten in de kostprijs per behandeling is afhankelijk van het aantal patiënten dat behandeld gaat worden met HIFU. Bij dit aantal behoort ook de groep patiënten met myomen, waarvoor reeds een HIFU-behandeling beschikbaar is binnen Isala.

De totale kostprijs van een MR-HIFU behandeling blijkt uit bovenstaande berekening € 2.675,53 te bedragen. Bij een behandeling van 80 patiënten per jaar met MR-HIFU en 520 patiënten met EBRT, zullen de totale jaarlijkse kosten € 1.615.562,- bedragen.

4.5 Budget impact

Het verschil in kosten tussen beide scenario's is miniem. De incrementele kosten tussen beide behandelingen komen uit op € 19,70. Wanneer een deel van de patiënten met botmetastasen met MR-HIFU behandeld wordt, zouden de jaarlijkse kosten voor Isala € 1.576,- lager uitvallen per jaar.

4.6 Sensitiviteitsanalyse

De invloed van de belangrijkste aannames die de uitkomsten en effecten van deze analyse beïnvloeden, zijn in deze risicoanalyse geïnventariseerd. Vanwege het tijdsbestek waarin deze analyse is uitgevoerd, zijn deze aannames voor het grootste deel niet gekwantificeerd.

- Adherentie

Het aanbieden van MR HIFU kan mogelijk resulteren in adherentievergroting. Implementatie van MR-HIFU kan een positieve invloed hebben op de reputatie van Isala. Dit heeft een aanzuigende werking op patiënten met botmetastasen en patiënten in het algemeen. Het financiële effect hiervan is niet meegenomen in deze BIA.

- Populatie botmetastasen

Ervan uitgaande dat de incidentie van botmetastasen alleen maar zal toenemen de komende jaren, is het onwaarschijnlijk dat de omvang van deze populatie in de toekomst zal krimpen. De omvang van de populatie met botmetastasen en de behandelpopulatie die in deze analyse gebruikt zijn, kunnen daarom als minimale groottes beschouwd worden.

- Behandelpopulatie voor MR-HIFU

Bij de PROMETHEUS studie wordt ervan uitgegaan dat 30 procent van de patiënten met pijnlijke botmetastasen vertebrale uitzaaiingen hebben. Mocht de uitkomst van deze studie de nauwkeurigheid van MRI-thermometrie verhogen, dan zou de geschikte populatie voor een HIFU-behandeling toenemen. De aanname dat de behandelpopulatie voor MR-HIFU dan ook met 30 procent zou toenemen, zou irreëel zijn, aangezien sommige patiënten met wervel- of schedelmetastasen wellicht geen HIFU-behandeling kunnen ondergaan vanwege bijvoorbeeld een contra-indicatie voor MRI of een te hoog risico op een fractuur.

- De tijdsduur per ingreep.

Een aanname bij de kostenraming is de uitvoering van drie MR-HIFU behandelingen per werkdag (werkdag van acht uur). Als dit niet haalbaar blijkt, zal de kostprijs per MR-HIFU behandeling omhoog gaan. Op termijn zou bijvoorbeeld het leereffect het mogelijk maken om vier MR HIFU behandelingen per werkdag uit te voeren. Hierdoor daalt de kostprijs per ingreep.

- Het aantal behandelingen per jaar.

Indien er per jaar minder ingrepen worden uitgevoerd, stijgt de kostprijs van de MR HIFU behandeling door toerekening van vaste kosten.

4.6.1 Marktdynamieken

- **Substitutie:** Totale substitutie is vrijwel niet mogelijk, gezien de restricties die waarschijnlijk voor een blijvend deel van de patiënten zal gelden. Zo verschilt het per patiënt of er een akoestisch venster is waardoor de ultrasoundstralen het tumorweefsel en het omliggende perioost kunnen bereiken. Ook moet de patiënt geen contra-indicatie hebben voor een MRI of voor de contrastvloeistof die daarbij geïnjecteerd wordt (zie Appendix C). In het geval van een gedeeltelijke substitutie zou een minderheid van de patiënten die normaliter behandeld zouden worden met EBRT, nu in eerste instantie behandeld worden met MR-HIFU.

In de meeste klinische studies blijkt dat pijnpalliatie als behandeldoel optimaal bereikt kan worden met een HIFU-behandeling. Bij patiënten die palliatief behandeld worden voor hun pijn, biedt MR-HIFU een snelle en effectieve werking met weinig (severe) adverse events. Voor deze patiëntcategorie zou MR-HIFU de voorkeur hebben boven radiotherapie. Wanneer het behandeldoel curatief van aard is en locoregionale tumorcontrole beoogt wordt, zou een behandeling met ultrasound mogelijk tekort schieten. Naar verwachting zal het overgrote deel van de patiënten palliatief behandeld worden, omdat pijnlijke botmetastasen veelal voorkomen bij een vergevorderde ziekte, waarbij de kans op genezing miniem is. Een substitutie van EBRT door MR-HIFU zou vanuit palliatief perspectief reëel zijn, maar vormt vanuit curatief perspectief wellicht geen verbetering van de zorg.

In het geval van substitutie zouden de uitgaven deels gecompenseerd worden door verminderd gebruik van (voornamelijk) radiotherapie. De compensatie zou niet alleen betrekking hebben op de vervangen interventies, maar ook op geassocieerde aspecten, zoals de zorg rondom bijwerkingen.

- **Combinatie:** Een combinatie van beide ingrepen zou als onnodig belastend ervaren kunnen worden door palliatieve patiënten. Het bestrijden van botpijn en de kwaliteit van leven zo hoog mogelijk houden zijn behandeldoelen die met MR-HIFU gerealiseerd kunnen worden. Voor curatieve patiënten zou een combinatie van radiotherapie en thermale ablatie met ultrasound de best mogelijke behandeling vormen. Combinatie resulteert mogelijk in additionele, nieuwe uitgaven, waaronder bijvoorbeeld extra kosten voor de veranderingen in het bijwerkingsprofiel van de combinaties vallen.
- **Expansie:** Bij uitbreiding met MR-HIFU kan een deel van de patiënten die in eerste instantie een radioactieve bestraling hebben ondergaan, nu met ultrasone energie bestraald worden. De expansie met MR-HIFU komt enigszins overeen met een gedeeltelijke substitutie, zij het niet dat in deze overgang EBRT in eerste instantie gegeven wordt. Marktitbreiding of expansie introduceert nieuwe interventiekosten, maar wellicht levert het ook compensatie op door de aanzuigende werking op patiënten die voorheen niet behandeld zouden zijn. Wat betreft de financiering is het onwaarschijnlijk dat een zorgverzekering MR-HIFU als uitbreiding van de zorg wil vergoeden, mede vanwege het huidige ontwikkelingsstadium waarin deze zorgtechnologie zich bevindt.

Samenvatting: De behandelpopulatie bestaat in beide scenario's uit 600 patiënten, waarvan in het nieuwe scenario 13 procent MR-HIFU kan ondergaan. De kostprijs van EBRT (€ 2.695,-) is berekend vanuit de geregistreerde DOT producten en de daarbij behorende kostprijzen, terwijl de kostprijs van MR-HIFU (€ 2.676,-) is berekend aan de hand van de som van verschillende losse kostcomponenten. De laatstgenoemde kostprijs is onder andere afhankelijk van de tijdsduur van de ingreep en het aantal behandelingen per jaar. Implementatie van MR-HIFU zou kunnen leiden tot een bredere adherentie door een gedeeltelijke vervanging van EBRT. Het is aannemelijk dat in de toekomst de te behandelen populatie in werkelijkheid groter is dan de populatie die in deze analyse is berekend.

Summary: The treatment population consists for both scenarios of 600 patients, of which 13 percent would receive MR-HIFU in the new scenario. The cost price of EBRT (€ 2.695,-) is calculated by the cost prices of the registered DOT care products. The cost price of MR-HIFU (€ 2.676,-) is calculated by summing up the different, distinct cost components. The latter cost price depends among other things of time needed per treatment and the number of treatments each year. Implementation of MR-HIFU could lead to a broader adherence, due to a partial substitution of EBRT. Probably, the actual treatment population would be bigger in the future as assumed in this analysis.

5. Discussie

Deze budget impact analyse geeft grofweg een beantwoording op het vraagstuk wat het verschil is in verwachte uitgaven tussen enerzijds een scenario waarin de MR HIFU behandeling bij botmetastasen is geaccepteerd en anderzijds een scenario met de huidige standaardzorg. De kostprijs van een MR-HIFU behandeling voor pijnlijke botmetastasen was tot voorheen onbekend. In deze analyse zijn de kosten hiervan voor het eerst berekend en vergeleken met EBRT.

Uit de resultaten van deze financiële analyse blijkt dat de kosten weinig verschillen over de gehele populatie dat per jaar binnen Isala behandeld wordt. Als het nieuwe scenario werkelijkheid zou worden, zouden de kosten voor de behandeling van patiënten met pijnlijke botmetastasen dalen met € 1.576,- per jaar. De implementatie van MR-HIFU zou zelfs een minieme positieve impact kunnen hebben op het budget van Isala. De inputgegevens in deze analyse zijn echter voor een aanzienlijk deel van hypothetische aard, waardoor het verschil in kosten als verwaarloosbaar kan beschouwd worden. De sensitiviteitsanalyse geeft aan in welke richting de financiële stromen rondom beide interventies kunnen veranderen bij een verschuiving van de aannames.

Uit de bestaande literatuur blijkt dat MR-HIFU als non-invasieve behandeling voor pijnlijke botmetastasen kan bestempeld worden als een gunstig alternatief op de huidige behandelingsopties. MR-HIFU bewijst zich in vergelijking met andere therapieën voor pijnlijke metastasen in het skelet als een veilige behandeling met veelbelovende resultaten wat betreft effectiviteit.

5.1 Sterke en zwakke punten

De betrouwbaarheid van deze analyse is met name gewaarborgd in het gebruik van recente data, zoals de cijfers die gebruikt zijn bij de bekostiging van beide behandelingen en het aantal uitgevoerde bestralingen. Voor het MSB en RvB van Isala geeft dit een vrij waarheidsgetrouw beeld van de huidige situatie en het toekomstscenario.

Een beperking van deze analyse zijn de gebruikte in- en exclusiecriteria om de behandelpopulatie van MR-HIFU in te schatten. De criteria zijn initieel bedoeld voor een studieprotocol. Dit maakt het aannemelijk om te stellen dat er strengere criteria zijn opgesteld dan wanneer er in een dagelijkse klinische praktijk geselecteerd wordt voor een MR-HIFU behandeling. Zo zijn alle patiënten met protheses niet geïnccludeerd, omdat het onduidelijk was of de desbetreffende protheses van metaal of kunststof zijn. Ook is de exclusie van patiënten met een ASA III of IV classificatie specifiek. De ASA (American Society of Anesthesiologists) classificatie wordt algemeen aanvaard om het anesthesierisico in te schatten. ASA III als fysieke status geldt voor patiënten met een systemische ziekte, ASA IV geldt voor patiënten met een systemische ziekte hetwelk een constante bedreiging vormt op hun leven. Sommige patiënten met bijvoorbeeld COPD zijn daarmee wellicht onnodig uitgesloten. De behandelpopulatie voor MR-HIFU zou in een toekomstige klinische praktijk wellicht omvangrijker zijn dan de populatieomvang in deze analyse.

Een andere beperking is dat voor de bepaling van de behandelpopulatie de gegevens van één jaar gebruikt zijn. In deze analyse is de behandelpopulatie niet gebaseerd op de EBRT patiëntpopulatie met botmetastasen van voorgaande jaren, noch geëxtrapoléerd naar volgende jaren.

Voor de kostprijsberekening van EBRT zijn alle geregistreerde DOT-producten onder Radiotherapie van de behandelde populatie meegenomen in de calculatie. Hierbij bestaat echter de mogelijkheid dat bij een patiënt, naast een bestraling voor botmetastasen, ook een DOT is geopend voor een andere indicatie dan botmetastasen. Het is onbekend of en in welke mate deze mogelijkheid aanwezig is, maar als bestralings sessies voor andere indicaties ook zijn meegenomen in de kostprijsberekening, zouden de kosten voor een EBRT behandeling een onbetrouwbaar beeld vormen van de werkelijkheid.

Een vergelijking van kostprijzen tussen twee behandelingen zou betrouwbaarder zijn wanneer beide interventies volgens eenzelfde manier zijn berekend. De inschatting van de kostprijs van EBRT aan de hand van een DOT enerzijds en de optelsom van losse componenten bij MR-HIFU anderzijds

maakt het plausibel dat sommige inputvariabelen niet overeenkomen tussen beide kostprijsberekeningen.

5.2 EBRT met MR-HIFU

Hoewel patiënten met botmetastasen na een MR-HIFU procedure significante pijnvermindering ervaren, wordt het totale volume van de tumor meestal niet verminderd. Wanneer men echter niet alleen pijnpalliatie, maar ook lokale tumorcontrole beoogt, schiet MR-HIFU tot nog toe vaak tekort. Vooropgesteld dat er individuele verschillen bestaan, moet voor een totale perfusie van het tumorweefsel de patiënt capabel zijn om langer in de MRI te blijven liggen. Daarnaast mag het overgebleven weefsel van de tumor niet te dicht bij een vitale structuur liggen en moet er een geschikte straalrichting (akoestisch venster) bestaan om het restweefsel van de tumor te verhitten.

Met een combinatie van HIFU en EBRT zou bedoeld kunnen worden op zowel pijnpalliatie als lokale tumorcontrole (32). De toevoeging van een lage dosis radioactieve straling na een HIFU-behandeling heeft een dodelijk effect op het gehele tumorweefsel. Het centrale deel van een tumor heeft door de druk van angiogenese minder bloedtoevoer. Door de verlaagde zuurstoftoevoer heeft ioniserende straling een verminderde destructieve capaciteit. Het perifere tumorweefsel heeft wel een goede zuurstoftoevoer en daar vindt dan ook meer celdeling plaats. Met deze wetenschap kan MR-HIFU gericht worden op het centrale weefsel met zuurstofarme tumorcellen en dient zo als een vroege pijnpalliatie en een verbeterde respons in vergelijking met EBRT. Het perifere weefsel met voortlevende kankercellen kan in aanvulling daarop het doel vormen voor een lage dosis radioactieve straling (52). Ondanks de laag ioniserende doses bestaat er geen consensus of dit het risico op secundaire straling-geïnduceerde kanker verlaagt (27).

De multimodale benadering zou mogelijk ook bewerkstelligd kunnen worden met behulp van microbubbels bij een behandeling met ultrasound. Microbubbels zijn kleiner dan één millimeter in doorsnee en veroorzaken trillingen wanneer ze zich in een sonisch energieveld bevinden. Doorgaans wordt dit binnen de geneeskunde als contrastmiddel ingezet, maar door microbubbels vooraf aan de blootstelling aan ultrasound als resonerend middel in te brengen in de tumorbloedvaten, destabiliseert de structuur van de tumor. Daarnaast wordt de gevoeligheid voor laag gedoseerde radioactieve straling verhoogd (53). Eveneens zouden technologische ontwikkelingen op het gebied van IGRT (zoals de recent toegepaste MRI-Linac in het UMCU) de weg kunnen openen om EBRT onder beeldgeleiding van MRI uit te breiden met een ultrasound transducer (54).

De combinatie van MR-HIFU en radiotherapie lijkt een krachtig wapen tegen kanker en de best mogelijke behandeling van botmetastasen. De technische en economische uitdagingen die daarbij betrokken zijn, moeten echter niet worden onderschat (52). De patiënt specifieke situatie en een gecombineerde behandeling met EBRT kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan de patiëntwaarde gerichte principes van Value Based Healthcare.

5.3 Toekomstperspectief

In een volgend onderzoek naar de implementatie en verspreiding van MR-HIFU als palliatieve pijnbehandeling voor patiënten met botmetastasen zou er vooraf een Delphi-onderzoek kunnen plaatsvinden met behandelaars van Isala en het UMCU en mogelijk van andere (buitenlandse) zorgorganisaties die MR-HIFU toepassen. Met een Delphi panel kunnen de parameters die relevant zijn voor de samenstelling van zowel de EBRT als de MR-HIFU behandeling eenduidig geconstrueerd worden. Zodoende kan er een nauwkeuriger beeld gevormd worden van de te onderscheiden behandelcomponenten. Vervolgens is een prospectief onderzoek nodig, waarbij prospectief de patiëntpopulatie gevolgd wordt. Dit onderzoek kan in de vorm van een kostenutiliteitsanalyse volgens empirische aanpak. De reikwijdte van een dergelijk onderzoek zou zich op nationaal niveau kunnen richten, waardoor een beeld geschetst kan worden die niet op één specifieke zorgorganisatie toegespitst is. Ook is het aanbevelenswaardig om een accurate inschatting van de risico's op en de zorglast omtrent bijwerkingen en adverse events te maken, zodat een betrouwbaarder beeld gevormd kan worden van het verdere ziekteverloop van een behandelde patiënt met botmetastasen. De reeds genoemde RCT binnen het Europees consortium die in de nabije toekomst staat uitgevoerd te

worden, zou meer bewijs moeten leveren over de effectiviteit en de toegevoegde waarde van MR-HIFU voor botmetastasen.

Bij een palliatieve bestraling is een streefnorm gesteld door de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NvRO) om wachttijden te minimaliseren. Voor subacute bestralingen is de streefnorm gesteld om 80 procent van de patiënten binnen zeven dagen te behandelen, met een maximum wachttijd van 10 dagen (55). In vergelijking met MR-HIFU is het aannemelijk dat dit streven niet of nauwelijks gehaald wordt. Voor een HIFU-behandeling wordt namelijk een gemiddelde behandelingsduur van twee uur gerekend en inclusief voorbereiding zou een MRI kamer gedurende meer dan 120 minuten gereserveerd moeten zijn. De daadwerkelijke bestraling neemt daarentegen slechts 15 minuten in beslag (32). Het streven van de NvRO vormt een uitdaging voor de planning en capaciteit van de MRI ruimtes in Isala.

In het najaar van 2018 krijgt Isala de beschikking over een nieuwe MRI-scanner. Bij de ingebruikname van de additionele MRI wordt overcapaciteit verwacht. Hier kan optimaal gebruik van worden gemaakt om de toegevoegde waarde van een HIFU-behandeling aan te tonen en om patiënten binnen korte tijd na diagnose te behandelen.

De toekomstige mogelijkheden om met MR-HIFU meerdere aandoeningen te behandelen, moeten bij de beleidsmatige overweging van het al dan niet implementeren van deze zorgtechnologie nadrukkelijk belicht worden. Zolang andere Nederlandse ziekenhuizen nog geen beschikking hebben over MR-HIFU, zou een vergroting van het verzorgingsgebied vrij zeker plaatsvinden. Hierbij moet wel gerealiseerd worden dat gedurende de verdere ontwikkeling en landelijke aanschaf van MR-HIFU apparatuur de voorlopige positie van Isala Zwolle mogelijk weer zou vervagen.

5.4 Conclusie

Een interventie met MR-HIFU resulteert in een snelle pijnpalliatie zonder grote bijwerkingen, wat middels een non-invasieve ingreep bewerkstelligd wordt. Uit deze budget impact analyse blijkt een miniem kostenverschil tussen beide scenario's. Vergeleken met EBRT kan MR-HIFU als non-inferieure behandeling beschouwd worden, welk een verbetering van palliatieve zorg vormt en het onderscheidende karakter van Isala onderstreept. Het toevoegen van deze nieuwe behandeling aan de huidige behandelopties lijkt dus een gunstige optie te zijn voor een select deel van de patiënten met pijnlijke botmetastasen.

6. Erkenning

Dankwoord

Deze budget impact analyse is tot stand gekomen onder begeleiding van dr. M.F. Boomsma en dr. I. M. Nijholt vanuit Isala Zwolle en dr. P.M. Carrera en prof.dr.ir. B. ten Haken vanuit de Universiteit Twente. Mijn dank gaat uit naar bovengenoemde personen, als ook naar de adviserende specialisten die de nodige informatie verstrekt hebben om deze analyse uit te kunnen voeren. Eveneens wil ik het Bureau Onderwijs en Coassistenten van Isala bedanken voor het faciliteren van deze unieke opdracht.

Adviserende experts

Adviserend expert	Functie	Organisatie
Drs. M.N.G.J.A. Braat	Radioloog	UMC Utrecht
H.R. Naber	Anesthesioloog	Isala Zwolle
Drs. I.M. Verpalen	Radioloog	Isala Zwolle
Dr. E.C.J. Phernambucq	Radiotherapeut-oncoloog	Isala Zwolle
G.M.R.M. Paardekooper	Radiotherapeut-oncoloog	Isala Zwolle
M.E. van de Streek	RVE controller	Isala Zwolle

7. Referenties

1. Dababou S, Marrocchio C, Scipione R, Erasmus HP, Ghanouni P, Anzidei M, et al. High-Intensity Focused Ultrasound for Pain Management in Patients with Cancer. *Radiographics*. 2018;170129.
2. Shah LM, Salzman KL. Imaging of spinal metastatic disease. *Int J Surg Oncol*. 2011;2011:769753.
3. Huisman M, van den Bosch MA. MR-guided high-intensity focused ultrasound for noninvasive cancer treatment. *Cancer Imaging*. 2011;11:S161-6.
4. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 Pt 2):6243s-9s.
5. Suva LJ, Washam C, Nicholas RW, Griffin RJ. Bone metastasis: mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(4):208-18.
6. Hernandez RK, Wade SW, Reich A, Pirolli M, Liede A, Lyman GH. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer*. 2018;18(1):44.
7. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al. Bone Metastases: An Overview. *Oncol Rev*. 2017;11(1):321.
8. Wood SL, Brown JE. Skeletal metastasis in renal cell carcinoma: current and future management options. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(4):284-91.
9. IKNL. Landelijke richtlijn botmetastasen (1.0) 2010. Diagnostiek voorafgaande aan behandeling, p. 3. 1.0 ed2010.
10. von Moos R, Body JJ, Egerdie B, Stopeck A, Brown J, Fallowfield L, et al. Pain and analgesic use associated with skeletal-related events in patients with advanced cancer and bone metastases. *Support Care Cancer*. 2016;24(3):1327-37.
11. Hechmati G, Cure S, Gouepo A, Hoefeler H, Lorusso V, Luftner D, et al. Cost of skeletal-related events in European patients with solid tumours and bone metastases: data from a prospective multinational observational study. *J Med Econ*. 2013;16(5):691-700.
12. Jensen AO, Jacobsen JB, Norgaard M, Yong M, Fryzek JP, Sorensen HT. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. *BMC Cancer*. 2011;11:29.
13. Kuchuk M, Addison CL, Clemons M, Kuchuk I, Wheatley-Price P. Incidence and consequences of bone metastases in lung cancer patients. *J Bone Oncol*. 2013;2(1):22-9.
14. Oster G, Lamerato L, Glass AG, Richert-Boe KE, Lopez A, Chung K, et al. Natural history of skeletal-related events in patients with breast, lung, or prostate cancer and metastases to bone: a 15-year study in two large US health systems. *Support Care Cancer*. 2013;21(12):3279-86.
15. Tsuya A, Kurata T, Tamura K, Fukuoka M. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Lung Cancer*. 2007;57(2):229-32.
16. Collinson L, Kvizhinadze G, Nair N, McLeod M, Blakely T. Economic evaluation of single-fraction versus multiple-fraction palliative radiotherapy for painful bone metastases in breast, lung and prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2016;60(5):650-60.
17. Yu HH, Tsai YY, Hoffe SE. Overview of diagnosis and management of metastatic disease to bone. *Cancer Control*. 2012;19(2):84-91.
18. Mavrogenis AF, Angelini A, Vottis C, Pala E, Calabro T, Papagelopoulos PJ, et al. Modern Palliative Treatments for Metastatic Bone Disease: Awareness of Advantages, Disadvantages, and Guidance. *Clin J Pain*. 2016;32(4):337-50.
19. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(4):965-76.
20. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*. 2001;27(3):165-76.
21. van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SP, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JW, et al. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomised trial. *Radiother Oncol*. 2003;69(1):21-31.
22. Expert Panel On Radiation Oncology-Bone M, Lutz ST, Lo SS, Chang EL, Galanopoulos N, Howell DD, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) non-spine bone metastases. *J Palliat Med*. 2012;15(5):521-6.
23. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1423-36.

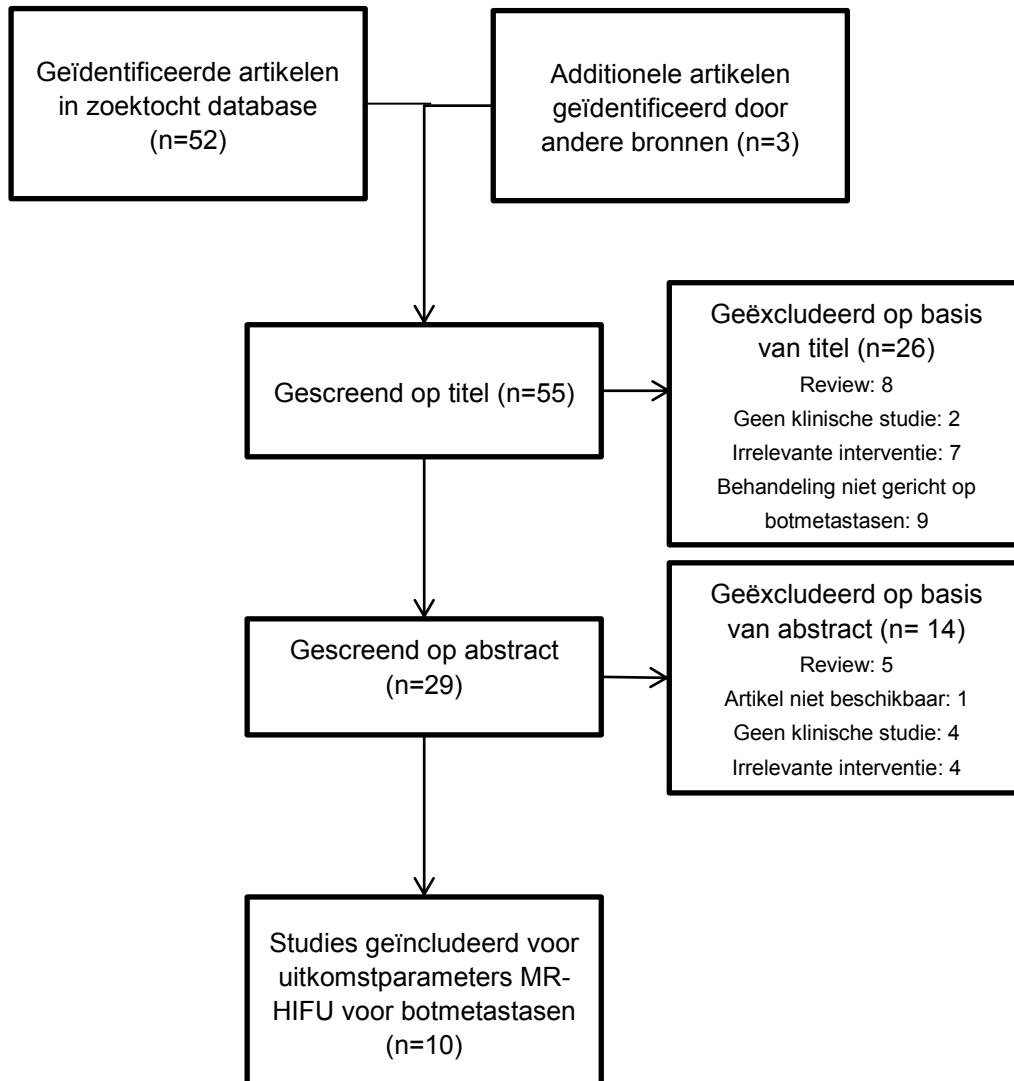
24. Huisman M, van den Bosch MA, Wijlemans JW, van Vulpen M, van der Linden YM, Verkooijen HM. Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(1):8-14.
25. Cai B, Nickman NA, Gaffney DK. The role of palliative external beam radiation therapy in boney metastases pain management. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2013;27(1):28-34.
26. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol.* 1999;52(2):101-9.
27. Alongi F, Russo G, Spinelli A, Borasi G, Scorsetti M, Gilardi MC, et al. Can magnetic resonance image-guided focused ultrasound surgery replace local oncology treatments? A review. *Tumori.* 2011;97(3):259-64.
28. Lee HL, Kuo CC, Tsai JT, Chen CY, Wu MH, Chiou JF. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Versus Conventional Radiation Therapy for Painful Bone Metastasis: A Matched-Pair Study. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99(18):1572-8.
29. Bucknor MD, Rieke V, Seo Y, Horvai AE, Hawkins RA, Majumdar S, et al. Bone remodeling after MR imaging-guided high-intensity focused ultrasound ablation: evaluation with MR imaging, CT, Na(18)F-PET, and histopathologic examination in a swine model. *Radiology.* 2015;274(2):387-94.
30. Yeo SY, Elevelt A, Donato K, van Rietbergen B, Ter Hoeve ND, van Diest PJ, et al. Bone metastasis treatment using magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound. *Bone.* 2015;81:513-23.
31. Schlesinger D, Benedict S, Diederich C, Gedroyc W, Klibanov A, Lerner J. MR-guided focused ultrasound surgery, present and future. *Med Phys.* 2013;40(8):080901.
32. Huisman M, ter Haar G, Napoli A, Hananel A, Ghanouni P, Lovey G, et al. International consensus on use of focused ultrasound for painful bone metastases: Current status and future directions. *Int J Hyperthermia.* 2015;31(3):251-9.
33. Catane R, Beck A, Inbar Y, Rabin T, Shabshin N, Hengst S, et al. MR-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for the palliation of pain in patients with bone metastases--preliminary clinical experience. *Ann Oncol.* 2007;18(1):163-7.
34. Liberman B, Gianfelice D, Inbar Y, Beck A, Rabin T, Shabshin N, et al. Pain palliation in patients with bone metastases using MR-guided focused ultrasound surgery: a multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(1):140-6.
35. Hurwitz MD, Ghanouni P, Kanaev SV, Iozzeff D, Gianfelice D, Fennessy FM, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for patients with painful bone metastases: phase III trial results. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5).
36. Napoli A, Anzidei M, Ciolina F, Marotta E, Cavallo Marincola B, Brachetti G, et al. MR-guided high-intensity focused ultrasound: current status of an emerging technology. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(5):1190-203.
37. Kong CY, Meng L, Omer ZB, Swan JS, Srouji S, Gazelle GS, et al. MRI-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroid treatment: a cost-effectiveness analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;203(2):361-71.
38. Napoli A, Anzidei M, Marincola BC, Brachetti G, Ciolina F, Cartocci G, et al. Primary pain palliation and local tumor control in bone metastases treated with magnetic resonance-guided focused ultrasound. *Invest Radiol.* 2013;48(6):351-8.
39. Huisman M, Lam MK, Bartels LW, Nijenhuis RJ, Moonen CT, Knuttel FM, et al. Feasibility of volumetric MRI-guided high intensity focused ultrasound (MR-HIFU) for painful bone metastases. *J Ther Ultrasound.* 2014;2:16.
40. Chan M, Dennis K, Huang Y, Mougnot C, Chow E, DeAngelis C, et al. Magnetic Resonance-Guided High-Intensity-Focused Ultrasound for Palliation of Painful Skeletal Metastases: A Pilot Study. *Technol Cancer Res Treat.* 2017;16(5):570-6.
41. Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(1):4-12.
42. Andronis L, Goranitis I, Bayliss S, Duarte R. Cost-Effectiveness of Treatments for the Management of Bone Metastases: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics.* 2018;36(3):301-22.
43. Babashov V, Palimaka S, Blackhouse G, O'Reilly D. Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MRgHIFU) for Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids: An Economic Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2015;15(5):1-61.
44. Zowall H, Cairns JA, Brewer C, Lamping DL, Gedroyc WM, Regan L. Cost-effectiveness of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for treatment of uterine fibroids. *BJOG.* 2008;115(5):653-62.

45. Cain-Nielsen AH, Moriarty JP, Stewart EA, Borah BJ. Cost-effectiveness of uterine-preserving procedures for the treatment of uterine fibroid symptoms in the USA. *J Comp Eff Res.* 2014;3(5):503-14.
46. O'Sullivan AK, Thompson D, Chu P, Lee DW, Stewart EA, Weinstein MC. Cost-effectiveness of magnetic resonance guided focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids. *Int J Technol Assess Health Care.* 2009;25(1):14-25.
47. Mihcin S, Melzer A. Principles of focused ultrasound. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2018;27(1):41-50.
48. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health.* 2014;17(1):5-14.
49. Piccioli A, Maccauro G, Spinelli MS, Biagini R, Rossi B. Bone metastases of unknown origin: epidemiology and principles of management. *J Orthop Traumatol.* 2015;16(2):81-6.
50. Harding D, Giles SL, Brown MRD, Ter Haar GR, van den Bosch M, Bartels LW, et al. Evaluation of Quality of Life Outcomes Following Palliative Treatment of Bone Metastases with Magnetic Resonance-guided High Intensity Focused Ultrasound: An International Multicentre Study. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2018;30(4):233-42.
51. Vaessen HHB, Knuttel FM, van Breugel JMM, Ikink ME, Dieleman JM, van den Bosch M, et al. Moderate-to-deep sedation technique, using propofol and ketamine, allowing synchronised breathing for magnetic resonance high-intensity focused ultrasound (MR-HIFU) treatment for uterine fibroids: a pilot study. *J Ther Ultrasound.* 2017;5:8.
52. Borasi G, Russo G, Alongi F, Nahum A, Candiano GC, Stefano A, et al. High-intensity focused ultrasound plus concomitant radiotherapy: a new weapon in oncology? *J Ther Ultrasound.* 2013;1:6.
53. Bedard G, Chow E. The failures and challenges of bone metastases research in radiation oncology. *J Bone Oncol.* 2013;2(2):84-8.
54. Raaymakers BW, Jurgenliemk-Schulz IM, Bol GH, Glitznier M, Kotte A, van Asselen B, et al. First patients treated with a 1.5 T MRI-Linac: clinical proof of concept of a high-precision, high-field MRI guided radiotherapy treatment. *Phys Med Biol.* 2017;62(23):L41-L50.
55. Jeugd IG. Het resultaat telt - Ziekenhuizen 2016. 2018.

8. Appendices

Appendix A

Stroomdiagram van selectieproces literatuurzoektocht



Toelichting: in totaal zijn 55 artikelen geïdentificeerd. Na screening op titel en abstract bleven er 10 studies over. Deze bestaan uit acht prospectieve single-arm casestudies, een retrospectieve gepaarde cohortstudie en een RCT. Binnen de artikelen bestaat een beperkte overeenkomst wat betreft de onderzochte parameters. Dit maakt het moeilijk om harde uitspraken te kunnen doen over de kenmerken en karakteristieken van een MR-HIFU behandeling voor pijnlijke botmetastasen. Onderzoeken omtrent MR-HIFU voor botmetastasen lopen sinds 2006 en zijn uitgevoerd in Israël, Duitsland, Italië, Zuid-Korea, Rusland, Nederland, Canada, Taiwan, Groot-Brittannië en de Verenigde Staten.

Appendix B Samenvatting literatuuronderzoek parametertabel

Eerste auteur, jaar van publicatie, land	Type studie	HIFU-systeem	Omvang studie-populatie	Gem. leeftijd	Tijd in scanner (min)	Complete respons	Partiële respons	Adverse events (AE)	Serious Adverse Event
Catane, 2006, Israël, Duitsland	Prospectieve klinische studie	ExAblate 2000	13	-	80	-	-	0	0
Liberman, 2009, Israël, Canada, Duitsland	Prospectieve klinische studie	ExAblate 2000	31	61		36%	36%	-	0
Napoli, 2013, Italië	Prospectieve klinische studie	Exablate 2100	18	63	118	72%	17%	0	0
Joo, 2014, Zuid-Korea	Prospectieve klinische studie	ExAblate 2100	5	60	100-180	40%	-	20% sonicatiepijn 20% tweedegraads brandwond	0
Hurwitz, 2014 Canada, Israël, Italië en Rusland	Randomized Controlled Trial	ExAblate	112	62	176	23%	-	32% sonicatiepijn 1,8% path. fractuur 0,9% derdegraads brandwond 0,9% neuropathie	0
Huisman, 2014 Nederland	Prospectieve cohort studie	Sonalleve	11	60		11%	56%	0,9% sonicatiepijn 0,9% eerstegraads brandwond	0
Anzidei, 2016 Italië	Prospectieve klinische studie	ExAblate 2100	23	62	110	70%	26%	0	0
Lee, 2017 Taiwan	Retrospectieve klinische studie	ExAblate 2000	21	59	129	43%	-	33% sonicatiepijn 14% positiepijn 5% dermatitis 5% myositis	0
Chan, 2017 Canada	Prospectieve klinische studie	Sonalleve	10	69	173	17%	38%	0	0
Harding, 2017 Engeland, Nederland en Zuid-Korea	Prospectieve klinische studie	Sonalleve	20	55		53%	-	0	0

Appendix C

In- en exclusiecriteria patiëntpopulatie MR-HIFU voor botmetastasen voor RCT onder H2020

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Uncomplicated bone metastases	Oligometastatic disease planned for curative treatment
Patients > 18 years, mentally competent	Impending fracture
Life expectancy >3 months	Cord/cauda compression
Device accessible tumors: extremities, ribs, pelvis, shoulders, posterior vertebral spine below L2	Extra-osseous extension
NRS >= to 4 or equivalent	Need for surgery
	Need for remineralisation
	KPS < 60%
	Previous radiation to same site (??)
	ASA III/IV
	MRI contraindicated (e.g. paramagnetic implants, pacemaker, claustrophobia)
	MRI contrast agent contraindicated (e.g. previous anaphylaxis or Glomerular Filtration Rate < 30 ml/min/1.73m ²)
	Sedation contraindicated

Appendix D

Opbouw ingeschatte kostprijs MR-HIFU voor myomen

Tijdscategorie	Kostcomponent
Preoperatief, screening	2 keer screening MRI (kostprijs MRI-abdomen)
Dag van behandeling	MR HIFU behandeling kostprijs afgeleid van MRI-abdomen Inzet sedatie specialist Kortdurende dagbehandeling voor en na ingreep
Eigendomskosten	Onderhoud HIFU Afschrijving HIFU

Appendix E

DOT-producten radiotherapie 2018

DBC-zorgproductgroep omschrijving	DBC-zorgproductcode	DBC-zorgproduct latijnse omschrijving	DBC-zorgproduct consumentenomschrijving
Radiotherapie	990061001	H2 - Hyperthermiebehandeling diep/regionaal Radiotherapie	Diepe/lokale behandeling met hyperthermie (hitte)
Radiotherapie	990061002	Uitval brachytherapie Radiotherapie	
Radiotherapie	990061003	H2 - Hyperthermiebehandeling diep/regionaal Radiotherapie	Behandeling met hyperthermie (hitte)
Radiotherapie	990061004	H1 - Hyperthermiebehandeling oppervlakkig Radiotherapie	Oppervlakkige behandeling met hyperthermie (hitte)
Radiotherapie	990061006	B5 - Brachytherapie - Permanente implantatie Radiotherapie	Brachytherapie (inwendige bestraling) waarbij het radioactief materiaal permanent wordt ingebracht
Radiotherapie	990061008	A7 - Stereotactische RT zonder dure beeldvorming Radiotherapie	Radiotherapie (bestraling) met hoge precisie door stereotaxie
Radiotherapie	990061009	A8 - Stereotactische RT met dure beeldvorming Radiotherapie	Radiotherapie (bestraling) met hoge precisie door stereotaxie - met beeldvorming
Radiotherapie	990061010	B4 - Brachytherapie - Stereotactische applicatie Radiotherapie	Brachytherapie (inwendige bestraling) waarbij het radioactief materiaal d.m.v. stereotaxie wordt ingebracht
Radiotherapie	990061013	B3 - Brachytherapie 3D beeldvorming/contouring/ planning Radiotherapie	Brachytherapie (inwendige bestraling) met beeldvorming/ contouring/ planning
Radiotherapie	990061014	A0 - Voorbereiding radiotherapie zonder bestraling Radiotherapie	Vorbereiding op radiotherapie (bestraling)
Radiotherapie	990061017	B2 - Brachytherapie individuele dosisberekening Radiotherapie	Brachytherapie (inwendige bestraling) met individuele dosisberekening
Radiotherapie	990061018	Consult Radiotherapie	Consult/ raadpleging bij radiotherapie
Radiotherapie	990061024	Uitval technisch Radiotherapie	
Radiotherapie	990061025	B1 - Brachytherapie geen individuele dosisberekening Radiotherapie	Brachytherapie (inwendige bestraling)
Radiotherapie	990061026	Uitval radiotherapie Radiotherapie	
Radiotherapie	990061029	Follow up consult =<4 Radiotherapie	Radiotherapie (bestraling), 1 tot 4 vervolcontacten
Radiotherapie	990061030	Follow up consult >4 Radiotherapie	Radiotherapie (bestraling), meer dan 4 vervolcontacten
Radiotherapie	990061061	Uitval protontherapie Radiotherapie	
Radiotherapie	990061066	A2 - RT standaard Radiotherapie	Radiotherapie (bestraling) standaard
Radiotherapie	990061067	A1 - RT standaard kort Radiotherapie	Radiotherapie (bestraling) kort
Radiotherapie	990061068	A3 - RT totale lichaam/ huid Radiotherapie	Radiotherapie (bestraling) van het totale lichaam of de huid
Radiotherapie	990061069	A6 - Intensieve RT Radiotherapie	Radiotherapie (bestraling) intensief
Radiotherapie	990061070	A5 - IMRT met dure beeldvorming Radiotherapie	Radiotherapie (bestraling) met beeldvormend onderzoek (röntgen of echo of CT-scan of MRI)
Radiotherapie	990061071	Intra-operatieve radiotherapie (IORT) Radiotherapie	Radiotherapie (bestraling) tijdens een operatie
Radiotherapie	990061072	A4 - 3-D radiotherapie Radiotherapie	3-D (3 Dimensionale) radiotherapie (bestraling)