

Rapport

Protonentherapie

Op 9 maart 2009 uitgebracht aan Minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Uitgave

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

Volgnummer

28047110

Afdeling

PAK

Auteur

mw. dr. G. Ligtenberg, mw. mr. P.C. Staal, mw. drs. S. Kleijnen

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 80 08

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
2	2. Protonentherapie
2	2.a. Protonen versus fotonen
3	2.b. Doel protonentherapie
4	2.c. Reductie bijwerkingen
5	2.d. Berekening mate van reductie bijwerkingen/kans op tumorcontrole
6	2.e. Toepassing protonentherapie
7	2.f. Investeringskosten
8	2.g. Discussie in literatuur over introductie protonentherapie
10	3. Wijze van toetsing van protonentherapie aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'
10	3.a. Beoordelingskader algemeen
11	3.b. Beoordelingswijze protonentherapie
11	3.b.1. Techniekinnovatie
11	3.b.2. Bepaling effecten protonentherapie op basis van modelstudies
13	3.b.3. Dataregistratie gewenst
13	3.b.4. Modelstudies niet voor handen resp. niet toereikend voor beoordeling
14	3.b.5. Protonentherapie als nieuwe behandeling
14	3.b.6. Vereiste gegevens voor daadwerkelijke beoordeling
16	4. Begeleide introductie van protonentherapie
18	5. Inhoudelijke consultatie
23	6. Literatuurlijst

Bijlage(n)

1. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

Samenvatting

Nieuwe bestralings-techniek

In de afgelopen jaren is een nieuwe techniek van bestraling ontwikkeld die bij bepaalde indicaties voordelen kan bieden ten opzichte van de conventionele technieken. Het betreft radiotherapie door middel van protonen in plaats van fotonen. De introductie van deze nieuwe behandeling in Nederland vergt grote investeringen voor gebouw en apparatuur. Mede in verband hiermee is van belang om te weten of deze behandeling nu of in de toekomst tot het te verzekeren pakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) behoort en zo ja, voor welke indicaties.

Vraagstelling

Of een interventie deel uit maakt van de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw wordt mede bepaald door het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Het CVZ zet in dit rapport uiteen welke benadering het kiest om een oordeel te kunnen geven over de vraag bij welke indicaties protonentherapie voldoet aan genoemd criterium. Deze benadering, die rekening houdt met de bijzonderheden die bij protonentherapie aan de orde zijn, komt er in het kort op neer dat het CVZ voor de beoordeling per indicatie *ten minste* de volgende gegevens nodig heeft:

Vereiste gegevens voor beoordeling

- een systematische literatuurreview, waarin is samengevat welke klinische studies er verricht zijn/gaande zijn, welke relevante gegevens aanwezig zijn en welke nog ontbreken;
- zogenaamde 'in silico' model planningsstudies die de toepassing van protonentherapie vergelijken met (optimale) fotonentherapie en waaruit voorspeld kan worden wat de effecten zijn van protonentherapie in vergelijking met andere therapie;
- betrouwbare gegevens over de dosis-volume-effectrelatie, waaruit de Normal Tissue Complication Probability (NTCP) kan worden berekend (NTCP modellen);
- een schatting van te verwachten klinisch relevante voordelen/effecten, afgeleid uit de combinatie van 'in silico' model planningsstudies en NTCP modellen.

Verder is gewenst:

- een onderzoeksprotocol voor registratie van klinische data waarmee de op basis van de planningsstudies en NTCP modellen berekende uitkomsten bevestigd kunnen worden en waarmee een kosteneffectiviteitsanalyse kan worden uitgevoerd.

Beoordeling in aanspraak met regiecommissie

Het CVZ zal per indicatie beoordelen of de gegevens die ten minste vereist zijn volstaan of dat er aanvullende klinische studies nodig zijn voordat positief geoordeeld kan worden over het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Het CVZ zal zich voor de beoordeling van de gegevens laten bijstaan door een door het CVZ in te stellen regiecommissie, die in ieder geval zal bestaan uit afgevaardigden van de

medische wetenschap en de medische praktijk en de Gezondheidsraad. Deze regiecommissie zal zich ook buigen over de wijze waarop geborgd is/wordt dat de vereiste dataregistratie plaatsvindt en heeft verder als taak om te stimuleren dat conclusies die getrokken worden op basis van vrijkomende wetenschappelijke gegevens over de behandeling met protonentherapie in richtlijnen worden vastgelegd.

Hoge investeringskosten

Het CVZ wijst er verder nog op dat met de introductie van protonentherapie in Nederland hoge investeringskosten gemoeid zijn, terwijl mogelijk pas op termijn – als vastgesteld is dat de zorg bij de betreffende indicatie conform ‘de stand van de wetenschap en praktijk’ - vergoeding van de behandeling mogelijk is uit de basisverzekering. De Zvw kent het begrip tijdelijke financiering niet: een interventie maakt óf wel óf geen deel uit van het verzekerde pakket. De situatie in Nederland zou er mogelijk toe kunnen leiden dat als gevolg van de hoge initiële kosten en het niet aanwezig zijn van een (tijdelijke) financiering van de zorg het beschikbaar komen van een voor bepaalde indicaties potentieel superieure behandeling wordt belemmerd. Ook bij andere innovaties kan zich dit voordoen. Het CVZ geeft aan dat juist voor dit soort kwesties de Zorginnovatiewijzer in het leven is geroepen. Dit samenwerkingsverband van NZa, ZonMw en CVZ, dat binnenkort officieel van start gaat, heeft – kort gezegd – als doel om via voorlichting en signalering de mogelijkheden voor toelating van zorginnovaties tot het verzekerde pakket te vergemakkelijken en zonodig oplossingsvoorstellen aan de minister van VWS te doen.

Begeleide introductie

De werkwijze die het CVZ voorstaat en waarbij een rol is weggelegd voor een in te stellen regiecommissie, leidt ertoe dat de introductie van protonentherapie in Nederland ‘begeleid’ plaatsvindt.

1. Inleiding

Nieuwe bestralings- techniek

In de afgelopen jaren is een nieuwe techniek van bestraling ontwikkeld die voordelen kan bieden ten opzichte van de conventionele technieken. Het betreft hier radiotherapie door middel van protonen en ionen (hadron therapie^a) in plaats van fotonen. Behandeling met ionen heeft nog een zeer experimenteel karakter. Met protonentherapie echter zijn inmiddels wereldwijd meer dan 40.000 patiënten behandeld en in de toekomst zal het aantal indicaties zich gaan uitbreiden^b. De introductie van deze nieuwe behandeling vergt grote investeringen voor gebouw en apparatuur. Mede in verband hiermee is van belang om te weten of deze behandeling nu of in de toekomst tot het te verzekeren pakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) behoort en zo ja, voor welke indicaties.

Vraagstelling

Of een interventie deel uit maakt van de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw wordt mede bepaald door het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Het CVZ zet in dit rapport uiteen welke benadering het kiest om een oordeel te kunnen geven over de vraag bij welke indicaties protonentherapie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Opbouw rapport

Het rapport is als volgt opgebouwd. Hoofdstuk 2 geeft informatie over protonentherapie. Wat houdt deze therapie in en wat is het belang ervan? Verder komt aan bod voor welke indicaties de therapie al wordt toegepast en wat de verdere verwachtingen zijn op dat punt. Verder bevat dit hoofdstuk een paragraaf over de investeringskosten die gemoeid zijn met de introductie van protonentherapie en een paragraaf over de discussie in de literatuur over de vraag of/hoe de therapie in de praktijk geïntroduceerd moet worden. In hoofdstuk 3 wordt stilgestaan bij het toetsingskader dat het CVZ in het algemeen hanteert om vast te stellen of zorg voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Daarna zet het CVZ in dat hoofdstuk uiteen welke benadering het kiest voor de beoordeling van protonentherapie. Welke bijzonderheden gelden en welke gegevens zijn in verband daarmee nodig om een adequate pakketbeoordeling te doen? In hoofdstuk 4 pleit het CVZ voor een begeleide introductie in Nederland van de protonentherapie met behulp van een in te stellen regiecommissie. Tot slot gaan we in hoofdstuk 5 in op de inhoudelijke consultatie. Welke reacties zijn ontvangen op het conceptrapport en wat heeft het CVZ daar mee gedaan?

^a Een hadron is een subatomair deeltje dat uit quarks bestaat. De naam is afgeleid van het Griekse *hadros*, dat sterk betekent.

^b Om die reden concentreert dit rapport zich op protonentherapie.

2. Protonentherapie

2.a. Protonen versus fotonen

Conventionele radiotherapie

Radiotherapie (RT) wordt toegepast (alleen of in combinatie met chirurgie of chemotherapie) bij ongeveer 50% van alle patiënten met kanker. Bij ongeveer 50% hiervan is de behandeling curatief in opzet¹. Een belangrijk nadeel van RT is de blootstelling van gezond omliggend weefsel aan straling. Hierdoor bestaat kans op (late) irradiatieschade van de omliggende weefsels en is er kans op secundaire maligniteiten. Deze ongewenste effecten kunnen er bovendien toe dwingen dat de voor de tumor gewenste optimale stralingsdosis beperkt moet worden.

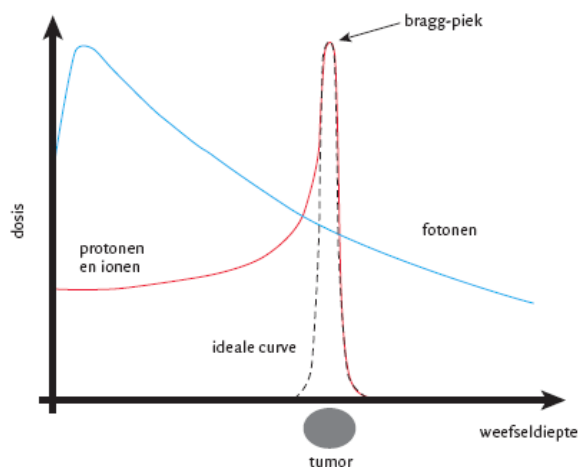
Nieuwe ontwikkelingen

In de afgelopen jaren is op het gebied van conventionele RT aanzienlijke vooruitgang geboekt voor wat betreft de opsporing en visualisering van tumoren en het toedienen van een adequate bestralingsdosis, zoals door middel van stereotaxie, brachytherapie, image-guided RT, 3D-conformal RT en intensity-modulated (IM) RT. Deze techniekverbeteringen zijn in Nederland ook al breed ingevoerd in de dagelijkse praktijk. Verdere winst zou wellicht nog geboekt kunnen worden door middel van toepassing van een andere techniek, namelijk bestraling d.m.v. protonen. In tegenstelling tot fotonen zijn protonen geladen deeltjes.

Protonentherapie: betere dosisverdeling

De toepassing van protonen kent andere fysische bundeleigenschappen. Een belangrijk kenmerk is een betere dosisverdeling, leidend tot een lage dosis straling in het weefsel vóór de tumor, een hoge dosis in de tumor en vrijwel geen straling achter de tumor (zie Figuur 1). Hiermee zijn in theorie zowel reductie van irradiatieschade als hogere doses in de tumor mogelijk.

Figuur 1 Dosisverdeling van fotonen versus protonen en ionen als functie van de penetratiediepte



Bron: Pijls-Johannesma, De Ruyscher, Dekker en Lambin. Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:2435-41¹

Identieke biologische effecten De biologische effecten van fotonen en protonen zijn nagenoeg identiek. De aard van de behandeling van de tumor verandert dus niet met de introductie van protonentherapie, wel zal de reductie van straling op gezond weefsel het in een aantal gevallen mogelijk maken om de bestralingsdosis op de tumor zelf te optimaliseren.

2.b. Doel protonentherapie

Gunstiger bundeleigenschappen De gunstige bundeleigenschappen van protonen kunnen worden benut om²:

- A. bijwerkingen te reduceren doordat er minder omliggende schade is bij gelijke dosering;
- B. de tumorcontrole te verbeteren door het toedienen van een hogere dosis met gelijke omliggende schade;
- C. een combinatie van A en B te bereiken.

Reductie bijwerkingen A. Bij de toepassing van protonentherapie gaat de meeste aandacht uit naar reductie van bijwerkingen en complicaties ten gevolge van RT¹⁻⁴. Deze neveneffecten kunnen als volgt worden onderverdeeld:

1. acute stralingsgeïnduceerde schade die optreedt tijdens een bestralingsbehandeling. Deze neveneffecten nemen gedurende de behandeling toe en zijn dosisafhankelijk (d.w.z. hoe hoger de dosis des te meer acute neveneffecten). Na het beëindigen van de behandeling nemen deze neveneffecten geleidelijk weer af. Voorbeelden van acute stralingsgeïnduceerde schade zijn huidreacties, droogheid van de mond en pneumonitis^c;
2. late stralingsgeïnduceerde schade die optreedt aansluitend aan de bestralingsbehandeling, maar niet meer verdwijnt en waarvan de ernst gerelateerd kan zijn aan de ernst van de acute neveneffecten. Dit wordt ook wel “consequentionele” late schade genoemd;
3. late stralingsgeïnduceerde schade aan omliggende weefsels die pas na maanden tot jaren optreedt en irreversibel en/of progressief is, of;
4. stralingsgeïnduceerde (secundaire) maligniteiten die vaak pas na vele jaren optreden. Deze geïnduceerde maligniteiten kunnen worden beschouwd als een bijzondere vorm van late neveneffecten van RT.

Voorbeelden Irradiatieschade kan zich voordoen in diverse organen. Enkele voorbeelden zijn droogheid van de mond als gevolg van bestraling van de speekselklieren, longfibrose^d als gevolg van bestraling op longweefsel, cardiomyopathie^e als gevolg van bestraling op het hart (bijvoorbeeld bij borstkanker), of

^c Ontsteking van het longweefsel

^d Longfibrose, ofwel bindweefselvorming in de longen, is een chronische aandoening waarbij het longweefsel minder goed functioneert en de mogelijkheid om zuurstof op te nemen vermindert.

^e Ziekte van de hartspier.

proctitis^f als gevolg van bestraling van de prostaat. De klinische verschijnselen kunnen invaliderend zijn, zoals ernstige kortademigheid bij longfibrose, hartfalen als gevolg van cardiomyopathie en chronische diarree en bloedverlies als gevolg van proctitis. Uit een systematische review uit 2007 bleek een risico op bestralingsgeïnduceerde hartziekte met conventionele technieken van 10 tot 30%, 5-10 jaar na bestraling. Het risico op radiatie pneumonitis bedroeg 5 tot 15%⁵. Door de continue verbetering van de apparatuur en techniek zou het risico inmiddels overigens lager kunnen liggen.

Verbetering tumorcontrole B. Het doel van hogere stralingsdoses in de tumor, met gelijkblijvende schade aan omringend weefsel is om een hoger percentage curatie te bereiken, leidend tot een verbeterde overleving. Dit lijkt vooral van belang voor (kleine, in situ) tumoren waarvan bekend is dat zij stralingsgevoelig zijn. Een voorbeeld is het in situ prostaatcarcinoom.

Combinatie C. Uiteraard zal een combinatie ook kunnen voorkomen: een hogere dosis in de tumor gecombineerd met minder kans op schade in omringende weefsels.

Het is denkbaar dat de toekomstige beschikbaarheid van protontherapie tot gevolg zal hebben dat indicaties die nu met bijvoorbeeld chirurgie of chemotherapie worden behandeld, in de toekomst met protontherapie behandeld zullen worden.

2.c. Reductie bijwerkingen

Patiëntengroepen Reductie van (late) irradiatieschade is vooral voor de volgende patiëntengroepen van belang:

1. patiënten met een lange levensverwachting, zoals kinderen/jongvolwassenen;
2. patiënten met een relatief goede prognose bij wie relatief veel neveneffecten optreden als gevolg van radiotherapie;
3. ouderen die meer last ondervinden van acute schade, zodat de bestralingsdosis gereduceerd moet worden.

Beperken maligniteiten Bij de eerste twee groepen is vooral het beperken van geïnduceerde secundaire maligniteiten en late schade vanwege de (relatief lange) levensverwachting relevant. Gold et al. (2003) rapporteerden 8.3% secundaire tumoren na een mediane duur van 15 jaar na RT op de kinderleeftijd⁶. Bij secundaire tumoren is voornamelijk de integrale dosis van RT van belang. Dit is de integraalsom van alle doses die buiten het tumorgebied in de rest van het lichaam worden geabsorbeerd tijdens een behandeling met RT. Recent is in een Nederlandse populatie patiënten het lange termijns effect van

^f Ontsteking van het rectum.

oncologische behandeling (ondergaan op de kinderleeftijd) onderzocht. In dit cohort van ± 1300 personen is niet alleen naar de inductie van secundaire maligniteiten gekeken maar naar schade door RT, CT of chirurgie in het algemeen. Behandeling met RT bleek het hoogste risico op late schade met zich mee te brengen⁷.

De verwachting is dat door de gunstige bundeleigenschappen van protonentherapie zowel de geïnduceerde secundaire tumoren als de late irradiatieschade kan worden beperkt.

Optimaliseren behandeling

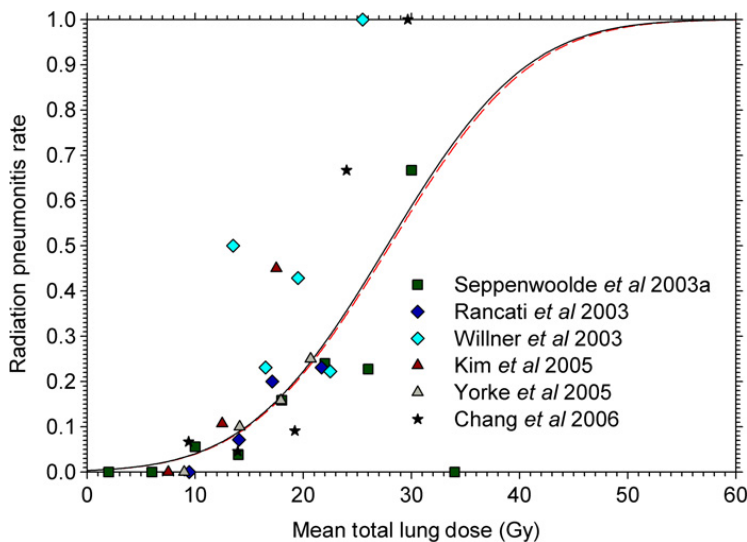
De derde categorie patiënten die extra hinder ondervindt van neveneffecten van RT zijn ouderen. Bij ouderen wordt de bestralingsdosis soms gereduceerd in verband met een te grote belasting en/of slecht verdragen van bijwerkingen (bijvoorbeeld diarree of pneumonitis). Een verbetering van de bestralingstechniek zou in deze gevallen kunnen leiden tot optimalisatie van de behandeling.

2.d. Berekening mate van reductie bijwerkingen/kans op tumorcontrole

Relatie dosis en schade

De relatie tussen stralingsdosis en het optreden van neveneffecten staat vast voor een aantal organen⁸. Het staat buiten twijfel dat een therapie die minder straling levert in omliggend gezond weefsel tot minder schade zal leiden. Ter illustratie is in de onderstaande figuur de kans op bestralingspneumonitis als functie van de gemiddelde bestralingsdosis op de long weergegeven⁸.

Figuur 2 De incidentie van bestralingspneumonitis als functie van de totale bestralingsdosis op de long



Bron: Semenenko VA, Li XA. Phys Med Biol. 2008 Feb 7;53(3):737-55. Epub 2008 Jan 14.

Berekeningen mogelijk

De mate van reductie van (late) irradiatieschade en ook de kans op tumorcontrole door dosisescalatie kunnen kwantitatief worden berekend in 'in silico' model planningsstudies in

combinatie met Normal Tissue Complication Probability (NTCP) modellen.

Planningsstudies en NTCP modellen 'In silico' model planningsstudies zijn simulatieprogramma's, waarbij – kort gezegd - uitgaande van het beeld van een reële tumor en het omliggende gezonde weefsel een behandelplan met verschillende opties wordt gesimuleerd⁹. Met behulp van de bekende dosis-volume-effect relatiegegevens voor het specifieke orgaan kan vervolgens worden berekend welke behandelmodaliteit optimaal is, zowel wat betreft de kans op tumorcontrole als wat betreft de kans op neveneffecten (NTCP modellen).

Reeds beschikbare gegevens Er wordt hard gewerkt aan de ontwikkeling van deze simulaties en de daaruit volgende berekening van effectiviteit en bijwerkingen. Voor een aantal maligniteiten zijn de resultaten van planningsstudies in combinatie met NTCP modellen gepubliceerd. Deze laten zien dat protonentherapie relevante voordelen kan opleveren bij bestraling van bepaalde groepen patiënten, met bijvoorbeeld schedelbasis tumoren^{9,10}, oogtumoren^{11,12}, hoofdhals-kanker^{13,14}, longkanker^{15,16}, prostaatkanker¹⁷, slokdarmkanker¹⁸ en borstkanker^{19,20}.

Multicentre 'in silico' studie Verder is relevant dat de universiteit van Maastricht in 2007 is gestart met een multicentre 'in silico' planningsstudie. Op basis van 'dose volume histograms' zullen risico's van verschillende soorten bestralingbehandelingen worden voorspeld op basis van gevalideerde modellen. Dit is een internationaal project (Europa, US en Azië) waarbij gekeken wordt naar long-, prostaat- en hoofd-halstumoren. De eerste publicatie wordt begin 2009 verwacht²¹.

2.e. Toepassing protonentherapie

Toepassing protonentherapie Protonentherapie wordt al toegepast bij enkele zeldzame tumoren, waarbij het cruciaal is dat (omliggend) weefsel niet beschadigd wordt. Enkele voorbeelden zijn oogtumoren, waarbij toepassing enucleatie^h kan voorkomen, en zeldzame tumoren van het centrale zenuwstelsel, waarbij toepassing van protonentherapie schade aan hersenen en ruggenmerg kan voorkomen¹. Ook pediatrie tumoren komen steeds vaker in aanmerking voor behandeling met protonentherapie. Omdat de therapie niet beschikbaar is in Nederland, worden Nederlandse patiënten met deze tumoren veelal in het buitenland behandeld.

⁹ Computer gebaseerd onderzoek met behulp van modellen. Er wordt uitgegaan van beelden van reële tumoren en het omliggend gezonde weefsel. Aan de hand van deze beelden wordt met een computersimulatieprogramma de behandelplannen met fotonen, ionen en protonen gesimuleerd. De gesimuleerde effecten worden met elkaar vergeleken en worden vervolgens vertaald naar risico's op complicaties en secundaire kanker.

^h Verwijdering van het oog.

Prognose toekomstig aantal patiënten

De Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NvRO) heeft berekeningen gepubliceerd over het aantal patiënten dat tot 2015 in Nederland wordt behandeld met RT²². Volgens deze berekening zullen in Nederland in 2010, 49.764 patiënten in aanmerking komen voor RT (curatief en palliatief). Het aantal van deze patiënten dat palliatief wordt behandeld is ongeveer 50%.

Schatting aantallen

Er zijn verscheidene pogingen gedaan om een schatting te geven van het aantal patiënten dat in aanmerking zou kunnen komen voor protonentherapie. De meest recente is een studie gepubliceerd door een Zweedse onderzoeksgroep²³. De schatting is gebaseerd op een combinatie van gegevens uit literatuuronderzoek, populatiestatistieken en expert opinie. Het uitgangspunt was om het aantal patiënten te bepalen bij wie protonentherapie een toegevoegde waarde heeft die de additionele kosten rechtvaardigt. Volgens de schatting zou 14-15% van de patiënten die bestraald worden, in aanmerking komen voor protonentherapie. Deze schatting komt overeen met gegevens van drie eerdere Europese studies (Italië²⁴, Frankrijk²⁵ en Oostenrijk²⁶), waarbij het percentage varieerde tussen de 13,5% en 16%. Uitgaande van deze gegevens, zou dit betekenen dat in Nederland in 2010 tussen de 6.700 en 8.000 patiënten in aanmerking zouden kunnen komen voor protonentherapie. De verwachting is dat in het binnenkort uit te brengen signaleringsrapport Protonentherapie van de Gezondheidsraad een indicatie van het aantal in Nederland in aanmerking komende patiënten vermeld zal worden.

WBMV-vergunning

Ingevolge het Besluit aanwijzing bijzondere medische verrichtingen (dat steunt op de WBMV, de Wet op bijzondere medische verrichtingen) is het verboden om zonder vergunning van de minister van VWS radiotherapie, inhoudende teletherapie en brachytherapie, uit te (doen) voeren. Behandeling van patiënten door middel van radiotherapie is dus voorbehouden aan ziekenhuizen met een vergunning. Er zijn op dit moment 21 centra die een vergunning hebben voor het verrichten van radiotherapie. In het op 18 december 2008 aan de minister van VWS uitgebrachte advies 'De radiotherapie belicht. Een vooruitblik tot 2015'ⁱ bepleit de Gezondheidsraad om, bij voorkeur met gebruikmaking van de WBMV, de toepassing van protonentherapie te beperken tot enkele locaties in Nederland. Het CVZ sluit zich hierbij aan.

2.f. Investeringskosten

Hoge investeringskosten

Zoals gezegd zijn er in Nederland nog geen centra die protonentherapie aanbieden. Het opzetten van protonentherapiefaciliteiten vergt hoge investeringen. Die

ⁱ Gezondheidsraad. De radiotherapie belicht. Een vooruitblik tot 2015. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008: publicatienummer. 2008/27.

investeringskosten zullen worden vertaald naar de tarieven. In de literatuur worden de kosten van protonentherapie 1,5 tot 3 maal hoger geschat dan de kosten van conventionele RT, afhankelijk van onder andere het aantal patiënten per jaar, het aantal kamers, en het aantal gantries^{1,27,28}. Vanwege de kosten van protonentherapie is het belangrijk om goede kosten-effectiviteitsanalyses te verrichten om de baten en lasten ten opzichte van elkaar te wegen. De op dit moment beschikbare kosten-effectiviteits gegevens zijn vooral gebaseerd op aannames²⁹⁻³⁴. Er zijn meer gegevens nodig om valide uitspraken te doen. In Maastricht is een kosten-effectiviteits project gaande betreffende protonentherapie waarin zowel korte als lange termijns effecten als ook kwaliteit van leven worden meegenomen²¹. Verwacht wordt dat de resultaten in de tweede helft van 2009 worden gepubliceerd.

2.g. Discussie in literatuur over introductie protonentherapie

Discussie omtrent protonentherapie

De vraag of en hoe protonentherapie geïmplementeerd dient te worden is een veel besproken onderwerp in de medisch-wetenschappelijke literatuur³⁵⁻⁴³. Dit is met name een gevolg van de hoge investeringskosten die implementatie met zich meebrengt. Hierdoor is er meer aandacht voor de bewijsvoering van de effectiviteit van protonentherapie in vergelijking met andere nieuwe technieken. Verder speelt in de discussie een rol dat bestraling zich onderscheidt van andere therapeutische interventies doordat het mogelijk is d.m.v. simulatieprogramma's (planningsstudies en NTCP modellen) te berekenen of protonentherapie equivalent is aan, of voordelen biedt boven fotonentherapie (zie de uiteenzetting in paragraaf 2.d.).

Modelstudies afdoende?

De discussie in de literatuur concentreert zich op de vraag of deze modellen voldoende houvast bieden om over te gaan tot de keus voor protonentherapie, ofwel dat data van (gecontroleerde) studies dienen te worden afgewacht.

Argumenten pro

Argumenten, genoemd in de literatuur, voor het eerste alternatief zijn de volgende:

- de uit planningsstudies berekende voordelen van protonentherapie t.o.v. conventionele RT zijn zo evident dat het niet ethisch is om patiënten aan randomisatie bloot te stellen;
- onafhankelijk van de vraag of protonentherapie superieur is, dient het ALARA principe (as low as reasonably achievable)^k te worden toegepast, een algemeen beginsel

^j Apparaat dat bestralingsapparatuur rond de patiënt roteert waardoor de patiënt vanuit verschillende hoeken kan worden bestraald.

^k ALARA is een acroniem van "As Low As Reasonably Achievable" (= zo laag als redelijker wijze haalbaar is). Het zogenaamde ALARA-principe is een beginsel uit de stralingsbescherming. Het

bij bestralingbescherming. Hieruit vloeit voort dat het niet ethisch wordt geacht om mensen bloot te stellen aan een hogere bestraling dan nodig is.

- de beschikbaarheid van protonentherapie is zeer beperkt vanwege hoge kosten, zodat grootschalige RCT's niet haalbaar zijn.

Argumenten contra Argumenten voor het tweede alternatief zijn:

- betere tumorcontrole op grond van planningsstudies hoeft zich niet noodzakelijkerwijs te vertalen in betere patiënt-overleving, hiervoor zijn klinische studies nodig.
- het is nog onvoldoende bekend uit klinische studies of protonentherapie ook t.o.v. de meest geavanceerde conventionele RT voordelen biedt.
- de meerkosten van protonentherapie rechtvaardigen dat bewijs van een zo hoog mogelijk niveau wordt vereist.

3. Wijze van toetsing van protontherapie aan ‘de stand van de wetenschap en praktijk’

In dit rapport gaat het om de vraag op welke wijze het CVZ kan vaststellen of en voor welke indicaties protontherapie onder de dekking van de Zvw valt. Bepalend daarvoor is het criterium ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. Hierna zetten we kort uiteen welk beoordelingskader het CVZ in het algemeen hanteert voor de toetsing van interventies aan dit criterium. Daarna geven we aan welke benadering geëigend is voor de beoordeling van protontherapie.

3.a. Beoordelingskader algemeen

De stand van de wetenschap en praktijk

Een kernpunt uit de Zvw is dat ‘de stand van de wetenschap en praktijk’ mede bepalend is voor de beantwoording van de vraag of zorg onder de verzekeringsdekking valt. Voor alle zorgvormen die als te verzekeren prestaties in de wet zijn genoemd, geldt namelijk het gestelde in artikel 2.1, lid 2, Besluit zorgverzekering. Daarin is – voor zover in dit verband relevant – geregeld dat de inhoud en omvang van de zorgvormen mede bepaald worden door de stand van de wetenschap en praktijk. Het CVZ heeft zijn werkwijze ter bepaling van wat tot de stand van de wetenschap en praktijk gerekend dient te worden, beschreven in het rapport “Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk”.

Principes EBM

Het CVZ volgt in zijn werkwijze de principes van evidence based medicine (EBM). De EBM-methode richt zich op “het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal”. Verder is het algemene uitgangspunt van het CVZ dat er voor een positieve beslissing over het criterium de stand van de wetenschap en praktijk medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht voorhanden moeten zijn. Van dit vereiste kan het CVZ beargumenteerd afwijken.

Hoge bewijskracht

Afhankelijk van interventie

Welke soort studies gelden als hoogste vorm van bewijs hangt af van de te beoordelen interventie. Gaat het om de beoordeling van het onderzoek naar de effectiviteit van therapeutische interventies, dan leveren in beginsel de uitkomsten van gerandomiseerde gecontroleerde studies de hoogste vorm van bewijs. Draait het om onderzoek naar schade/bijwerkingen, etiologie en prognose dan liggen prospectieve cohortstudies meer voor de hand. Afhankelijk van het doel van het onderzoek (bv. effectiviteit/prognose) kunnen dus gerandomiseerde gecontroleerde studies dan wel prospectieve cohortstudies de methodologie van keus zijn. Veelal kunnen ongeacht het doel van het onderzoek de

¹ College voor zorgverzekeringen. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. Publicatienummer 254. November 2007. www.cvz.nl

onderzochte studies worden geclassificeerd op basis van hun methodologische kwaliteit (zie de bijlage).

Beoordeling is dynamisch proces

De medische wetenschap ontwikkelt zich in hoog tempo: er komen nieuwe technologieën en vormen van diagnostiek (zoals minimaal invasieve technieken, tumor-genprofielering, voorspellend DNA-onderzoek en protonentherapie) beschikbaar die beoordeeld moeten worden op het criterium stand van de wetenschap en praktijk. Er zullen zich bij de beoordeling steeds situaties voordoen waarbij de wijze van beoordeling dient te worden aangescherpt en/of gemodificeerd. Dat doet zich ook voor bij het onderwerp hier aan de orde, de protonentherapie. Op de bijzonderheden die daarbij spelen en de daaruit voortvloeiende benadering gaan we in de volgende paragraaf in.

Genuanceerde benadering

3.b. Beoordelingswijze protonentherapie

Voor protonentherapie geldt een aantal bijzondere aspecten die voor het CVZ aanleiding vormen om voor de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van protonentherapie een genuanceerde – met de bijzonderheden rekening houdende – benadering te kiezen. We zetten dit hierna uiteen.

Techniekinnovatie

3.b.1. Techniekinnovatie

Naar de mening van het CVZ is relevant dat het bij protonentherapie voor de meeste indicaties in wezen gaat om een techniekinnovatie: voor indicaties waarbij bestraling de behandeling van eerste keuze is, wordt een nieuwe techniek ingezet. De aard van de behandeling verandert niet. Het blijft bestraling, zij het met toepassing van een geavanceerdere techniek. Implementatie van een nieuwe radiotherapietechniek wordt in het algemeen niet voorafgegaan door gerandomiseerd onderzoek. De binnen de radiotherapie gebruikelijke wijze van implementatie van nieuwe technieken vindt plaats met behulp van de eerder in paragraaf 2.d. genoemde 'in silico' modelplanningsstudies in combinatie met Normal Tissue Complication Probability (NTCP) modellen.

Ontwikkelingen conventionele RT

Gesteld kan worden dat op basis van dit soort gegevens in het verleden de effectiviteit van nieuwe ontwikkelingen binnen de conventionele radiotherapie, zoals bijvoorbeeld image-guided RT en stereotactische radiotherapie, door het veld positief is beoordeeld, waardoor implementatie van die technieken in de praktijk kon plaatsvinden.

3.b.2. Bepaling effecten protonentherapie op basis van modelstudies

Ook voor protonentherapie is het in beginsel mogelijk om op grond van bedoelde modelstudies (planningsstudies en NTCP

modellen) een uitspraak te doen over de effecten van protontherapie. De relatie tussen bestralingsdosis, het blootgestelde weefselvolume en het (late) effect op omliggend weefsel bepaalt de maximaal toelaatbare dosering van radiotherapie. Zoals gezegd, is voor een aantal organen deze dosis-volume-effect relatie nauwkeurig bekend, berekend uit klinische data. Dit betekent dat voor dergelijke organen met grote mate van zekerheid berekend kan worden bij welke dosering en lokalisatie van de bestraling er welke effecten optreden. Met dergelijke dosis-volume-effect relaties kan in beginsel ook voor de protontherapie worden berekend bij welke indicaties en/of individuele patiëntencasus deze therapie equivalent is aan of voordelen biedt boven geavanceerde fotontherapie.

Modelstudies voldoende?

De vraag is of de gegevens die uit de modelstudies voortvloeien op zich zelf voldoende kunnen zijn voor het CVZ om tot de conclusie te komen dat protontherapie voor een bepaalde indicatie zorg is conform stand van de wetenschap en praktijk. Het CVZ beantwoordt deze vraag positief en overweegt daarbij het volgende.

Een positieve beslissing zal uiteraard alleen aan de orde kunnen zijn als er op basis van genoemde studies *een hoge mate van zekerheid* bestaat over de effecten van de behandeling bij een bepaalde indicatie. Weliswaar zijn er op dat moment nog geen gegevens beschikbaar uit de klinische praktijk die de op basis van de modelstudies berekende gegevens, bevestigen. Wachten op die gegevens (alvorens een uitspraak te doen over het criterium stand van de wetenschap en praktijk) zou – zo is de inschatting – een belemmering vormen voor invoering van de therapie in de praktijk, met als gevolg dat de data uit de klinische praktijk over effectiviteit niet of vertraagd gegenereerd zullen worden. En dat zouden nu juist de data zijn die nodig zijn om een pakketbeoordeling te doen. Positieve pakketbeoordeling laat dan op zich wachten of blijft uit. Dit acht het CVZ onwenselijk, als wordt bedacht dat op basis van wel al beschikbare modelstudies met grote mate van zekerheid kan worden geconcludeerd dat de therapie duidelijke voordelen heeft resp. in ieder geval niet onderdoet voor de geavanceerde fotontherapie. Dit zou immers betekenen dat patiënten een zeer waarschijnlijk effectieve behandeling onnodig lang wordt onthouden.

EBM-classificatie niet bruikbaar

Het CVZ voegt hier nog aan toe zich te realiseren dat de indeling die bij de EBM-methode gebruikt wordt om beoordeelde literatuur naar mate van bewijs te classificeren en die het CVZ ook altijd bij de beoordeling van stand van de wetenschap en praktijk toepast, in dit geval niet mogelijk is. De EBM-classificatie is met name bedoeld voor het ordenen van uitkomsten van *klinische* studies. De modelstudies, waar overigens wel gebruik gemaakt wordt van klinische gegevens, hebben een ander karakter. Het CVZ ziet hierin geen

belemmering om aan de uitkomsten van de modelstudies conclusies te verbinden.

3.b.3. Dataregistratie gewenst

Zorgvuldige dataregistratie

Het vorenstaande neemt niet weg dat ook als voldoende gegevens beschikbaar zijn op basis van planningsstudies en NTCP modellen om behandeling met protonentherapie ten laste van de basisverzekering te starten, zorgvuldige dataregistratie (liefst in internationaal verband) noodzakelijk is om de berekende effecten uiteindelijk in de praktijk te kunnen toetsen. Het CVZ acht dit gewenst omdat in zijn algemeenheid geldt dat het vanuit klinisch oogpunt gewenst is (nieuwe) behandelingen op termijn/periodiek te evalueren op basis van gegevens uit de klinische praktijk. Ook voor de vraag of een behandeling nog tot het verzekerde pakket behoort zijn deze gegevens relevant. De pakketbeheerfunctie van het CVZ brengt namelijk met zich mee dat het CVZ het pakket cyclisch/systematisch doorlicht, hetgeen onder meer betekent dat het eerder beoordeelde interventies na verloop van tijd opnieuw toetst aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Verder acht het CVZ in dit kader van belang dat het baseren van een positieve pakketbeoordeling op gegevens uit modelstudies een nieuwe, nog niet eerder gekozen benadering is. Om te kunnen toetsen of een dergelijke benadering stand kan houden of eventueel navolging kan vinden, is het wenselijk op termijn gegevens te verkrijgen uit de klinische praktijk.

Periodiek evalueren

Kosteneffectiviteits analyse

Hoewel een kosteneffectiviteitsanalyse strikt genomen niet vereist is voor het doen van een uitspraak over 'de stand van de wetenschap en praktijk', vindt het CVZ het vanuit het oogpunt van pakketbeheer wel gewenst dat dergelijke analyses beschikbaar komen. Een economische evaluatie maakt inzichtelijk of, en zo ja in welke mate, de investeringen en *meerkosten van de behandeling*, zich vertalen in gezondheidswinst op termijn, in vergelijking met geavanceerde fotonentherapie. Mocht blijken dat protonentherapie voor bepaalde indicaties niet kosteneffectief is, dan zou dit kunnen betekenen dat het CVZ ertoe overgaat een uitstroomadvies aan de minister van VWS voor te bereiden.

Meerkosten wegen ten opzichte van gezondheidswinst

3.b.4. Modelstudies niet voor handen resp. niet toereikend voor beoordeling

Wanneer klinisch onderzoek nodig

Het CVZ wijst erop dat er ook indicaties zijn waarvoor de genoemde planningsstudies ontbreken of minder betrouwbaar zijn, bijvoorbeeld omdat er geen goede dosis-volume-effect relatiegegevens of NTCP modellen zijn. In die gevallen zal eerst meer onderzoek moeten plaatsvinden voordat protonentherapie algemeen toegepast kan worden en alvorens het CVZ tot een positieve pakketbeoordeling kan komen. Welke methodologie voor het gewenste onderzoek gekozen wordt hangt dan mede

**Methodologie
afhankelijk van
behandelingsdoel**

af van het beoogde doel van de therapie. In geval van dosisescalatie met als doel een hoger percentage curatie en daarmee patiënt-overleving te bereiken, is gecontroleerd onderzoek aangewezen. Immers, de effectiviteit van de behandeling is het doel van onderzoek. Gerandomiseerde studies geven hierbij de hoogste mate van zekerheid over de (meer)waarde van de nieuwe behandeling. Als daarentegen het doel van toepassing van protonentherapie het reduceren van (late) neveneffecten is, ligt het niet voor de hand dit d.m.v. RCT's te willen aantonen. Deze neveneffecten zijn in de regel zeldzaam en doen zich in veel gevallen tot (vele) jaren na de behandeling voor (bijvoorbeeld cardiotoxiciteit, secundaire tumoren). RCT's zijn te klein en hebben een te korte follow-up om verschil in bijwerkingen te kunnen detecteren. Reductie van bijwerkingen kan dan beter aangetoond worden door middel van registratiedatabases en observationele studies⁴⁴. Om bruikbare data te verkrijgen dient de therapie dan wel op voldoende ruime schaal te worden toegepast.

Nieuwe indicaties

3.b.5. Protonentherapie als nieuwe behandeling

Het vorenstaande heeft betrekking op indicaties waarvoor protonentherapie als nieuwe techniek geldt. Het is denkbaar dat protonentherapie op den duur ook ingezet zal worden bij indicaties die nu bijvoorbeeld met chirurgie of chemotherapie worden behandeld. In dat geval geldt de protonentherapie als nieuwe behandeling. Het ligt dan in de rede dat voor een pakketbeoordeling klinische gegevens beschikbaar komen. Wat voor soort studies die gegevens moeten genereren hangt af van het met de behandeling beoogde doel. Hetgeen in paragraaf 3.b.4. is opgemerkt gaat ook in dat geval op. Korte-halve verwijzen we naar die paragraaf.

**Vereiste gegevens
voor beoordeling**

3.b.6. Vereiste gegevens voor daadwerkelijke beoordeling

Bovenstaande leidt er toe dat het CVZ per indicatie zal nagaan hoe de behandeling protonentherapie zich verhoudt tot 'stand van de wetenschap en praktijk'. Voor die beoordeling heeft het CVZ *ten minste* de volgende gegevens nodig:

- een systematische literatuurreview per indicatie, waarin is samengevat welke klinische studies er verricht zijn/gaande zijn, welke relevante gegevens aanwezig zijn en welke nog ontbreken;
- 'in silico' model planningsstudies die per indicatie de toepassing van protonentherapie vergelijken met (optimale) fotonentherapie en waaruit voorspeld kan worden wat de effecten zijn van protonentherapie in vergelijking met andere therapie;
- betrouwbare gegevens over de dosis-volume-effectrelatie per indicatie, waaruit de Normal Tissue Complication Probability (NTCP) kan worden berekend (NTCP modellen);
- een schatting van te verwachten klinisch relevante

voordelen/effecten, afgeleid uit de combinatie van 'in silico' model planningsstudies en NTCP modellen.

Verder is gewenst:

- een onderzoeksprotocol voor registratie van klinische data waarmee de berekende uitkomsten bevestigd kunnen worden en waarmee een kosteneffectiviteitsanalyse kan worden uitgevoerd.

Beoordeling samen met experts

De beoordeling van de gegevens zal het CVZ in samenspraak doen met de professionals en met in achtneming van de internationale literatuur. Op basis daarvan kan het CVZ vervolgens bepalen of de beschikbare gegevens volstaan voor een positief oordeel, of dat er aanvullende klinische studies nodig zijn voordat positief geoordeeld kan worden over het criterium stand van de wetenschap en praktijk. In het volgende hoofdstuk gaat het CVZ in op de wijze waarop het de professionals bij zijn besluitvorming zal betrekken.

4. Begeleide introductie van protontherapie

Begeleide introductie

De benadering die het CVZ voorstaat vergt dat het voortdurend goed zicht heeft op de voortgang van onderzoek, nationaal en internationaal, en dat het steeds, in samenspraak met de professionals, het oordeel over stand van de wetenschap en praktijk kan actualiseren. De voorgestane benadering vergt ook dat geborgd wordt dat de vereiste dataregistratie ook daadwerkelijk plaatsvindt. Daartoe zal, in overleg met de betrokkenen, moeten worden nagegaan welke opties daarvoor bestaan. Is het bijvoorbeeld mogelijk om de vereiste dataregistratie als voorwaarde te verbinden aan de WBMV-vergunning^m?

Hoge investeringskosten

Een ander aspect dat bij dit onderwerp speelt is de hoge investeringskosten die gemoeid zijn met de introductie van protontherapie in Nederland, terwijl voor bepaalde indicaties mogelijk pas op termijn – als vastgesteld is dat de zorg bij de betreffende indicatie zorg is conform ‘de stand van de wetenschap en praktijk’ - vergoeding van de behandeling uit de basisverzekering aan de orde kan zijn. De Zvw kent het begrip tijdelijke financiering niet: een interventie maakt óf wel óf geen deel uit van het verzekerde pakket. Dit in tegenstelling tot andere Europese landen waar de mogelijkheid bestaat om interventies waarover onzekerheid bestaat te vergoeden op voorwaarde dat er data worden verzameld die mettertijd een definitief oordeel mogelijk maken (o.a. NICE in Engeland, HAS in Frankrijk). De situatie in Nederland zou er mogelijk toe kunnen leiden dat als gevolg van de hoge initiële kosten en het niet aanwezig zijn van een (tijdelijke) financiering van de zorg het beschikbaar komen van een potentieel superieure behandeling wordt belemmerd. Het CVZ vindt dit een punt van aandacht en meent dat het - bij voorkeur met tussenkomst van de Zorginnovatiewijzer – wenselijk is om na te gaan of het mogelijk is een tijdelijke, toegesneden financieringstitel te realiseren voor die indicaties, waarvoor protontherapie (voorlopig) nog niet tot het verzekerde pakket behoort.

(Tijdelijke) financiering

Verder merkt het CVZ nog op dat in zijn algemeenheid geldt dat de systematiek van de Zvw, die zoals gezegd niet de mogelijkheid van tijdelijke financiering kent, en ook de systematiek van bekostiging van zorg niet altijd bevorderen dat zorginnovaties vlot kunnen worden ingevoerd. Mede om die reden is de eerder genoemde Zorginnovatiewijzer in het leven geroepen. De Zorginnovatiewijzer, die officieel in het tweede kwartaal van 2009 van start gaat, is een samenwerkingsverband van NZa, ZonMw en CVZ met – kort gezegd – als doel om via voorlichting en signalering de mogelijkheden voor toelating van zorginnovaties tot het

Zorginnovatiewijzer

^m Voor het uitvoeren van radiotherapie, waaronder protontherapie, is op grond van de WBMV een vergunning van de minister van VWS vereist.

verzekerde pakket te vergemakkelijken. Ook het signaleren van hiaten in genoemde systemen die belemmerend kunnen werken voor het beschikbaar komen van zorginnovaties en het doen van voorstellen aan de minister van VWS om die hiaten weg te nemen, behoort tot het takenpakket van de Zorginnovatiewijzer.

Regiecommissie

De genoemde punten laten zien dat de introductie in Nederland in wezen ‘begeleid’ zou moeten plaatsvinden met behulp van de direct bij dit onderwerp betrokkenen. Het CVZ stelt daarom voor een regiecommissie in te stellen die het CVZ op een aantal punten van advies zal dienen en zich tevens buigt over een aantal samenhangende kwesties. Het gaat om het volgende:

- Beoordelen van de per indicatieⁿ door de medische wetenschap aangeleverde gegevens en adviseren over de vraag of deze voldoende zijn voor een oordeel over de stand van de wetenschap en praktijk (in positieve of negatieve zin);
- Adviseren over de vraag welke gegevens aanvullend nodig zijn en in welk tijdsbestek die moeten worden aangeleverd;
- Beoordelen van de aanvullend verzamelde gegevens (in bewerkte vorm) en adviseren over de daaraan te verbinden conclusies met betrekking tot de stand van de wetenschap en praktijk;
- Nagaan op welke wijze geborgd is/wordt dat de vereiste dataregistratie plaatsvindt en, zonodig, voorstellen doen of actie ondernemen om de borging ook daadwerkelijk te realiseren;
- Doorspelen van informatie aan de Zorginnovatiewijzer die relevant is voor de vraag welke (financiële) belemmeringen er zijn voor het beschikbaar komen van protonentherapie en eventueel aandragen van mogelijke oplossingen;
- Stimuleren dat conclusies die getrokken worden op basis van de vrijkomende wetenschappelijke gegevens over de behandeling met protonentherapie in richtlijnen worden vastgelegd.

Samenstelling regiecommissie

Een dergelijke regiecommissie bestaat in ieder geval uit afgevaardigden van de medische wetenschap en de medische praktijk en de Gezondheidsraad. Het CVZ zal het initiatief nemen voor het in het leven roepen van deze regiecommissie.

ⁿ Omdat we de beoordeling op consistente wijze en met gebruikmaking van het signaleringsrapport van de Gezondheidsraad, dat binnenkort wordt uitgebracht, willen doen, gaat het om de beoordeling van *alle* indicaties, waaronder ook de indicaties waarvoor protonentherapie al wordt toegepast.

5. Inhoudelijke consultatie

- Discussiemiddag** Op 10 oktober 2008 heeft het CVZ een discussiemiddag georganiseerd over het onderwerp protonentherapie. Aan de hand van een eerste conceptrapport is toen met inhoudelijk deskundigen en belanghebbenden van gedachten gewisseld over de wijze waarop pakketbeoordeling van protonentherapie zou kunnen plaatsvinden. Mede op basis van de gevoerde discussie is een aangepast conceptrapport opgesteld dat begin februari 2009 voor inhoudelijke consultatie is toegezonden aan de deelnemers van de discussiemiddag. De ontvangen reacties zijn, voor zover relevant, verwerkt in het rapport. Hierna geven wij de reacties weer en geven we aan in hoeverre deze tot wijziging van het conceptstuk hebben geleid.
- Schriftelijke consultatie**
- Erasmus MC** Prof. dr. P.C. Levendag, hoofd Afdeling Radiotherapie van het Erasmus MC, laat weten zich te kunnen vinden in de in het conceptrapport weergegeven benadering.
- ZN** Ook Zorgverzekeraars Nederland reageert positief op de lijn die in het conceptrapport is uitgezet.
- Ver. KNO en werkgroep hoofd-halstumoren** Prof. dr. C.R. Leemans, voorzitter van de Nederlandse vereniging voor Keel-neus-oorheelkunde en heekunde van het Hoofd-halsgebied en voorzitter van de Nederlandse werkgroep hoofd-halstumoren, geeft in zijn reactie op het conceptrapport aan het volledig eens te zijn met de strekking en voorgestelde methodiek. Hij vraagt nog wel om een aparte vermelding van patiënten met hoofd-halstumoren, voor wie protonentherapie een duidelijke verbetering zou kunnen inhouden wat betreft (ernstige) bijwerkingen. Naar onze mening is reeds voorzien in gevraagde aparte vermelding. In de voorlaatste alinea van paragraaf 2.d. staat een opsomming van aandoeningen waarvoor geldt dat protonentherapie (mogelijk) relevante voordelen kan bieden. Hoofdhals-kanker staat ook in die opsomming.
- NVRO** Het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) heeft een aantal kanttekeningen geplaatst bij het conceptstuk. Allereerst geeft het aan dat het concept de suggestie zou kunnen wekken dat de manier waarop mensen nu bestraald worden inferieur is. Wij wijzen erop dat in paragraaf 2.a. een passage is gewijd aan de aanzienlijke vooruitgang die in de afgelopen jaren is geboekt op het gebied van conventionele RT. Daaraan is toegevoegd dat verdere winst wellicht nog geboekt zou kunnen worden door middel van toepassing van een andere techniek, namelijk bestraling d.m.v. protonen. Dit is een voorzichtige formulering, waarmee de conventionele RT – naar ons idee – niet in diskrediet wordt gebracht. Om het belang van de vooruitgang in de conventionele RT te benadrukken hebben wij aan de betreffende passage nog wel toegevoegd dat de

genoemde techniekverbeteringen in de conventionele RT in Nederland ook al breed zijn ingevoerd in de dagelijkse praktijk. Ook maken wij nu in deze passage melding van brachytherapie. Het bestuur van de NvRO wees er namelijk op dat die therapie, die ook de mogelijkheid biedt om een hoge tumordosis te bereiken en tegelijk de omgeving zo goed mogelijk te sparen, niet wordt genoemd. Verder pleit het bestuur van de NvRO voor een zo volledig mogelijk wetenschappelijk onderzoek zowel naar de tumorcontrole als naar de geclaimde vermindering van bijwerkingen en naar de geschatte gebruiksbehoefte. Ook het CVZ vindt het van belang dat op basis van modelstudies berekende effecten ook in de praktijk worden getoetst. Paragraaf 3.b.3 van het rapport heeft daar betrekking op. Tot slot vraagt het bestuur van de NvRO aandacht voor het feit dat de radiotherapie qua voorzieningen en personeel een sterke groei moet doormaken om de aantallen te verwachten patiënten zo goed mogelijk te behandelen. Deze benodigde groei mag – aldus de NvRO – niet gehinderd worden door de grote uitgaven die gemoeid zullen zijn met de investeringen voor het opzetten van faciliteiten voor protonentherapie. Wij menen dat dit niet zozeer een punt is dat het CVZ regardeert, maar dat het vooral een punt van aandacht is voor de betrokken beroepsgroepen.

NFK

De Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisatie (NFK) complimenteert het CVZ met het heldere en genuanceerde conceptrapport. Vervolgens geeft zij aan dat het standpunt dat de federatie (inclusief de lidorganisaties) heeft over de mogelijke introductie van protonentherapie in Nederland wordt ingegeven door uiteenlopende overwegingen. In het kort houdt het standpunt in dat protonentherapie in potentie veel goeds kan brengen voor bepaalde groepen kankerpatiënten, maar dat het vanwege de hoge investeringskosten van belang is om vast te stellen voor wie protonentherapie daadwerkelijk meerwaarde zal hebben boven andere vormen van behandeling en dat ook rekening gehouden moet worden met andere belangrijke ontwikkelingen die ook veelbelovend en kostbaar zijn. Vervolgens plaatst de NFK bij een paar passages uit het conceptrapport een opmerking. Bij paragraaf 2.g., waarin een weergave is opgenomen van de discussie in de literatuur over de vraag of modelstudies voldoende houvast bieden om over te gaan tot de keus voor protonentherapie of dat data van (gecontroleerde) studies moeten worden afgewacht, geeft NFK aan dat relevante uitkomstmaten voor het bepalen van de meerwaarde van protonentherapie vooral een betere kwaliteit van leven en een groter vermogen om als volwaardig lid van de maatschappij te functioneren zullen zijn en niet zozeer patiëntoverleving. Deze opmerking is terecht. Wij hebben de tekst op dit punt echter niet aangepast, omdat het hier – zoals gezegd – om een weergave van in de literatuur genoemde argumenten pro en contra. Verder geeft NFK met betrekking

tot paragraaf 2.e. aan dat bij de schatting van het aantal patiënten waarvoor protonetherapie een meerwaarde kan hebben ook potentiële nieuwe indicaties betrokken zouden moeten worden (zoals bijvoorbeeld lymfklierkanker bij jongeren). We merken hierbij op dat deze gegevens nu nog niet voor handen zijn. Voor de in paragraaf 2.e. gegeven schatting voor de Nederlandse situatie zijn wij uitgegaan van de meest recent gepubliceerde gegevens. Dit betreft een studie van een Zweedse onderzoeksgroep. Hieraan voegen wij nog toe dat het niet de bedoeling is van het CVZ een exacte schatting te geven. De vermelde informatie is alleen bedoeld om een indruk te geven van de mogelijke omvang van de groep patiënten die in aanmerking zou kunnen komen voor protonetherapie. Bij paragraaf 2.b. merkt NKF op dat bij stralingsgeïnduceerde schade slechts melding gemaakt wordt van huidreacties en pneumonitis, terwijl de schade aan bot, slijmvlies, zenuwweefsel en geslachtsorganen door patiënten vaak als nog ernstiger wordt ervaren. Wij hebben in paragraaf 2.b. geen uitputtende opsomming willen geven, maar een paar voorbeelden willen noemen. Wij hebben, gezien deze opmerking van NKF, besloten om een paar voorbeelden aan paragraaf 2.b. toe te voegen. Bij paragraaf 2.a. merkt NKF op dat twee nieuwe ontwikkelingen in de fotonen radiotherapie (RapidArc-techniek en 4D-confocal Radiotherapie) die ook gepaard gaan met minder stralings schade, niet in het conceptrapport worden genoemd. Wij merken op dat het rapport ook op dit onderdeel geen uitputtende opsomming bevat. Het CVZ ziet protonetherapie als één van de behandelmogelijkheden in het totale arsenaal van behandelmogelijkheden. Kern van het rapport is om aan te geven op welke wijze het CVZ zal beoordelen hoe protonetherapie zich verhoudt tot het verzekerde basispakket. Bij die beoordeling wordt ook rekening gehouden met andere relevante ontwikkelingen. Tot slot merkt NKF op het noodzakelijk te vinden dat alle patiënten die met protonetherapie worden behandeld geregistreerd en gevolgd worden, waardoor voor alle relevante indicaties evidence opgebouwd wordt over de waarde van protonetherapie ten opzicht van andere behandelmogelijkheden. Hiermee onderschrijft NKF het in paragraaf 3.b.3. opgenomen pleidooi voor dataregistratie.

UMCG en NKI/AVL

Prof. dr. J.A. Langendijk, hoofd Afdeling Radiotherapie van het UMCG, en Prof. dr. M. Verheij, hoofd Afdeling Radiotherapie van het NKI/AVL, hebben een gezamenlijke reactie gegeven. Zij doen daarin een aantal suggesties van technische resp. tekstuele aard. Deze suggesties hebben wij in het rapport verwerkt. Verder laten zij weten verheugd te zijn dat het CVZ kiest voor de in het rapport beschreven toetsingsmethode. Wel geven zij in reactie op hoofdstuk 4 van het conceptrapport aan dat de bouw van protonenklinieken in Nederland pas kan starten als de garantie wordt gegeven dat protonetherapie

ook daadwerkelijk vergoed gaat worden. Zolang er nu geen harde garantie komt dat de therapie voor minimaal 4000 patiënten vergoed gaat worden, zullen er - zo geven Langendijk en Verheij aan - geen investeerders gevonden worden en zal protonetherapie in Nederland niet van de grond komen. Wij merken hierbij op dat het CVZ de gevraagde garantie op dit moment niet kan geven. Zoals eerder gezegd, kan alleen zorg die voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' deel uitmaken van het verzekerde basispakket. Voor protonetherapie moet nog per indicatie de vraag of daaraan wordt voldaan, worden beantwoord. In het onderhavige rapport geeft het CVZ aan welke benaderingswijze het CVZ daarvoor kiest. Wij voegen hieraan toe dat voor een aantal indicaties de simulatiestudies al beschikbaar of in een vergevorderd stadium zijn, zodat - als deze door de zorgaanbieders worden aangeleverd - het CVZ mogelijk vrij snel met behulp van de genoemde regiecommissie een oordeel kan geven over de vraag of er sprake is van te verzekeren zorg. Verder merkt het CVZ nog op dat, zoals aangegeven in hoofdstuk 4, de regelgeving niet de mogelijkheid biedt om vooruitlopend op een beoordeling bekostiging vanuit de basisverzekering te laten plaatsvinden. Omdat het CVZ inziet dat de hoge initiële kosten mogelijk een belemmering kunnen vormen voor het beschikbaar komen in Nederland van een voor sommige indicaties potentieel superieure behandeling, geeft het CVZ in genoemd hoofdstuk aan dat dit een punt van aandacht is voor de Zorginnovatiewijzer.

College voor zorgverzekeringen

Voorzitter Raad van Bestuur

dr. P.C. Hermans

Bijlage 1: Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

6. Literatuurlijst

¹ Pijls-Johannesma M, Ruyscher D de, Dekker A, Lambin Ph. Protonen en ionen in de behandeling van kanker; systematisch literatuuroverzicht. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2006; 150; 2435-41.

² Langendijk H. Indicaties voor behandeling met protonen. Presentatie Overleg CVZ, 14 maart 2008.

³ Greco C, Wolden S. Current status of radiotherapy with proton and light ion beams. *Cancer.* 2007 Apr 1;109(7):1227-38.

⁴ Pijls-Johannesma MCG, De Ruyscher DKM, Dekker ALAJ, Lambin Ph. Less radiation of healthy tissues with treatment of protons and ions. Reduction of adverse events like the development of radiation induced cancer. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2007;4:219-26.

⁵ Carver J. R., Shapiro C. L., Jacobs A. Ng, L., Schwartz C., Virgo K. S., et al., and for the ASCO Cancer Survivorship Expert Panel. American Society of Clinical Oncology Clinical Evidence Review on the Ongoing Care of Adult Cancer Survivors: Cardiac and Pulmonary Late Effects. *JCO* 2007 25: 3991-4008.

⁶ Gold DG, Neglia JP, Dusenbery KE. Second neoplasms after megavoltage radiation for pediatric tumors. *Cancer.* 2003 May 15;97(10):2588-96.

⁷ Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, van den Bos C, van der Pal HJ, Heinen RC, Jaspers MW, Koning CC, Oldenburger F, Langeveld NE, Hart AA, Bakker PJ, Caron HN, van Leeuwen FE. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA.* 2007 Jun 27;297(24):2705-15.

⁸ Semenenko VA, Li XA. Lyman-Kutcher-Burman NTCP model parameters for radiation pneumonitis and xerostomia based on combined analysis of published clinical data. *Phys Med Biol.* 2008 Feb 7;53(3):737-55. Epub 2008 Jan 14.

⁹ Urie MM, Goitein M. Variable versus fixed modulation of proton beams for treatments in the cranium. *Med Phys* 1989;16:593-601.

¹⁰ Verhey LJ, Smith V, Serago CF. Comparison of radiosurgery treatment modalities based on physical dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:497-505.

¹¹ Fuss M, Hug EB, Schaefer RA, Nevinny-Stickel M, Miller DW, Slater JM, et al. Proton radiation therapy (PRT) for pediatric optic pathway gliomas: comparison with 3D planned conventional photons and a standard photon technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1117-26.

¹² Fuss M, Poljanc K, Miller DW, Archambeau JO, Slater JM, Slater JD, et al. Normal tissue complication probability (NTCP) calculations as a means to compare proton and photon plans and evaluation of clinical appropriateness of calculated values. *Int J Cancer* 2000;90:351-8.

¹³ Cozzi L, Fogliata A, Lomax A, Bolsi A. A treatment planning comparison of 3D conformal therapy, intensity modulated photon therapy and proton therapy for treatment of advanced head and neck tumours. *Radiother Oncol.* 2001 Dec;61(3):287-97.

¹⁴ Johansson J, Blomquist E, Montelius A, Isacson U, Glimelius B. Potential outcomes of modalities and techniques in radiotherapy for patients with hypopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol.* 2004 Aug;72(2):129-38.

¹⁵ Lee CH, Tait D, Nahum AE, Webb S. Comparison of proton therapy and conformal X-ray therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Br J Radiol.* 1999 Nov;72(863):1078-84.

¹⁶ Chang JY, Zhang X, Wang X, Kang Y, Riley B, Bilton S, et al. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-

modulated radiation therapy in Stage I or Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):1087-96. Epub 2006 May 6.

¹⁷ Lee M, Wynne C, Webb S, Nahum AE, Dearnaley D. A comparison of proton and megavoltage X-ray treatment planning for prostate cancer. *Radiother Oncol*. 1994 Dec;33(3):239-53..

¹⁸ Isacsson U, Lennernäs B, Grusell E, Jung B, Montelius A, Glimelius B. Comparative treatment planning between proton and x-ray therapy in esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 May 1;41(2):441-50.

¹⁹ Johansson J, Isacsson U, Lindman H, Montelius A, Glimelius B. Node-positive left-sided breast cancer patients after breast-conserving surgery: potential outcomes of radiotherapy modalities and techniques. *Radiother Oncol*. 2002 Nov 65(2):89-98.

²⁰ Kozak KR, Katz A, Adams J, Crowley EM, Nyamwanda JA, Feng JK, et al. Dosimetric comparison of proton and photon three-dimensional, conformal, external beam accelerated partial breast irradiation techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Aug 1;65(5):1572-8.

²¹ Brief aan CVZ. Pijls-Johannesma M, Ruyscher D de, Lambin Ph. Betreft: Informatie betreffende Hadrontherapie. 30 mei 2007.

²² NVRO, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie. Groei met Kwaliteit in de Radiotherapie Een vooruitblik tot 2015. Utrecht, 2007.

²³ Glimelius B, Ask A, Bjelkengren G, Björk-Eriksson T, Blomquist E, Johansson B, et al. Number of patients potentially eligible for proton therapy. *Acta Oncol*. 2005;44(8):836-49.

²⁴ Krenqli M, Orecchia R. Medical aspects of the National centre for oncological hadrontherapy (CNAO – Centro Nazionale Adroterapia Oncologica) in Italy. *Radiother Oncol* 2004;73:21–8.

²⁵ Baron MH, Pommier P, Favrel V, Truc G, Balosso J, Rochat J. A “one-day survey”: As a reliable estimation of the potential recruitment for proton- and carbon-ion therapy i France. *Radiother Oncol* 2004;73:15–7.

²⁶ Mayer R, Mock U, Ja“ger R, et al. Epidemiological aspects of hadron therapy: a prospective nationwide study of the Austrian project MedAustron and the Austrian Society of Radiooncology (OEGRO). *Radiother Oncol* 2004;73:24–8.

²⁷ Suit HD. Protons to replace photons in external beam radiation therapy? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003 Feb;15(1):S29-31.

²⁸ Goitein M, Jermann M. The relative costs of proton and X-ray radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003 Feb;15(1):S37-50.

²⁹ Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jönsson B, Glimelius B. Cost-effectiveness of proton radiation in the treatment of childhood medulloblastoma. *Cancer*. 2005 Feb 15;103(4):793-801.

³⁰ Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Isacsson U, Jönsson B, Glimelius B. Economic evaluation of proton radiation therapy in the treatment of breast cancer. *Radiother Oncol*. 2005 May;75(2):179-85.

³¹ Björk-Eriksson T, Glimelius B. The potential of proton beam radiation therapy in breast cancer. *Acta Oncol*. 2005;44(8):884-9. Review.

³² Johansson B, Ridderheim M, Glimelius B. The potential of proton beam radiation therapy in prostate cancer, other urological cancers and gynaecological cancers. *Acta Oncol*. 2005;44(8):890-5.

-
- ³³ Kanski A, Speier W, Hanlon A, Beck JR, Pollack A. Is proton beam therapy cost effective in the treatment of adenocarcinoma of the prostate? *J Clin Oncol*. 2007 Aug 20;25(24):3603-8.
- ³⁴ Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, et al: Proton therapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta Oncol* 44:850-61, 2005.
- ³⁵ Suit H, Kooy H, Trofimov A, Farr J, Munzenrider J, DeLaney T, Loeffler J, Clasié B, Safai S, Paganetti H. Should positive phase III clinical trial data be required before proton beam therapy is more widely adopted? No. *Radiother Oncol* 2008 Feb;86(2):148-53. Epub 2008 Jan 30.
- ³⁶ Bentzen SM. Randomized controlled trials in health technology assessment: overkill or overdue? *Radiother Oncol*. 2008 Feb;86(2):142-7. Epub 2008 Jan 30.
- ³⁷ Goitein M, Cox JD. Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy? *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26(2):175-6.
- ³⁸ Glimelius B, Montelius A. *Radiother Oncol*. Proton beam therapy - do we need the randomised trials and can we do them? 2007 May;83(2):105-9. Epub 2007 May 11.
- ³⁹ Tepper JE. Protons and Parachutes. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2436-7. Epub 2008 Apr 28.
- ⁴⁰ Glatstein E, Glick J, Kaiser L, Hahn SM. Should Randomized Clinical Trials Be Required for Proton Radiotherapy? An Alternative View. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2438-9. Epub 2008 Apr 28.
- ⁴¹ Editorial. Introducing new treatments and technologies into the clinic. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2425. Epub 2008 Apr 28.
- ⁴² Lewis BE. On equipoise and emerging technologies. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2590.
- ⁴³ Macbeth FR, Williams MV. Proton therapy should be tested in randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2590-1.
- ⁴⁴ Offringa M, Assendelft W, Scholten R. Inleiding in evidence-based medicine. *Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal*. Tweede, herziene druk. Bohn Stafleu van Loghum. Houten/Antwerpen 2003.