



Addendum - Standpunt Protonentherapie: Model-based indicaties Hoofd-halstumoren

| 11 juni 2026

Inhoudsopgave

	Inleiding	3
1.1	Hoofd-halstumoren: een model-based indicatie	3
2	Beschrijving studies	4
2.1	Inleiding	4
2.2	Kenmerken en resultaten klinische studies	4
2.3	Bespreking	4
2.4	Conclusie	5

Inleiding

De rechtsvoorganger van Zorginstituut Nederland (hierna: het Zorginstituut) heeft in 2011 geconcludeerd dat protontherapie bij het indicatiegebied hoofd-halstumoren tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet behoort¹. De claim was dat protontherapie ten opzichte van conventionele bestralingstechnieken met fotonen minder radiatieschade tot gevolg heeft. Radiatieschade is schade aan omringende gezonde weefsels door de bestraling.

Bij de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk van protontherapie heeft het Zorginstituut de aanname gedaan dat de tumorcontrole en overleving van patiënten met hoofd-halstumoren, behandeld met protontherapie gelijkwaardig is aan die van patiënten behandeld met fotontherapie. In het kader van cyclisch pakketbeheer² heeft het Zorginstituut bij de beoordeling destijds aangegeven dat het wenselijk is om gegevens te verkrijgen uit de klinische praktijk om deze aanname op termijn te toetsen.

Recent zijn twee gerandomiseerde studies (RCT's) gepubliceerd die tumorcontrole en overleving van patiënten met genoemde indicatie behandeld met protontherapie vergeleken met patiënten behandeld met fotontherapie. Deze klinische studies zijn ondersteunend aan en lijken deze aanname te bevestigen. In dit addendum beschrijven we deze studies en beargumenteren dat we geen aanleiding zien om de model-based aanpak van het eerdere standpunt te herzien.

1.1 Hoofd-halstumoren: een model-based indicatie

Een patiënt komt alleen in aanmerking voor protontherapie als het verschil in de dosis op gezonde weefsels tussen protonen en fotonen groot genoeg is, en tot klinisch relevante afname in radiatieschade geeft. Dit is op basis van (consensus van de beroepsgroep). De arts vergelijkt dan de twee soorten straling (protonen en fotonen) met elkaar voor de individuele patiënt. Dit heet een planningsvergelijking. In een planningsvergelijking wordt het verschil in het risico op late radiatieschade berekend. Met deze zogeheten 'model-based' indicatie wordt op basis van Normal Tissue Complication Probability (NTCP) modellen berekend of de kans op radiatieschade klinisch relevant kleiner is met protontherapie vergeleken met fotontherapie. Alleen dan komt de patiënt in aanmerking voor protontherapie.

Voor hoofd-halstumoren is vastgesteld dat protontherapie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als model-based indicatie. Dat wil zeggen dat het Zorginstituut heeft beoordeeld of NTCP modellen van voldoende kwaliteit zijn om betrouwbaar de kans op radiatieschade te kunnen voorspellen en of protontherapie van meerwaarde is vergeleken met fotonen. Hierbij is aangenomen dat bij gebruik van dezelfde effectieve stralingsdosis er gelijke effecten op tumorcontrole en overleving optreden bij protontherapie en fotontherapie.

¹ [Standpunt Protontherapie: Indicaties voor protontherapie \(deel 2\) - Model-based indicaties: Hoofd-halstumoren, Mammacarcinoom, Longcarcinoom en Prostaatacarcinoom | Zorginstituut Nederland](#)

² In het rapport *Pakketbeheer in de praktijk 4: pakketbeheer als solide basis voor zorg* beschrijven we cyclisch pakketbeheer als het volgen, leren en verbeteren van de zorg in de praktijk met eventueel een (nieuwe) toets. Zie ook [Pakketbeheer+in+de+Praktijk+4.pdf](#), p. 4

2 Beschrijving studies

2.1 Inleiding

In dit hoofdstuk beschrijven we kort de twee recent gepubliceerde RCTs. Deze bevestigen dat de tumorcontrole en overleving van patiënten met hoofd-halstumoren behandeld met protonentherapie niet slechter zijn dan die van patiënten behandeld met fotonentherapie. De RCTs geven geen informatie over de meerwaarde van protonentherapie t.o.v. fotonentherapie met betrekking tot de incidentie van radiatieschade. De follow-up duur in beide studies is daarvoor te kort. Hieronder gaan we daarom alleen in op de onderzoeksresultaten met betrekking tot de tumorcontrole en overleving.

2.2 Kenmerken en resultaten klinische studies

Frank et al. 2025 onderzochten de hypothese dat na behandeling met protonen de tumorcontrole en progressievrije overleving vergelijkbaar is met die van na de behandeling met fotonen (non-inferioriteitsstudie) bij mensen met hoofd-halstumoren. Algehele overleving werd ook in kaart gebracht.

In deze Amerikaanse studie werden 221 patiënten gerandomiseerd naar de protonen-groep (IMPT), 219 patiënten werden gerandomiseerd naar de fotonen- groep (IMRT). De studiepopulatie bestond overwegend (95%) uit P16-positieve patiënten. In hoofdhalstkanker is de P16 status sterk gerelateerd aan de aanwezigheid van het HPV-virus. Genoemd moet worden dat circa 23% van de patiënten overstapten naar de andere behandelgroep omdat de zorgverzekeraar protonentherapie niet vergoed. Vice versa vond ook zogeheten 'cross-over' van IMRT naar de IMPT-groep plaats omdat patiënten perse met protonentherapie behandeld wilden worden. Gevoeligheidsanalyses (PP-analyse) lieten zien dat deze cross-over geen invloed had op de resultaten van de studie. De mediane follow-up was 3,14 jaren. Na 3 jaar lijkt er een voordeel te ontstaan in overleving in de IMPT-groep, dat na 5 jaar resulteert in een statistisch significant voordeel in algehele overleving. De 5-jaarsoverleving in de IMPT-groep was 91%. In de IMRT-groep was dit 81% (HR 0,58 (95% BI 0,34–0,99); $p=0,045$). Lange termijn follow-up en aanvullende data zullen het mogelijke overlevingsvoordeel van protonentherapie moeten bevestigen.

In de Engelse *TORPEdO-studie van Thompson et al. 2026* werden de effecten onderzocht van protonentherapie vergeleken met fotonentherapie op o.a. tumorcontrole en overleving. Van alle patiënten die deelnamen aan de studie was 96% P16-positief. Er werden 136 patiënten gerandomiseerd naar de protonen-groep (IMPT) en 69 patiënten naar de fotonen-groep (IMRT). Na een mediane follow-up van 28,3 maanden werd er geen (statistisch significant) verschil waargenomen tussen beide behandelgroepen met betrekking tot de 24-maands locoregionale controle (94% voor IMPT versus 97% voor IMRT; $p=0,24$). Ook de algehele overleving na 24 maanden was met 95% vergelijkbaar in beiden groepen (HR: 1,6 (95% BI 0,4–5,9); $p=0,47$).

2.3 Bespreking

Beide studies vergeleken protonentherapie met intensiteit gemoduleerde radiotherapie met fotonen (IMRT) en zijn beiden fase 3 gerandomiseerde, multicenter, open-label studies. De studiepopulatie bestond in beide gevallen uit volwassen patiënten met locoregionaal gevorderde oropharynx carcinoom en waren fit genoeg om een combinatiebehandeling van (gelijktijdig) bestraling en chemotherapie te ondergaan (chemoradiatie).

Patiënten werden gerandomiseerd naar combinatiebehandeling met protonentherapie (IMPT-groep) of fotonentherapie (IMRT-groep). In beide studies was de stralingsdosis gelijk (70 Gy in 33 fracties). Ook in Nederland krijgen deze patiënten gelijktijdig bestraling (70 Gy in 33 fracties) en chemotherapie. De resultaten uit beide studies zijn voldoende van toepassing voor de Nederlandse setting. Beide RCTs bevestigen dat de tumorcontrole en overleving van patiënten met hoofd-halstumoren behandeld met protonentherapie niet slechter zijn dan die van patiënten behandeld met fotonentherapie. Deze bevestigen dat de tumorcontrole en overleving van patiënten met hoofd-halstumoren behandeld met protonentherapie niet slechter zijn dan die van

patiënten behandeld met fotonentherapie. Deze RCT's bevestigen onze eerdere aanname dat bij gelijke stralingsdosis protonentherapie niet inferieur is ten opzichte van fotonen wat betreft tumorcontrole en overleving.

Gegevens over radiatieschade in beide studies hadden nog onvoldoende follow-up tijd om een conclusie te kunnen trekken over de meerwaarde van protonentherapie in vergelijking met fotonentherapie in het verminderen van late radiatieschade. In beide studies bestond de studiepopulatie overwegend uit HPV-positieve patiënten. HPV-positieve patiënten hebben een aanzienlijk betere prognose dan HPV-negatieve tumoren. Dit heeft te maken met meerdere factoren. De klinische kenmerken van patiënten met een HPV-positieve hoofd-halskanker zijn anders dan die van patiënten met HPV-negatieve hoofd-halskanker. Zo zijn de patiënten met een HPV-positieve kanker doorgaans jonger, roken minder en drinken ze minder alcohol. HPV-negatieve hoofd-halskanker hebben vaker comorbiditeit ten gevolge van het vele roken en eventuele alcoholverslaving.^{3,4} Hierdoor is het te verwachten dat de algemene gezondheidsstatus van de HPV-positieve patiënt beter is. Daarbij komt dat HPV-positieve hoofd-halskanker aanzienlijk gevoeliger is voor radiotherapie dan HPV-negatieve kanker.⁵ Dit is mede een factor voor een gunstiger overlevingskans na de behandeling met chemoradiatie. Hoewel bekend is dat het bijwerkingenprofiel na circa 1 jaar voorspellend is voor het persisteren van radiatieschade op de lange termijn, is late radiatieschade juist bij een patiëntenpopulatie met een relatief gunstige prognose een essentieel aandachtspunt. Vroege analyses (met korte follow-up) geven onvoldoende inzicht om een beeld te krijgen van het definitieve (late) bijwerkingenprofiel bij patiënten met HPV-positieve hoofd-hals tumoren na behandeling met chemoradiatie. Voldoende lange follow-up is een vereiste.

2.4 Conclusie

Beide RCT's bevestigen onze eerdere aanname dat bij gelijke stralingsdosis protonentherapie niet inferieur is ten opzichte van fotonen wat betreft tumorcontrole en overleving. De recent gepubliceerde RCT's geven geen aanleiding om het eerdere standpunt over de model-based indicatie van hoofd-hals kanker te herzien. In het kader van cyclisch en risicogericht pakketbeheer zal het Zorginstituut bij nieuwe klinische gegevens over late toxiciteit opnieuw een inschatting maken of het standpunt met betrekking tot de model-based indicatie herzien dient te worden.

³ MR Posner, JH Lorch, O Goloubeva et al; *Annals of Oncology* 22: 1071–1077, 2011, doi:10.1093/annonc/mdr006

⁴ SV Porceddu, T Negrello; N Rawson et al; *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 68 (2024) 472–480, doi:10.1111/1754-9485.13643

⁵ AWM Lee, SY Tung, DTT Chua et al; *J Natl Cancer Inst*, 2010 Aug 4;102(15):1188-98. doi: 10.1093/jnci/djq258.