

Verheldering op addendum

In deze notitie verhelderen wij de aanleiding voor een addendum bij het standpunt over protonentherapie bij hoofd-hals tumoren uit 2011. Het blijkt dat dit vragen oproept in het veld die aanvullende toelichting vereisen.

Kernboodschap

Het standpunt uit 2011 over protonentherapie bij hoofd-halstumoren blijft ongewijzigd. Het Zorginstituut heeft naar aanleiding van twee recent gepubliceerde klinische studies^{1,2} beoordeeld of er reden is om dit standpunt te herzien. Dat is niet het geval.

Protonentherapie blijft passend voor patiënten die volgens de Nederlandse model-based selectie naar verwachting minder kans hebben op stralingsgerelateerde bijwerkingen dan bij fotonentherapie (de model-based indicatie).

De nieuwe studies bevestigen bovendien dat protonentherapie vergelijkbare uitkomsten laat zien als fotonentherapie over tumorcontrole en overleving. Daarmee blijft de uitgangspositie van het oorspronkelijke standpunt overeind. De mogelijke meerwaarde van protonentherapie wordt nog steeds gezien in het verminderen van bijwerkingen, niet in het verbeteren van overleving.

Waarom een addendum?

Het addendum is opgesteld omdat er nieuwe wetenschappelijke gegevens beschikbaar zijn gekomen. In het kader van cyclisch pakketbeheer beoordeelt het Zorginstituut regelmatig of bestaande standpunten nog aansluiten bij de meest recente inzichten.

Het addendum is nadrukkelijk geen nieuwe duiding of herbeoordeling van protonentherapie, maar een afweging of de nieuwe studies aanleiding geven om het standpunt uit 2011 te herzien. Dat blijkt niet het geval. De studies bevestigen de aanname die ook aan het oorspronkelijke standpunt ten grondslag lag: protonentherapie levert vergelijkbare resultaten op als fotonentherapie wat betreft tumorcontrole en overleving. Als die aanname niet had standgehouden, had dat aanleiding kunnen zijn om het standpunt opnieuw te bekijken. Omdat de nieuwe studies deze aanname juist bevestigen, blijft het standpunt ongewijzigd. Dit is beschreven in het addendum en toegevoegd aan het standpunt.

Rol van cyclisch pakketbeheer

Als pakketbeheerder stimuleert het Zorginstituut passende zorg door cyclisch pakketbeheer. Dit is breder dan alleen het toetsen of zorg voldoet aan de wettelijke criteria. Het gaat ook over passende inzet van vergoede zorg. De uitkomst van cyclisch pakketbeheer kan zijn een nieuwe beoordeling of een andere maatregel om risico's voor het basispakket te verminderen en passende zorg te bevorderen.

Vragen van partijen

Naar aanleiding van het addendum hebben verschillende partijen vragen gesteld. Deze zijn in essentie terug te brengen tot twee vragen:

1. Waarom geen beoordeling over toxiciteit?
2. Komt er een nieuwe beoordeling van de model-based indicatie?

¹ Frank SJ, Busse PM, Lee JJ, et al. Proton versus photon radiotherapy for patients with oropharyngeal cancer in the USA: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*. 2026;407(10524):174-184. doi:10.1016/S0140-6736(25)01962-2.

² Thomson DJ, Price JM, Tyler M, et al. Proton beam therapy for oropharyngeal cancer (TORPEdO): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2026;407(10535):1259-1275. doi:10.1016/S0140-6736(26)00314-4

Hieronder lichten wij deze punten toe.

Waarom geen beoordeling over toxiciteit?

De twee recente studies geven onvoldoende basis om het eerdere oordeel over vermindering van late toxiciteit te herzien. De onderzochte patiëntenpopulaties verschillen van de Nederlandse patiënten. Volgens de Nederlandse model-based selectie komen alleen patiënten voor protonentherapie in aanmerking als zij naar verwachting minder stralingsgerelateerde bijwerkingen zullen ondervinden dan bij fotonentherapie. In de twee recente studies worden patiënten niet volgens de model-based indicatie geselecteerd voor protonentherapie. Dit betekent dat, ook al zouden patiënten geen voordeel hebben van protonentherapie, dat patiënten in de studie toch met protonentherapie behandeld werden en niet met fotonentherapie. De resultaten uit de studies zijn daarom slechts beperkt bruikbaar voor een uitspraak over de meerwaarde van protonentherapie binnen de Nederlandse praktijk.

Hoewel in één van de studies in een subgroep analyse geen vermindering van bijwerkingen met protonentherapie werd gevonden, kent het Zorginstituut aan deze uitkomst weinig gewicht toe omdat subgroep analyses methodologisch minder geschikt zijn om harde conclusies of pakketbesluiten op te baseren. Subgroep analyses zijn vooral bedoeld om hypothesen te genereren en kennen methodologische beperkingen, zoals een kleinere onderzoekspopulatie, een grotere kans op toevalsbevindingen en een verminderde bescherming tegen vertekening door randomisatie. Daarom vormen zij geen stevige basis voor uitspraken over de inhoud van het basispakket.

De twee studies geven nog onvoldoende inzicht in de langetermijn- en zeer late bijwerkingen van protonentherapie, omdat de follow-upduur daarvoor te kort is. Voor een uitspraak is een langere follow-up duur noodzakelijk. Dit lichten we hieronder toe.

Toelichting

- De onderzochte patiënten waren grotendeels HPV-positief. Deze patiënten hebben een gunstige prognose en leven vaak nog tientallen jaren na behandeling. HPV-negatieve patiënten hebben een relatieve 5-jaarsoverleving van circa 35% en 50% na curatieve chemoradiatie. HPV-positieve patiënten in Nederland met vergelijkbare tumoren hebben een relatieve 5-jaarsoverleving van ongeveer 75% tot 85% na curatieve chemoradiatie. Bij patiënten zonder zware rookhistorie die curatieve chemoradiatie ondergaan, benadert dit percentage zelfs de 90%.³
- De mediane follow-up in de studies was slechts 3,1 jaar en 2,3 jaar. Dat is relatief kort voor het beoordelen van bijwerkingen bij patiënten met een gunstige overleving.
- Juist bij de groep HPV-positieve patiënten is inzicht in langdurige en zeer late bijwerkingen belangrijk, omdat dergelijke klachten pas jaren na de behandeling kunnen ontstaan.⁴
- Hoewel vroege bijwerkingen een aanwijzing kunnen geven voor latere problemen, vervangen zij geen daadwerkelijke langetermijngegevens.
- Voor een betrouwbare uitspraak over de mate waarin protonentherapie langdurige bijwerkingen vermindert, is daarom langere follow-up noodzakelijk.

Komt er een nieuwe beoordeling over de model-based indicatie?

Het Zorginstituut zal een (her)beoordeling overwegen als er nieuwe wetenschappelijke gegevens beschikbaar komen. Uiteraard zal dan gekeken worden naar de voor hoofdhalstumoren relevante bijwerkingen na chemoradiatie (droge mond en slikklachten). Echter zoals

³ Kanker van het hoofdhalsg gebied

⁴ Baudalet M, Van den Steen L, Tomassen P, et al. Very late xerostomia, dysphagia, and neck fibrosis after head and neck radiotherapy. *Head & Neck*. 2019; 41: 3594–3603. <https://doi.org/10.1002/hed.25880>

boven beschreven is juist ook inzicht nodig naar het definitieve bijwerkingenprofiel van HPV-positieve patiënten met relatief gunstige prognose. Daarom zijn gegevens uit studies met voldoende follow-up duur en gegevens van patiënten die voldoen aan de Nederlandse model-based indicatiestelling van belang. Bovendien loopt er in Denemarken nog een studie naar bijwerkingen en stralingsschade met een langere follow-up duur bij patiënten die model-based zijn geselecteerd voor de studie.



Zorginstituut Nederland

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

| 11 juni 2026

| Van goede zorg verzekerd |

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

Colofon

Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.

Inleiding

De rechtsvoorganger van Zorginstituut Nederland (hierna: het Zorginstituut) heeft in 2011 geconcludeerd dat protonentherapie bij het indicatiegebied hoofd-halstumoren tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet behoort¹. De claim was dat protonentherapie 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 protonentherapie heeft het Zorginstituut de aanname gedaan dat de tumorcontrole en overleving van patiënten met hoofd-halstumoren, behandeld met protonentherapie gelijkwaardig is aan die van patiënten behandeld met fotonentherapie. 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 protonentherapie vergeleken met patiënten behandeld met fotonentherapie. 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 protonentherapie 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 protonentherapie vergeleken met fotonentherapie. Alleen dan komt de patiënt in aanmerking voor protonentherapie.

Voor hoofd-halstumoren is vastgesteld dat protonentherapie 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 protonentherapie 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 protonentherapie en fotonentherapie.

¹ [Standpunt Protonentherapie: Indicaties voor protonentherapie \(deel 2\) - 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.³ 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.⁴ 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)

³ Frank SJ, Busse PM, Lee JJ, et al. Proton versus photon radiotherapy for patients with oropharyngeal cancer in the USA: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*. 2026;407(10524):174-184. doi:10.1016/S0140-6736(25)01962-2.

⁴Thomson DJ, Price JM, Tyler M, et al. Proton beam therapy for oropharyngeal cancer (TORPEDO): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2026 Mar 28;407(10535):1259-1275. doi: 10.1016/S0140-6736(26)00314-4. Epub 2026 Mar 21. PMID: 41875914.

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.^{5,6} 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.⁷ 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.

⁵ Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol.* 2011 May;22(5):1071-1077. doi: 10.1093/annonc/mdr006.

⁶ Porceddu SV, Negrello T, Rawson N, et al. Human papillomavirus associated oropharyngeal cancer now the most common mucosal head and neck cancer in Queensland. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2024 Jun;68(4):472-480. doi: 10.1111/1754-9485.13643.

⁷ Lee AW, Tung SY, Chua DT, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Aug 4;102(15):1188-98. doi: 10.1093/jnci/djq258.