



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland
Zorg

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersonen

mw. mr. P.C. Staal
T +31 (0)20 797 87 33

mw .dr. Y. Kusumanto
T +31 (0)20 797 86 04

Datum 22 januari 2018
Betreft Landelijk indicatieprotocol protonentherapie hoofd-halstumoren

Onze referentie
2017051363

Geachte heer Bruins,

Graag informeren wij u – in vervolg op onze eerdere rapporten over protonentherapie – over onze bevindingen betreffende het Landelijk indicatieprotocol protonentherapie hoofd-halstumoren, dat het Landelijk Platform Radiotherapie Hoofdhals Tumoren (LPRHHT) van de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) onlangs heeft vastgesteld.¹ Aan de hand van dit protocol zal indicatiestelling plaatsvinden van de eerste patiëntengroep die in Nederland in het Protonen Therapie Centrum Groningen (PTCG) met protonentherapie zal worden behandeld.

Radiotherapie met behulp van protonen is een nieuwe techniek van bestraling die ten opzichte van conventionele technieken met fotonen mogelijk minder schade aan omringende weefsels tot gevolg heeft. Dergelijke schade doet zich vaak pas op zeer lange termijn voor. De kans op deze schade kan berekend worden met behulp van predictiemodellen. Het Zorginstituut heeft eerder geconcludeerd dat protonentherapie bij het indicatiegebied hoofd-halstumoren tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet behoort.² Het feit dat protonentherapie bij bepaalde indicaties tot het verzekerde behandelarsenaal behoort, betekent niet dat iedere verzekerde die een aandoening heeft binnen een bepaald indicatiegebied ook automatisch recht heeft op vergoeding van protonentherapie. In het Landelijk indicatie protocol protonentherapie Hoofd-halstumoren heeft de NVRO beschreven hoe behandelaar-radiotherapeuten de patiënten kunnen selecteren voor wie van protonenbestraling een klinisch relevant verschil in complicatierisico (de kans op schade aan omringende weefsels op de lange termijn) is te verwachten.

Het Zorginstituut is, gehoord de Expertgroep protonentherapie³, van mening dat op zorgvuldige en transparante wijze en met adequate onderbouwing van keuzes

¹ Het Landelijk indicatieprotocol protonentherapie hoofd-halstumoren is te vinden op de website van de NVRO: <http://www.nvro.nl/lppt-documenten>

² CVZ. Indicaties voor protonentherapie (deel 2): Model-based indicaties. Diemen, 2011. Publicatienummer 304.

³ De expertgroep, bestaande uit vertegenwoordiging van de NVRO, ZN, NFK, GR, NVZ, NFU, NZa, ZonMw en HTA-deskundigen, komt elk half jaar bij elkaar bij het Zorginstituut en volgt de voortgang van de introductie van protonentherapie in Nederland.

het indicatieprotocol is opgesteld. Het Zorginstituut is van opvatting dat als een behandelaar-radiotherapeut met toepassing van het Landelijk indicatieprotocol protonentherapie Hoofd-halstumoren heeft geconcludeerd dat voor de individuele patiënt een relevant klinisch voordeel is te verwachten van protonentherapie in vergelijking met state-of-the-art fotonentherapie, de zorgverzekeraar van de betreffende patiënt ervan uit mag gaan dat deze 'redelijkerwijs is aangewezen op' protonentherapie en voor vergoeding van protonentherapie in aanmerking komt.

**Zorginstituut Nederland
Zorg**

Datum
22 januari 2018

Onze referentie
2017051363

Een uitgebreide toelichting hierbij treft u aan in de bijlage van deze brief.

Een afschrift van deze brief sturen wij ter informatie toe aan de NVRO, Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK).

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Lid Raad van Bestuur

BIJLAGE

Toelichting bij beoordeling Landelijk indicatieprotocol protonentherapie hoofd-halstumoren**Zorginstituut Nederland
Zorg****Datum**
22 januari 2018**Onze referentie**
2017051363**1. Inleiding**

Het Landelijk Platform Radiotherapie Hoofdhals Tumoren (LPRHHT) van de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) heeft een Landelijk indicatieprotocol protonentherapie hoofd-halstumoren vastgesteld.¹ Aan de hand van dit protocol zal de indicatiestelling voor protonentherapie plaatsvinden. Het zal dan ook als leidraad dienen om te bepalen of protonentherapie voor een individuele patiënt verzekerde zorg is. Het protocol is besproken en getoetst in de vergadering van november 2017 van de expertgroep protonentherapie van Zorginstituut Nederland.

Allereerst zetten wij kort de voorgeschiedenis op een rij te zetten (zie onderdeel 2). Vervolgens komt het Landelijk indicatieprotocol protonentherapie hoofd-halstumoren aan bod (zie onderdeel 3). De conclusie volgt in onderdeel 4.

2. Voorgeschiedenis*2.1 Standpunten Zorginstituut*

Het Zorginstituut heeft een aantal jaren geleden geconcludeerd dat protonentherapie bij een bepaalde indicatiegebieden onderdeel is van het tot het basispakket behorende radiotherapeutisch behandelarsenaal. Dat betreft de volgende indicatiegebieden:

- de zogenoemde (zeldzame) standaardindicaties (intra-oculaire tumoren, chordomen/chondrosarcomen en pediatrische tumoren) en
- de zogenoemde model-based indicaties (hoofd-halstumoren, mamma carcinoom, longcarcinoom en prostaata carcinoom).²

Model-based indicaties

Bij de beoordeling van protonentherapie betreffende de model-based indicaties hebben wij destijds de volgende werkwijze gevolgd.

Het basisprincipe in de ontwikkeling van een nieuwe bestralingstechniek is het verkrijgen van de vereiste stralingsdosis ter plaatse van de tumor ten behoeve van de lokale tumorcontrole, onder de voorwaarde dat de gezonde weefsels die de tumor omringen zoveel als mogelijk gespaard worden. Weefselsparing bij radiotherapeutische interventies vloeit voort uit het ALARA principe. Het ALARA-principe is een ethisch beginsel uit de stralingsbescherming. Het beginsel houdt in dat bestraling en (stralen)besmetting van mensen, dieren, planten en goederen zoveel als redelijkerwijs mogelijk is, beperkt dient te worden.³

¹ De NVRO heeft de tumorspecifieke platforms binnen de NVRO gemandateerd om de tumorspecifieke indicatieprotocollen voor protonentherapie vast te stellen. Het Landelijk indicatieprotocol protonentherapie hoofd-halstumoren is te vinden op de website van de NVRO: <http://www.nvro.nl/lppt-documenten>

² De drie rapporten die het CVZ, de voorganger van het Zorginstituut, heeft uitgebracht over protonentherapie zijn:

- CVZ. Protonentherapie. Diemen, 2009. Publicatienummer 273. In dit rapport is uiteengezet welke benadering wordt gevolgd om te beoordelen of en bij welke indicaties protonentherapie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' (en onderdeel is van het basispakket).

- CVZ. Indicaties voor protonentherapie (deel 1). Diemen, 2010. Publicatienummer 287.

- CVZ. Indicaties voor protonentherapie (deel 2): Model-based indicaties. Diemen, 2011. Publicatienummer 304.

³ ALARA is een acroniem van "As Low As Reasonably Achievable" (= zo laag als redelijker wijze haalbaar is).

Het doel van de protontherapie binnen de model-based benadering is gelegen in de preventie van bijwerkingen ten gevolge van de bestraling bij gelijke effectiviteit van lokale tumorcontrole. Reductie van bijwerkingen kan in de regel aangetoond worden door middel van observationele studies met voldoende follow-up om verschil in bijwerkingen te kunnen detecteren (passend bewijs). Voor de genoemde indicaties waren ten tijde van de beoordeling voldoende gegevens beschikbaar van goede kwaliteit die de relatie beschrijven tussen toegepaste dosis en de kans op (late) bijwerkingen. De meest geavanceerde manier om deze relaties vast te leggen is het maken van 'normal tissue complication probability' modellen. Hiermee wordt op een mathematische methode de kans op bijwerkingen in de normale weefsels berekend, derhalve de benaming 'normal tissue complication probability' (hierna NTCP). Deze kans hangt in het algemeen af van de dosis straling en de hoeveelheid (volume) weefsel dat die dosis krijgt. Uit onze beoordeling destijds aan de hand van een systematische literatuuroverzicht over NTCP studies, kwam naar voren dat het sparen van omliggende gezonde weefsels en structuren ook daadwerkelijk leidde tot voor de patiënt belangrijke vermindering van bijwerkingen.⁴ Met andere woorden: geconcludeerd kon worden dat de beschikbare gegevens een hoge mate van zekerheid geven over de verwachte meerwaarde, of wel het klinische nut, van dosisreductie door middel van protontherapie bij de genoemde indicaties in vergelijking met fotontherapie.⁵ Op basis hiervan heeft het Zorginstituut vastgesteld dat protontherapie voor deze indicaties behoort tot het basispakket.

Voor een aantal andere (eventuele) model-based indicaties was destijds de informatie om tot een standpunt te komen nog niet voor handen. Opgemerkt is toen dat voor eventuele andere indicaties het volgende geldt: mochten er relevante gegevens beschikbaar komen van goede kwaliteit die de relatie tussen de radiatie-dosis en de kans op (late) bijwerkingen beschrijven, dan kunnen zorgverzekeraars in overleg met de zorgaanbieders voor die potentiële model-based indicaties zelf de beoordeling doen met toepassing van de werkwijze die het Zorginstituut heeft beschreven en die is samengevat in het bovenstaande.

2.3 Indicatievoorwaarden op hoofdlijnen

Het feit dat protontherapie bij bepaalde model-based indicaties tot het verzekerde behandelarsenaal behoort, betekent niet dat iedere verzekerde die een aandoening heeft binnen één van die indicatiegebieden ook automatisch recht heeft op vergoeding van protontherapie. Alleen als er uit de planningsvergelijking, waarin state-of-the-art fotontherapie wordt vergeleken met protontherapie, blijkt dat er voor de betreffende verzekerde een klinisch relevant verschil is te verwachten ten gunste van protontherapie, bestaat recht op vergoeding van deze therapie vanuit de basisverzekering (want alleen dan is de verzekerde 'redelijkerwijs aangewezen' op de zorg⁶). In ons rapport uit 2011 hebben wij in verband daarmee een indicatieprotocol op hoofdlijnen opgenomen aan de hand waarvan indicatiestelling vooralsnog zou kunnen plaatsvinden. Daaraan was toegevoegd dat het gewenst is dat de beroepsgroep de indicatievereisten nader gaat invullen. Dit was als volgt geformuleerd:

"Het is gewenst dat de beroepsgroep zich ervoor inspant om in de komende tijd de indicatievereisten nader in te vullen. Een protocol waarin de indicatiecriteria meer concreet (in maat en getal) zijn opgenomen is van belang, met name wanneer de therapie in Nederland beschikbaar komt. Helder moet dan zijn wie wel en wie niet in aanmerking komt voor de behandeling, m.a.w. de definitie van wat een duidelijk gezondheidsvoordeel is zal nader moeten worden ingevuld. Het CVZ zal tegen die tijd de

⁴ In de beoordeling was grotendeels gebaseerd op de Quantec project. Het Quantec project beoogt een update en review te geven van dosis-volume-effect data en NTCP modellen voor diverse organen en uitkomstmaten

⁵ Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2010; 76: S10-9.

⁶ Dit vloeit voort uit artikel 2.1, derde lid, van het Besluit zorgverzekering. Daarin is bepaald dat een verzekerde slechts recht op vergoeding van kosten heeft voor zover hij/zij naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen op de zorg.

indicatievoorwaarden opnieuw bezien en vaststellen of voor zorgverzekeraars in het kader van de uitvoering van de basisverzekering voldoende houvast bieden.”

De NVRO heeft recentelijk het Landelijk indicatie protocol protonentherapie Hoofd-halstumoren vastgesteld. Het Zorginstituut heeft in samenspraak met de expertgroep protonentherapie bezien of het indicatieprotocol voldoende houvast biedt aan de beroepsgroep (lees behandelaar-radiotherapeuten) bij de model-based selectie van patiënten, en voor zorgverzekeraars bij de uitvoering van de basisverzekering (de vraag of de individuele verzekerde 'redelijkerwijs is aangewezen op protonentherapie'). Zie hierna onderdeel 3.

3. Bespreking indicatieprotocol hoofd-halstumoren

3.1 Inleiding

Een tweetal eerder door de NVRO vastgesteld documenten hebben als basis gediend voor het opstellen van het Landelijk protocol over hoofd-halstumoren. Dat betreft de volgende documenten:

- Selectie van patiënten met een model-based indicatie voor protonentherapie (consensus document) van 15 juni 2015
- Landelijk indicatie protocol protonentherapie (algemene inleiding) van 1 september 2017.

Ook deze documenten betrekken wij daarom in de bespreking.

3.2 Consensusdocument: Selectie van patiënten met een model-based indicatie voor protonentherapie

In dit consensusdocument heeft de NVRO uitgewerkt welke benadering/werkwijze men gekozen heeft voor het definiëren van een klinisch relevant gezondheidsvoordeel voor de selectie van patiënten met een model-based indicatie. Daartoe is het nodig om de verschillen in dosis tussen fotonen en protonen te vertalen naar verschillen in complicatie-kansen (i.e. Δ NTCP), en om te bepalen welk minimale verschil (Δ NTCP) een klinisch relevant gezondheidsvoordeel voor de patiënt oplevert. De NVRO heeft besloten om het classificatiesysteem volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAEv4.0) als uitgangspunt te nemen voor het definiëren van het klinische relevante gezondheidsvoordeel op (late) bijwerkingen. De argumentatie daarvoor is als volgt. Het CTCAEv4.0 is een classificatiesysteem dat internationaal is geaccepteerd voor het bepalen van toxiciteit gerelateerd aan alle vormen van behandeling tegen kanker en dat tevens wordt gebruikt voor uniforme rapportage van toxiciteit in klinische studies. De CTCAEv4.0 gradering is gebaseerd op expertise steunende klinische relevantie van toxiciteit. De NVRO heeft verder gekozen voor een pragmatische aanpak, waarbij de gradering (ernst) van de complicatie bepaalt welk verschil in risico (de zogeheten drempelwaarde) relevant is. Samengevat komt het er op neer dat er voldaan moet worden aan de minimale drempelwaarden van Δ NTCP om in aanmerking te komen voor bestraling met protonentherapie volgens de model-based methode. In het consensusdocument zijn de volgende drempelwaarden opgenomen:

- Graad 1: De milde complicaties worden niet meegenomen in de model-based selectie.
- Graad ≥ 2 : Voor de matige complicaties dient Δ NTCP minimaal 10% te zijn. Bij de overwegingen speelt mee dat graad 2 complicaties optreden bij ongeveer 20% van alle patiënten die met curatieve radiotherapie worden behandeld. In geval van meer dan één graad ≥ 2 complicaties dient $\Sigma\Delta$ NTCP voor deze complicaties minimaal 15% te zijn, waarbij alleen graad ≥ 2 complicaties meetellen waarbij het verschil minimaal 5% is.
- Graad ≥ 3 : Voor de ernstige complicaties dient Δ NTCP minimaal 5% te zijn. Bij de overwegingen speelt mee dat graad 3 complicaties optreden bij ongeveer 5-10% van alle patiënten die met curatieve radiotherapie worden behandeld. In geval van meer dan één graad ≥ 3 complicaties dient $\Sigma\Delta$ NTCP voor deze complicaties minimaal 7.5% te zijn, waarbij alleen graad ≥ 3 complicaties meetellen waarbij het verschil minimaal 3.75% is.

- Graad ≥ 4 : Voor de levensbedreigende en letale complicaties dient Δ NTCP minimaal 2% te zijn. Dit zal per complicatie moeten worden bepaald. Bij de overwegingen speelt mee dat graad 4 en 5 complicaties zelden optreden bij patiënten die curatief worden behandeld met radiotherapie. In deze gevallen gaat het meestal om zeer late effecten, zoals cardiale complicaties en de ontwikkeling van secundaire tumoren. In geval van meer dan één graad ≥ 4 complicaties dient $\Sigma\Delta$ NTCP minimaal 3% te zijn. Gezien de ernst tellen alle graad 4-5 complicaties hierin mee.

Het CTCAEv4.0 is een relatief nieuw classificatiesysteem. Het merendeel van de literatuur over radiatie gerelateerde bijwerkingen is beschreven aan de hand van andere classificatiesystemen voor toxiciteit. Daarom zal in die gevallen, aldus het consensusdocument, een vertaalslag moeten worden gemaakt naar de CTCAEv4.0. In de tumorspecifieke indicatieprotocollen zal – indien aan de orde – de wijze waarop de vertaalslag wordt gemaakt worden weergegeven.

Het Zorginstituut is van mening dat het definiëren van een klinisch relevant gezondheidsvoordeel voor de selectie van patiënten met een model-based indicatie door de NVRO steunt op een transparante en valide onderbouwing.

3.3 Landelijk indicatieprotocol protonetherapie (algemene inleiding)

Om tot uniformiteit van de indicatieprotocollen voor de model-based indicaties te komen heeft de NVRO dit landelijke protocol opgesteld. In dit document wordt de wijze van selectie van NTCP-modellen besproken met als doel om per op te stellen tumorspecifiek indicatieprotocol te komen tot een uniforme beoordeling van de kwaliteit van de beschikbare literatuur (NTCP-modellen) en om met name die modellen te selecteren die het verwachte gezondheidsvoordeel met de hoogst mogelijke zekerheid inschatten. De NVRO heeft in verband hiermee een beoordelingsformulier in het Landelijk indicatieprotocol protonetherapie opgenomen, waarmee de kwaliteit van de NTCP-modellen op systematische en uniforme wijze kan worden bepaald. Verder blijkt uit dit document dat voor de wijze van opstellen van de indicatieprotocollen dezelfde benadering wordt gevolgd als het destijds door het Zorginstituut gehanteerde beoordelingskader voor protonetherapie. Volgens dit kader dient een indicatieprotocol te voldoen aan de volgende criteria:

- 1 Er is sprake van een (of meerdere) klinisch relevante uitkomstmaat
- 2 Er zijn voldoende gegevens van goede kwaliteit die de relatie beschrijven tussen stralingsdosis, het volume van het weefsel dat die straling krijgt, en de nadelige effecten van die straling op korte en lange termijn.
- 3 Het is mogelijk om op individueel niveau een schatting te maken van het te verwachten klinische relevante gezondheidsvoordeel (de meerwaarde).

3.4 Landelijk indicatie protocol protonetherapie Hoofd-halstumoren

Aan de hand van de in paragraaf 3.3 genoemde criteria bespreken wij het Landelijk indicatie protocol protonetherapie Hoofd-halstumoren.

a. Is er sprake van een (of meerdere) klinisch relevante uitkomstmaat?

Radiotherapie in het hoofd-hals gebied kan leiden tot een breed spectrum van bijwerkingen. Omdat er nog geen praktische ervaring is opgedaan met model-based protonetherapie heeft de NVRO besloten zich in het voorliggende indicatieprotocol te beperken tot de meest voorkomende late bijwerkingen, te weten xerostomie (droge mond) en dysfagie (slikklachten). Deze klachten zijn meestal blijvend van aard. De aanwezigheid van xerostomie of dysfagie enkele maanden na radiotherapeutische behandeling is voorspellend voor het persisteren van de klachten 1 tot 5 jaar na radiotherapie. Zowel xerostomie als dysfagie hebben een aangetoonde negatieve impact op verschillende dimensies van de kwaliteit van leven. De meeste voor handen zijnde studies maken gebruik van andere classificatiesystemen voor de gradering van deze bijwerkingen dan de CTCAEv4.0. Daarom is, conform de beschreven werkwijze in het in paragraaf 3.2 besproken consensusdocument, een beargumenteerde vertaalslag gemaakt naar het CTCAEv4.0 classificatiesysteem. Deze vertaalslag heeft

geresulteerd in vier eindpunten op basis waarvan de keuze van NTCP modellen in de literatuur plaats heeft gevonden (zie onder b).

Het Zorginstituut concludeert dat xerostomie en dysfagie de belangrijkste klinisch relevante uitkomstmaten zijn. Bij de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' in 2011 was het Zorginstituut ook tot deze conclusie gekomen. Verder stellen wij vast dat in het indicatieprotocol waar nodig de vertaalslag is gemaakt naar de CTCAEv4.0 criteria, op basis waarvan blijkens het eerder besproken consensusdocument de definitie van klinisch relevante gezondheidsvoordeel is gebaseerd.

b. Zijn er voldoende gegevens van goede kwaliteit die de relatie beschrijven tussen stralingsdosis, het volume van het weefsel dat die straling krijgt, en de nadelige effecten van die straling op korte en lange termijn?

De NVRO heeft de publicaties, die rapporteren over NTCP-modellen, geëvalueerd aan de hand van een checklist die is afgeleid van de TRIPOD-criteria.⁷ De TRIPOD criteria zijn kwaliteitscriteria voor predictiemodellen. Aan de hand daarvan hebben systematische literatuur reviews en externe validatie plaatsgevonden en zijn NTCP-modellen geselecteerd met voldoende evidentieniveau voor de vier eindpunten van de klinisch relevante uitkomstmaten. Voor de uitkomstmaat xerostomie zijn dit de eindpunten: matige-ernstige droge mond, graad II-III, en verminderde speekselproductie in de parotisklier graad II-III. Voor de uitkomstmaat dysfagie gelden de volgende eindpunten: dysfagie graad II-IV en sondevoeding-afhankelijke dysfagie graad III-IV. Voor deze eindpunten worden de Δ NTCP drempels gebruikt overeenkomstig de in het consensusdocument geformuleerde drempelwaarden op basis van CTCAEv4.0 gradering. Deze zijn als volgt:

Voor de primaire setting (radiotherapie, chemoradiatie en/of bioradiatie):

- Δ NTCP voor tenminste een van de twee graad ≥ 2 complicaties (matige-tot-ernstige droge mond, en dysfagie) is $\geq 10\%$;
- $\Sigma\Delta$ NTCP voor de twee graad ≥ 2 complicaties (matige-tot-ernstige droge mond en dysfagie) $\geq 15\%$, waarbij alleen graad $\geq II$ complicaties meetellen met een minimale Δ NTCP van $\geq 5\%$ (NOOT: geldt alleen voor primaire radiotherapie \pm systemische behandeling);
- Δ NTCP-waarde sondevoeding afhankelijkheid $\geq 5\%$. (NOOT: dit NTCP-model kan alleen worden gebruikt indien *geen* sprake is van sondevoeding afhankelijkheid voorafgaand aan start behandeling. Profylactische PEG-sonde plaatsing geldt in dit kader niet als sondevoeding afhankelijkheid.

Voor de postoperatieve setting (postoperatieve (chemo)radiotherapie):

- De Δ NTCP voor speekselproductie parotis gemiddeld (d.w.z. gemiddelde van NTCP linker en rechter parotis) $\geq 10\%$ is.

Het Zorginstituut merkt op dat het bij de beoordeling van de 'de stand van de wetenschap en praktijk' in 2011 al heeft vastgesteld dat er in ruime mate klinische gegevens van goede kwaliteit voor handen zijn over de relatie tussen dosis, volume en effect en dat uit die gegevens blijkt dat vermindering van de dosis op de gezonde weefsels rondom de tumor (door toediening van protonentherapie ipv fotonentherapie) leidt tot een daadwerkelijk vermindering van prevalentie van bijwerkingen. Op basis daarvan heeft het Zorginstituut destijds geconcludeerd dat de meerwaarde van protonentherapie (het klinische nut) in voldoende mate was komen vast te staan, hetgeen leidde tot een positief standpunt. Om met de hoogst mogelijke zekerheid in te schatten wat het verwachte gezondheidsvoordeel is per individuele patiënt, heeft de NVRO - door gebruik te maken van kwaliteitscriteria volgens TRIPOD - de selectie van NTCP-modellen aangescherpt. Gelet hierop stellen wij vast dat er voldoende gegevens van goede kwaliteit voorhanden zijn over de dosis-volume-effect relatie.

⁷ Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Ann Intern Med.* 2015 Jan 6;162(1):55-63.

c. Is het mogelijk om op individueel niveau een schatting te maken van het te verwachten klinische relevante gezondheidsvoordeel (de meerwaarde)?

De formules aan de hand waarvan per patiënt de kans op complicaties (i.e. het NTCP profiel) berekend kan worden is per uitkomstmaat in het protocol opgenomen. Om te bepalen of een patiënt in aanmerking komt voor protonentherapie dient eerst een planningsvergelijking te worden gedaan. Dit is alleen zinvol indien er een klinisch relevant voordeel te verwachten is. Voorafgaande aan het aanvragen van een planningsvergelijking dient daarom het individuele NTCP profiel bepaald te worden per individuele patiënt aan de hand van een daarvoor beschikbare Excel-file. In het protocol zijn ook beslissbomen opgenomen ter beoordeling of aanvraag van een planningsvergelijking zinvol is en of op basis van de planningsvergelijking wordt voldaan aan de minimale drempelwaarden om voor protonentherapie in aanmerking te komen.

Het Zorginstituut concludeert dat in het voorliggende indicatieprotocol aan de eigen beroepsgroep kenbaar wordt gemaakt wat een klinisch relevant gezondheidsvoordeel is. Het indicatieprotocol voorziet in formules aan de hand waarvan per patiënt het voordeel bepaald kan worden op basis van het berekenen van het individuele NTCP-profiel. Op basis daarvan kan vervolgens worden bepaald of er - gelet op de in het protocol beschreven drempelwaarden - een indicatie is voor protonentherapie voor de betreffende patiënt.

4. Conclusie

Het Zorginstituut heeft eerder geconcludeerd dat protonentherapie bij het indicatiegebied hoofd-halstumoren tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet behoort. In het recent vastgestelde Landelijk indicatie protocol protonentherapie Hoofd-halstumoren heeft de NVRO beschreven hoe behandelaar-radiotherapeuten de patiënten kunnen selecteren voor wie van protonenbestraling een klinisch relevant verschil in complicatierisico is te verwachten. Met verwijzing naar de hiervoor beschreven bevindingen, is het Zorginstituut, gehoord de Expertgroep protonentherapie⁸, van mening dat op zorgvuldige en transparante wijze en met adequate onderbouwing van keuzes het indicatieprotocol is opgesteld.

Het Zorginstituut vindt dat als een behandelaar-radiotherapeut met toepassing van het Landelijk indicatie protocol protonentherapie Hoofd-halstumoren heeft geconcludeerd dat voor de individuele patiënt een relevant klinisch voordeel is te verwachten van protonentherapie in vergelijking met state-of-the-art fotonentherapie, de zorgverzekeraar van de betreffende patiënt ervan uit mag gaan dat deze 'redelijkerwijs is aangewezen op' protonentherapie en voor vergoeding van protonentherapie in aanmerking komt.

⁸ De expertgroep, bestaande uit vertegenwoordiging van de NVRO, ZN, NFK, GR, NVZ, NFU, NZa, ZonMw en HTA-deskundigen, komt elk half jaar bij elkaar bij het Zorginstituut en volgt de voortgang van de introductie van protonentherapie in Nederland.