

Onderwerp:	<b>Protonentherapie behoort bij de indicatiegebieden intra-oculaire tumoren, chordomen/chondrosarcomen en pediatrische tumoren onder voorwaarden tot de te verzekeren prestaties Zvw</b>
Samenvatting:	Protonentherapie behoort bij de indicatiegebieden intra-oculaire tumoren, chordomen/chondrosarcomen en pediatrische tumoren tot de te verzekeren prestaties Zvw. Dit betekent niet dat elke verzekerde die een aandoening heeft binnen één van de genoemde indicatiegebieden ook automatisch in aanmerking komt voor vergoeding van de kosten van protonentherapie. Voor iedere individuele verzekerde zal moeten worden nagegaan of protonentherapie in zijn geval de meest geëigende vorm van radiotherapie is in vergelijking met andere bestralingstechnieken. Protonentherapie is (nog) niet beschikbaar in Nederland. De zorg is op dit moment alleen in het buitenland te verkrijgen. Het CVZ zet in het rapport uiteen wat dit betekent voor de rechten van verzekerden.
Soort uitspraak:	SpZ = standpunt Zvw
Datum:	23 maart 2010
Uitgebracht aan:	VWS
Zorgvorm:	Geneeskundige zorg (medisch-specialistische zorg)

Onderstaand de volledige uitspraak.

### **Rapport**

### **Indicaties voor protonentherapie (deel 1):**

- Intra-oculaire tumoren
- Chordomen/chondrosarcomen
- Pediatrische tumoren

### **Samenvatting**

#### **Nieuwe techniek**

In de afgelopen jaren is een nieuwe techniek van bestraling ontwikkeld die bij bepaalde indicaties voordelen kan bieden ten opzichte van de conventionele bestralingstechnieken: de protonentherapie. Het College voor zorgverzekeringen (CVZ) heeft in zijn in maart 2009 aan de minister van VWS uitgebrachte rapport Protonentherapie uiteengezet welke benadering het kiest om een oordeel te kunnen geven over de vraag bij welke indicatiegebieden protonentherapie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Of een interventie deel uit maakt van de te verzekeren prestaties ingevolge de Zorgverzekeringswet (Zvw) wordt mede door dat criterium bepaald.

#### **'Standaard-indicaties'**

Eind december 2009 heeft de Gezondheidsraad (GR) het Signalement Protonenbestraling uitgebracht. In dat rapport heeft de GR een onderverdeling gemaakt in verschillende typen indicatiegebieden voor protonen-

therapie. Eén daarvan betreft de zogenoemde 'standaardindicaties'. Daarvoor geldt dat er consensus bestaat onder radiotherapeuten/oncologen dat protonentherapie bij die indicaties een geaccepteerde vorm van zorg is naast andere reeds gangbare vormen van radiotherapeutische behandeling.

Deze 'standaardindicaties' zijn:

- intra-oculaire tumoren
- chordomen/chondrosarcomen
- pediatrieische maligniteiten<sup>1</sup>.

**Conclusie:  
te verzekeren zorg**

Het CVZ komt in dit rapport tot de conclusie dat protonentherapie bij de genoemde indicatiegebieden (intra-oculaire tumoren, chordomen/chondrosarcomen en pediatrieische tumoren) onderdeel uitmaakt van het te verzekeren basispakket, omdat voldaan is aan de geldende wettelijke voorwaarden (het betreft zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden en de zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk).

**'Redelijkerwijs aangewezen zijn op'**

Dit betekent niet dat elke verzekerde die een aandoening heeft binnen één van de genoemde indicatiegebieden ook automatisch in aanmerking komt voor vergoeding van de kosten van protonentherapie. Voor iedere individuele verzekerde zal moeten worden nagegaan of protonentherapie in zijn geval de meest geëigende vorm van radiotherapie is in vergelijking met andere bestralingstechnieken. Voor wat de zorgverzekering betreft vloeit dit voort uit artikel 2.1, derde lid, van het Besluit zorgverzekering. Dat artikel bepaalt dat een verzekerde slechts recht op vergoeding van kosten van zorg heeft voor zover hij naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen op de zorg. Of dit het geval is hangt af van de individuele omstandigheden van het geval.

**Zorg alleen buiten  
Ned. beschikbaar**

Protonentherapie is (nog) niet beschikbaar in Nederland. De zorg is op dit moment alleen in het buitenland te verkrijgen. De vraag die opkomt is: krijgt een verzekerde die is aangewezen op protonentherapie en de zorg in het buitenland ondergaat de kosten van deze zorg vergoed resp. deze zorg verstrekt? Het antwoord op deze vraag is 'ja', zij het dat er wel - afhankelijk van de individuele situatie - voorwaarden en beperkingen kunnen gelden. Het CVZ zet dat in dit rapport in grote lijnen uiteen.

**Indicatieprotocol**

Het CVZ merkt verder nog op dat het feit dat de zorg (nog) niet in Nederland beschikbaar is (maar bij genoemde indicatiegebieden wel tot de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw behoort), ertoe dwingt dat de betrokken beroepsgroepen op zeer korte termijn richtlijnen opstellen waarin aangegeven wordt op welke wijze selectie van patiënten plaatsvindt. Begrepen is dat

---

<sup>1</sup> Hiermee wordt bedoeld maligniteiten die tot de leeftijd van 18 jaar optreden.

er binnen de beroepsgroep van radiotherapeuten (de NVRO) inmiddels plannen zijn om tot het opstellen van een dergelijk indicatieprotocol te komen. Het CVZ juicht dit toe en dringt aan op voortvarendheid op dit punt.

**Vergunning WBMV** Het CVZ heeft begrepen dat er op dit moment nog geen centra in Nederland zijn die definitief besloten hebben tot het opzetten van een protonenfaciliteit. Er zijn wel drie initiatieven die zich bevinden in een stadium van verkenning en voorbereiding. Het CVZ is van mening dat het wenselijk is om, met gebruikmaking van de Wet op bijzondere medische verrichtingen (WBMV), de toepassing van protonentherapie te beperken tot enkele locaties in Nederland en te zijner tijd aan de vergunning die voor toepassing van protonentherapie verleend zal worden aan een aantal ziekenhuizen, de voorwaarde te verbinden dat binnen de centra uniforme dataregistratie plaatsvindt.

**Uniforme dataregistratie**

## 1. Inleiding

**Protonentherapie** In de afgelopen jaren is een nieuwe techniek van bestraling ontwikkeld die bij bepaalde indicaties voordelen kan bieden ten opzichte van de conventionele technieken: de protonentherapie.

**Technische doorontwikkeling** Het specialisme Radiotherapie (RT) wordt gekenmerkt door een snelle opeenvolging van verbeteringen in techniek, met als doel betere tumorcontrole, reductie van bijwerkingen of beide. Dergelijke technische verbeteringen vinden in de regel vrij eenvoudig hun weg naar de kliniek en worden lang niet altijd aan gerandomiseerd, lang lopend klinisch onderzoek onderworpen. Immers, het betreft vooral technische verbeteringen, waarbij de essentie van de behandeling, de bestraling, niet verandert, maar wel de precisie. In het geval van protonentherapie is er eveneens sprake van bestraling als behandeling. De wijze waarop de straling wordt opgewekt is echter anders (d.m.v. protonen i.p.v. fotonen), en dit maakt een hogere dosis op de tumor en een lagere dosis op omliggende organen nog beter mogelijk. De introductie van deze behandeling in Nederland stelt, in vergelijking met de gangbare fotonenbestraling, complexe infrastructurele eisen, bijzondere expertise en aanzienlijk grotere financiële investeringen. De Gezondheidsraad (GR) heeft recent een signaleringsrapport uitgebracht over protonenbestraling (1). Voor een uitvoerige wetenschappelijke analyse zij verwezen naar dit rapport.

**Complexe zorg, hoge kosten** Mede in verband met de complexiteit van deze nieuwe zorg en de meerkosten is het 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.

***De stand van de wetenschap en praktijk***

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’. Vorig jaar heeft het CVZ in zijn rapport Protonentherapie beschreven hoe het te werk wil gaan bij de beoordeling van deze nieuwe vorm van bestraling, rekening houdend met de bijzonderheden die bij protonentherapie aan de orde zijn (2).

***Indeling van typen indicaties door Gezondheidsraad***

In het signaleringsrapport van de GR (1) is een onderverdeling gemaakt in verschillende typen indicaties voor protonentherapie. Allereerst onderscheidt de GR ‘standaardindicaties’, waarvoor geldt dat er consensus bestaat onder radiotherapeuten/oncologen dat protonentherapie een geaccepteerde vorm van zorg is naast andere reeds gangbare vormen van behandeling. Daarnaast maakt de GR onderscheid tussen ‘op modellen gebaseerde’ en ‘potentiële’ indicaties, aangevend dat voor een aantal indicaties geldt dat zij eerst uitsluitend in onderzoeksverband zouden moeten worden toegepast om de klinische effectiviteit te kunnen vaststellen, terwijl voor enkele andere indicaties modellen zouden kunnen volstaan.

***‘Standaardindicaties’***

In deze rapportage gaat het CVZ na of protonentherapie voor de ‘standaardindicaties’ zorg is die behoort tot de te verzekeren prestaties Zvw. Een belangrijk toetspunt is – zoals gezegd – het wettelijke criterium ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. Bij de ‘standaardindicaties’ wordt protonentherapie nu al (vaak al gedurende vele jaren) toegepast, vanwege de mogelijke ernstige gevolgen van conventionele radiotherapie bij deze aandoeningen. Dit zijn de volgende indicatiegebieden:

- intra-oculaire tumoren
- chordomen/chondrosarcomen
- pediatrische maligniteiten<sup>2</sup>.

Het CVZ heeft – conform zijn in het eerder genoemde rapport Protonentherapie geuite voornemen – een expertgroep protonentherapie<sup>3</sup> in het leven geroepen. De beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk van protonentherapie bij de genoemde indicatiegebieden is onderwerp van bespreking geweest in deze expertgroep en de in dit rapport opgenomen conclusies stroken met hetgeen in de expertgroep is besproken.

Het conceptrapport is – voor zover het gaat om de conclusies over de stand van de wetenschap en praktijk

---

<sup>2</sup> Hiermee wordt bedoeld maligniteiten die tot de leeftijd van 18 jaar optreden.

<sup>3</sup> De expertgroep protonentherapie bestaat uit een aantal inhoudelijk deskundigen, een HTA-deskundige en een vertegenwoordiger van respectievelijk GR, NFU, ZN, ZonMw en NZa. Ook een vertegenwoordiger van VWS woont te vergaderingen bij.

<sup>4</sup> Het betreft de wetenschappelijke verenigingen van de beroepsgroepen: Radiotherapie en Oncologie, Medische Oncologie, Kindergeneeskunde, Heelkunde, Oogheelkunde en Neurologie. De Orde van Medisch Specialisten heeft CC het conceptstuk toegezonden gekregen.

- voorgelegd aan de wetenschappelijke vereniging van een aantal beroepsgroepen<sup>4</sup>.

**Opbouw rapport** In hoofdstuk 2 geeft het CVZ allereerst de wettelijke bepalingen weer die relevant zijn voor de beoordeling. In dat hoofdstuk wordt ook kort ingegaan op de werkwijze die het CVZ blijktens zijn rapport van 9 maart 2009 bij de toetsing van protonentherapie aan de stand van de wetenschap en praktijk voor ogen staat (2). In de daarop volgende hoofdstukken komen per indicatiegebied de toetsing aan de regelgeving en de uitkomst van die toetsing aan bod. Hoofdstuk 3 heeft betrekking op het indicatiegebied intra-oculaire tumoren. De hoofdstukken 4 en 5 gaan over chordomen/chondrosarcomen respectievelijk pediatrische tumoren. In hoofdstuk 6 gaan wij in op een aantal aandachtspunten/consequenties die samenhangen met/het gevolg zijn van het CVZ-standpunt. Tot slot gaan we in hoofdstuk 7 in op de inhoudelijke consultatie. Welke reacties zijn ontvangen en wat is de reactie van het CVZ daarop?

## 2. Wet- en regelgeving

<b>Relevante regelgeving</b>	Voor de vraag of protonentherapie bij de indicatiegebieden intra-oculaire tumoren, chordomen/chondrosarcomen en pediatrische tumoren behoort tot de te verzekeren prestaties Zvw zijn de volgende bepalingen van belang.
<b>Geneeskundige zorg</b>	<b>Geneeskundige zorg</b> Ingevolge artikel 2.4, eerste lid, van het Besluit zorgverzekering (Bzv) omvat geneeskundige zorg onder meer zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden <sup>5</sup> .
<b>Stand wetenschap/praktijk</b>	<b>Stand wetenschap en praktijk</b> Artikel 2.1, lid 2, Bzv bepaalt, voor zover relevant, dat de inhoud en omvang van de vormen van zorg mede bepaald worden door de stand van de wetenschap en praktijk.
<b>Algemene werkwijze</b>	<b>Algemene werkwijze</b> 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" <sup>6</sup> . 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

<sup>5</sup> Met uitzondering van zorg zoals tandarts-specialisten die plegen te bieden.

<sup>6</sup> College voor zorgverzekeringen. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. Publicatienummer 254. November 2007. [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)

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. Als de beoordeling een interventie betreft die ingezet kan worden als alternatief voor/in plaats van een bepaalde standaardbehandeling, dan voldoet die interventie aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' als zij qua effectiviteit (in ruime zin) in ieder geval gelijk is aan de standaard-behandeling. Gelijke waarde is in dat geval voldoende.

***Specifieke werkwijze***

*Specifieke werkwijze beoordeling protonentherapie*  
Zoals ook al in de inleiding is vermeld, heeft het CVZ in zijn rapport van maart 2009 over protonentherapie (2) beschreven hoe het, gezien de bijzonderheden die bij protonentherapie aan de orde zijn, te werk wil gaan bij de toetsing van protonentherapie aan de stand van de wetenschap en praktijk.

***Doel therapie***

In dat rapport heeft het CVZ onder meer gesteld dat van het beoogde doel van de therapie afhangt welke soort studies voor de beoordeling gewenst zijn. 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 dergelijke bijwerkingen te kunnen detecteren. Reductie van bijwerkingen kan dan beter aangetoond worden door middel van registratiedatabases en observationele studies.

***Modelstudies***

Verder heeft het CVZ in het rapport uiteengezet dat het voor een aantal indicaties voor protonentherapie in beginsel mogelijk is op grond van modelstudies (planningsstudies en NTCP modellen) een uitspraak te doen over de effecten/waarde van protonentherapie. Dit gaat met name op voor wat de GR noemt 'de op modellen gebaseerde' ('model-based') indicaties. Voor een verdere toelichting op dit punt verwijzen wij naar het CVZ-rapport van 9 maart 2009.

***'Standaard-indicaties'***

In genoemd rapport wordt er melding van gemaakt dat protonentherapie al wordt toegepast bij enkele zeldzame tumoren, waarbij het cruciaal is dat (omliggend)

weefsel niet wordt beschadigd. Het betreft hier de zogenoemde 'standaardindicaties'. Het onderhavige rapport heeft op deze indicaties betrekking.

### 3. Intra-oculaire tumoren

#### **3.a. Beoordeling 'plegen te bieden'**

**'Plegen te bieden'** Zorg die 'pleegt te worden geboden' betreft – kort gezegd – zorg die de beroepsgroep (in casu: de beroepsgroep van medisch-specialisten) rekent tot het aanvaarde arsenaal van zorg. Het CVZ meent dat voor wat protonentherapie betreft aan deze voorwaarde wordt voldaan. Weliswaar is de zorg in Nederland niet voorhanden, maar de praktijk is dat Nederlandse artsen patiënten met genoemde indicatie en ten aanzien van wie zij hebben vastgesteld dat protonentherapie de meest geëigende vorm van radiotherapie is (in vergelijking met andere vormen van radiotherapie) doorverwijzen naar een buitenlandse zorgaanbieder. Daaruit kan naar de mening van het CVZ worden afgeleid dat de behandeling tot het aanvaarde zorgarsenaal van de betreffende beroepsgroep behoort. Dat leidt tot de conclusie dat protonentherapie 'zorg is zoals medisch-specialisten die plegen te bieden'<sup>7</sup>.

#### **3.b. Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'**

##### **Werkwijze**

##### **Opmerking vooraf over werkwijze**

Bij de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' maakt het CVZ o.a. gebruik van het bovengenoemde Signaleringsrapport van de GR (1) en van enkele recente systematische reviews over protonentherapie bij diverse indicaties (3-6). De conclusies van de reviews is niet altijd gelijklopend, o.a. afhankelijk van de inclusiecriteria voor de review. Daarom wordt elke review van de betreffende indicatie hieronder afzonderlijk besproken, hoewel ze elkaar (ook wat betreft de auteurs) deels overlappen.

##### **Intra-oculaire tumoren**

##### **Beoordeling**

Enucleatie is lange tijd de standaardbehandeling geweest voor intra-oculaire tumoren, in het bijzonder het intra-oculaire melanoom. Sinds de toepassing van radiotherapie kan in een aantal gevallen het oog behouden worden. RT (fotonen of protonen) is inmiddels de behandeling van eerste keus. De fotonenbestraling op omliggende weefsels kan echter via een geleidelijk progressieve, occlusieve vasculopathie op lange termijn leiden tot visusverlies. Voor tumoren gelokaliseerd bij de N. opticus of de macula geniet protonentherapie daarom de voorkeur boven conventionele radiotherapie: de straling op vaatrijke, voor de visus essentiële gebieden is lager, waardoor de kans op laat visusverlies

##### **Doel: behoud van visus**

<sup>7</sup> Het CVZ heeft deze conclusie ook al getrokken ten tijde van het verschijnen van zijn Rapport Betekenis en beoordeling criterium 'plegen te bieden'. Diemen: CVZ, 2008. Publicatienummer 268. [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl).

### ***Veel ervaring***

afneemt. Ook bij grotere tumoren wordt protonentherapie toegepast, omdat hiermee betere lokale tumorcontrole kan worden bereikt. Protonentherapie wordt bij dergelijke (zeldzame) tumoren al vele jaren toegepast: de eerste publicaties dateren uit 1985.

### ***Systematische reviews***

De resultaten van protonentherapie bij intra-oculaire tumoren zijn beschreven in vier recent verschenen systematische reviews. Deze worden hieronder kort besproken.

Lodge et al. (3) voerden een systematische review uit naar de effectiviteit en kosten-effectiviteit van protonentherapie bij diverse oncologische indicaties. Zij vonden tien studies betr. de oogtumoren: twee prospectieve dosis-escalatie studies en acht retrospectieve studies. Gewogen gemiddelden voor lokale tumor controle en 5 jaars-overleving (overall en ziektespecifiek) waren resp. 97% en 85%. Bij 90% van de patiënten kon het oog worden behouden. Neovasculair glaucoom (een complicatie van bestraling op het oog) trad op bij 12%. De effectiviteit van protonentherapie is vergelijkbaar met die van stereotactische radiotherapie met fotonen (de voor deze indicatie optimale 'conventionele' radiotherapie), maar voor de stereotactische radiotherapie ontbreken gegevens met een langere follow-up dan 2 à 3 jaar. De incidentie van neovasculair glaucoom is iets lager na behandeling met protonen.

Brada et al. (4) hebben deze review ge-update en additionele analyses uitgevoerd. Wat betreft effectiviteit vinden de auteurs geen aanwijzingen voor superioriteit van protonentherapie boven conventionele radiotherapie. Over toxiciteit presenteren zij geen gegevens.

Pijls-Johannesma et al. (5) publiceerden een systematisch literatuur-overzicht in het NTVG (deels overeenkomend met Lodge en Brada). Wat betreft de oogtumoren concluderen de auteurs dat protonen een superieure effectiviteit hebben t.o.v. optimale fotonentherapie.

### ***Gezondheidsraad***

Olsen et al. (6) tenslotte analyseerden 32 artikelen over behandeling van oogtumoren met protonentherapie. Eén hiervan was een RCT; de overige case series of cohort-studies. De RCT vergeleek twee doseringen protonentherapie, en is dus niet nuttig voor beoordeling van de effectiviteit van protonentherapie op zich. De auteurs onthouden zich van een duidelijke conclusie, behoudens dat het niveau van bewijskracht voor de effectiviteit van protonentherapie bij oogtumoren laag is (niveau C).

In het Signaleringsrapport Protonenbestraling van de GR



## **Conclusie CVZ**

(1) wordt protontherapie genoemd als ‘standaardtherapie’ voor geselecteerde intra-oculaire melanomen. Het betreft dan de grotere tumoren, en de tumoren gelokaliseerd bij de macula en de oogzenuw. Protontherapie is bij deze tumoren een goed alternatief omdat enucleatie dan kan worden vermeden. Het GR rapport vermeldt dat er uitgebreide klinische ervaring is bij duizenden patiënten, en dat er goede resultaten wat betreft lokale tumor controle en behoud van het oog zijn gerapporteerd. Het Signaleringsrapport bevat een uitgebreid overzicht van de medisch-wetenschappelijke literatuur over deze indicaties.

Het CVZ concludeert uit de beschikbare literatuur en uit de rapportage van de GR dat voor geselecteerde intra-oculaire tumoren protontherapie zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Argumenten hiervoor zijn de volgende:

- er zijn aanwijzingen dat protontherapie voor geselecteerde patiënten minstens gelijkwaardig en mogelijk superieur is aan optimale conventionele radiotherapie, maar minder nadelige effecten op de lange termijn tot gevolg heeft. De cohortstudies (met niveau van bewijskracht C) waaraan dit wordt ontleend kunnen als afdoende bewijs worden aanvaard, nu het doel van de therapie met name is gelegen in het reduceren/voorkomen van late bijwerkingen (zie de passage in hoofdstuk 2 over de relevantie van het doel van de therapie);
- het betreft tumoren die zelden voorkomen (een lage prevalentie hebben), waardoor begrijpelijk is dat studies die een hoger niveau van bewijskracht genereren (zoals bijv. RCT's) niet voorhanden zijn;
- protontherapie wordt sinds meer dan 20 jaar toegepast bij dergelijke tumoren. Er is internationale consensus dat dit voor geselecteerde tumoren de voorkeursbehandeling kan zijn. Wetenschappelijk bewijs van een hoger niveau zal ook daarom niet meer worden gegenereerd.

### **3.c. Standpunt**

## **Standpunt CVZ**

In de twee voorafgaande paragrafen concludeert het CVZ dat protontherapie bij het indicatiegebied intra-oculaire tumoren zorg is zoals medisch-specialisten die plegen te bieden en zorg is die voldoet aan het criterium ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. Dit betekent dat protontherapie bij het indicatiegebied intra-oculaire tumoren een te verzekeren prestatie ingevolge de Zvw is.

Dit standpunt laat onverlet dat voor iedere *individuele* patiënt nagegaan dient te worden of protontherapie inderdaad de meest geëigende vorm van radiotherapie is in vergelijking met andere technieken zoals bijvoorbeeld brachytherapie en intensity modulated radio-

therapie. In paragraaf 6.b gaan we hier verder op in.

#### 4. Chordomen en chondrosarcomen

##### **4.a. Beoordeling 'plegen te bieden'**

**'Plegen te bieden'** Zorg die 'pleegt te worden geboden' betreft –kort gezegd – zorg die de beroepsgroep (in casu: de beroepsgroep van medisch-specialisten) rekent tot het aanvaarde arsenaal van zorg. Het CVZ meent dat voor wat protonentherapie betreft aan deze voorwaarde wordt voldaan. Weliswaar is de zorg in Nederland niet voor handen, maar de praktijk is dat Nederlandse artsen patiënten met genoemde indicatie en ten aanzien van wie zij hebben vastgesteld dat protonentherapie de meeste geëigende vorm van radiotherapie is (in vergelijking met andere vormen van radiotherapie) doorverwijzen naar een buitenlandse zorgaanbieder. Daaruit kan naar de mening van het CVZ worden afgeleid dat de behandeling tot het aanvaarde zorgarsenaal van de betreffende beroepsgroep behoort. Dat leidt tot de conclusie dat protonentherapie 'zorg is zoals medisch-specialisten die plegen te bieden'.<sup>8</sup>

##### **4.b. Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'**

###### **Werkwijze**

###### **Opmerking vooraf over werkwijze**

Bij de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' maakt het CVZ o.a. gebruik van het bovengenoemde Signaleringsrapport van de GR (1) en van enkele recente systematische reviews over protonentherapie bij diverse indicaties (3-6). De conclusies van de reviews is niet altijd gelijklopend, o.a. afhankelijk van de inclusiecriteria voor de review. Daarom wordt elke review van de betreffende indicatie hieronder afzonderlijk besproken, hoewel ze elkaar (ook wat betreft de auteurs) deels overlappen.

###### **Zeldzame tumoren axiaal skelet**

###### **Beoordeling**

Chordomen zijn zeldzame, langzaam groeiende en lokaal agressieve tumoren uitgaande van botweefsel en meestal voorkomend aan de schedelbasis.<sup>9</sup> De behandeling bestaat uit chirurgie gevolgd door radiotherapie. Radicale chirurgie is meestal niet mogelijk vanwege de lokalisatie bij de hersenzenuwen, de hersenstam of het ruggenmerg, en bij de niet-radicaal geopereerde patiënten zijn hoge doses radiotherapie nodig voor lokale tumor controle. De eerste studies met protonentherapie voor deze indicatie dateren uit 1989.

###### **Systematische**

In de vier systematische reviews over protonentherapie wordt ook deze indicatie besproken:

<sup>8</sup> Het CVZ heeft deze conclusie ook al getrokken ten tijde van het verschijnen van zijn Rapport Betekenis en beoordeling criterium 'plegen te bieden'. Diemen: CVZ, 2008. Publicatienummer 268. [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl).

<sup>9</sup> Chordomen komen typisch voor in het axiale skelet: meestal aan de schedelbasis en in de sacrale regio, minder vaak in de wervelkolom ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)).

<b>reviews</b>	<p>Lodge et al. (3) destilleren uit de beschikbare gegevens de volgende resultaten voor resp. lokale tumor controle en 5-jaars overleving:          Protonentherapie: 63 % en 81%.          Conventionele RT: 25% en 44%          Stereotactische RT: lokale tumor controle 50% (C-ionen: 72% en 83%, deze behandeling blijft hier buiten beschouwing).          Op basis van de literatuur concluderen de auteurs dat behandeling met protonen leidt tot verbeterde lokale tumor controle t.o.v. behandeling met fotonen.</p> <p>Brada et al. (4) nemen alleen de 5-jaars lokale tumor controle in beschouwing en concluderen dat er geen duidelijke superioriteit van protonentherapie kan worden aangetoond.</p> <p>Pijls et al. (5) bespreken de schedelbasistumor, het ruggenmergchondroom en het chondrosaroom gezamenlijk en concluderen dat de resultaten van protonen vergelijkbaar zijn met de beste gepubliceerde fotonenresultaten.</p> <p>Olsen et al. (6) hebben case series van in totaal 500 patiënten beoordeeld en concluderen dat de 5 en 10-jaarsoverleving na behandeling met protonentherapie hoog is, en de kans op ernstige toxiciteit laag. Het niveau van bewijskracht is laag (niveau C).</p>
<b>Gezondheidsraad</b>	<p>Volgens het Signaleringsrapport van de GR (1) betreft het hier zeldzame tumoren, waarbij radicale chirurgie vaak niet mogelijk is en de optie van radiotherapie beperkt door de nabijheid van medulla oblongata, hersenstam en ruggenmerg. Door de gunstige dosis distributie van protonentherapie kunnen hoge doses bestraling worden gegeven met goede lokale tumor controle en lage toxiciteit, zoals aangetoond in diverse series. Het Signaleringsrapport bevat een uitgebreid overzicht van de medisch-wetenschappelijke literatuur over deze indicaties.</p>
<b>Chondrosarcomen</b>	<p>Chondrosarcomen zijn zeer zeldzame maligne tumoren uitgaande van kraakbeen, en meestal aan de schedelbasis gelokaliseerd. Zij zijn nauw verwant aan de chordomen en worden meestal samen met de chordomen besproken in de literatuur.</p>
<b>Systematische reviews</b>	<p>Lodge et al. (3) concluderen dat de resultaten behaald met protonentherapie vergelijkbaar zijn met die van conventionele therapie. Brada et al komen tot dezelfde conclusie (4). Pijls et al en Olsen et al. bespreken de chondrosarcomen niet apart (5,6).</p>
<b>Gezondheidsraad</b>	<p>In het Signaleringsrapport van de GR worden de chondrosarcomen evenmin apart besproken.</p>

Het Signaleringsrapport bevat wel een uitgebreid overzicht van de medisch-wetenschappelijke literatuur over deze indicaties.

### **Conclusie CVZ**

Het CVZ concludeert uit de beschikbare literatuur en uit de rapportage van de Gezondheidsraad dat voor geselecteerde chordomen en chondrosarcomen protonentherapie zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk. Argumenten hiervoor zijn de volgende:

- er zijn aanwijzingen dat protonentherapie voor geselecteerde patiënten minstens gelijkwaardig en mogelijk superieur is aan optimale conventionele radiotherapie, maar minder nadelige effecten op de lange termijn tot gevolg heeft. De cohortstudies (met niveau van bewijskracht C) waaraan dit wordt ontleend kunnen als afdoende bewijs worden aanvaard, nu het doel van de therapie met name is gelegen in het reduceren/voorkomen van late bijwerkingen (zie de passage in hoofdstuk 2 over de relevantie van het doel van de therapie);
- het betreft tumoren die zelden voorkomen (een lage prevalentie hebben), waardoor begrijpelijk is dat studies die een hoger niveau van bewijskracht genereren (zoals bijv. RCT's) niet voorhanden zijn;
- protonentherapie wordt sinds meer dan 20 jaar toegepast bij dergelijke tumoren. Er is internationale consensus dat dit voor geselecteerde tumoren de voorkeursbehandeling kan zijn. Wetenschappelijk bewijs van een hoger niveau zal ook daarom niet meer worden gegenereerd.

#### **4.c. Standpunt**

### **Standpunt CVZ**

In de twee voorafgaande paragrafen concludeert het CVZ dat protonentherapie bij de indicatiegebieden chordomen en chondrosarcomen zorg is zoals medisch-specialisten die plegen te bieden en zorg is die voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Dit betekent dat protonentherapie bij de indicatiegebieden chordomen en chondrosarcomen een te verzekeren prestatie ingevolge de Zvw is.

Dit standpunt laat onverlet dat voor iedere *individuele* patiënt nagegaan dient te worden of protonentherapie inderdaad de meest geëigende vorm van radiotherapie is in vergelijking met andere technieken zoals bijvoorbeeld stereotactische radiotherapie. In paragraaf 6.b gaan we hier verder op in.

## **5. Pediatrische tumoren**

### **5.a. Beoordeling 'plegen te bieden'**

**'Plegen te bieden'** Zorg die 'pleegt te worden geboden' betreft – kort gezegd – zorg die de beroepsgroep (in casu: de

beroepsgroep van medisch-specialisten) rekent tot het aanvaarde arsenaal van zorg. Het CVZ meent dat voor wat protonentherapie betreft aan deze voorwaarde wordt voldaan. Weliswaar is de zorg in Nederland niet voorhanden, maar de praktijk is dat Nederlandse artsen patiënten met genoemde indicatie en ten aanzien van wie zij hebben vastgesteld dat protonentherapie de meeste geëigende vorm van radiotherapie is (in vergelijking met andere vormen van radiotherapie) doorverwijzen naar een buitenlandse zorgaanbieder. Daaruit kan naar de mening van het CVZ worden afgeleid dat de behandeling tot het aanvaarde zorgarsenaal van de betreffende beroepsgroep behoort. Dat leidt tot de conclusie dat protonentherapie ‘zorg is zoals medisch-specialisten die plegen te bieden’.<sup>10</sup>

### **5.b. Beoordeling ‘de stand van de wetenschap en praktijk’**

#### **Werkwijze**

#### **Opmerking vooraf over werkwijze**

Bij de beoordeling van ‘de stand van de wetenschap en praktijk’ maakt het CVZ o.a. gebruik van het bovengenoemde Signaleringsrapport van de GR (1) en van enkele recente systematische reviews over protonentherapie bij diverse indicaties (3-6). De conclusies van de reviews is niet altijd gelijklopend, o.a. afhankelijk van de inclusiecriteria voor de review. Daarom wordt elke review van de betreffende indicatie hieronder afzonderlijk besproken, hoewel ze elkaar (ook wat betreft de auteurs) deels overlappen.

#### **Chronische ziekte, sec. tumoren en kans op ontwikkelingsstoornissen**

#### **Beoordeling**

Radiotherapie heeft als belangrijk nadeel dat late schade kan optreden, soms na > 10 jaar tot symptomen leidend. Bovendien kunnen secundaire tumoren ontstaan als gevolg van radiotherapie. Bij kinderen speelt daarnaast nog het probleem dat de ontwikkeling (zowel de groei [door GH-deficiëntie] als de cognitieve ontwikkeling) gestoord kan worden t.g.v. radiotherapie op het centraal zenuwstelsel. Bestraling van een extremiteit of van het gelaat kan verder tot asymmetrieën leiden door groeivertraging van het betreffende lichaamsdeel. De lange termijns overleving na kanker neemt toe: inmiddels is de 5-jaars overleving voor kinderen 80 tot 85 % (7). De late gevolgen van radiotherapie zijn dan ook van toenemend belang. Vooral de laatste jaren zijn hierover gegevens gepubliceerd uit grote cohortstudies. Hieronder volgt een korte bespreking van de belangrijkste publicaties op dit gebied.

#### **Epidemiologische data lange termijn**

De Amerikaanse Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) volgt de gezondheidstoestand van een groot cohort (> 10.000 personen) dat in de periode 1970-1986 op de kinderleeftijd werd behandeld i.v.m. kanker.

<sup>10</sup> Het CVZ heeft deze conclusie ook al getrokken ten tijde van het verschijnen van zijn Rapport Betekenis en beoordeling criterium ‘plegen te bieden’. Diemen: CVZ, 2008. Publicatienummer 268. [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl).

De uitkomsten zijn vergeleken met die van gezonde siblings. In 2006, 2007 en 2009 is uitvoerig gerapporteerd over de bevindingen (8-13).

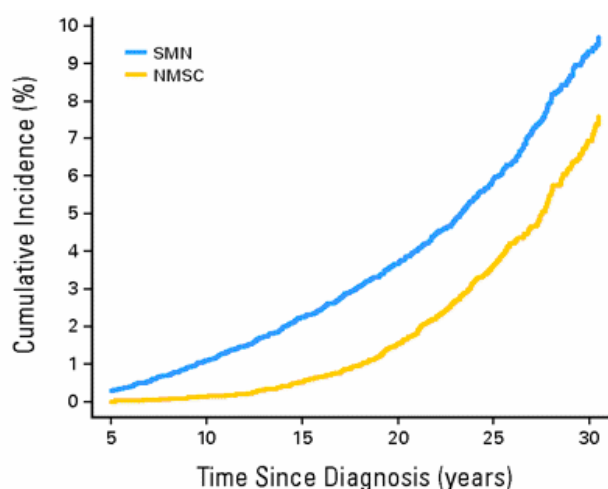
62% van de onderzochte personen kampte met een chronische aandoening, bij 27% was de aandoening ernstig of levensbedreigend. Vergeleken met siblings is de kans op problemen met het houdings- en bewegingsapparaat, op neurocognitieve stoornissen, op hartfalen en op cardiovasculaire ziekte sterk verhoogd (RR 54 - 10). Het relatieve risico op een (secundaire) maligniteit is 15,1. Er werden vijf behandelingscombinaties geïdentificeerd met een relatief risico > 10 op een ernstige chronische aandoening. Vier van deze combinaties bevatten radiotherapie.

In een vervolg rapportage is het optreden van secundaire maligniteiten apart geanalyseerd. De cumulatieve incidentie na 20 jaar was 3.2% en na 30 jaar 9.3%.

De kans op een secundaire maligniteit blijft dus ook na lange tijd stijgen en stijgt zelfs sneller na > 20 jaar (zie figuur 1). Radiotherapie is één van de risicofactoren voor het optreden van secundaire maligniteiten, en dit risico is i.h.a. dosisafhankelijk.

Ook de fertiliteit kan worden beïnvloed door oncologische behandelingen. Voor zowel acuut als later optredend ovarieel falen is radiotherapie een dosisafhankelijke risicofactor (12). Over het effect op testiculaire functie rapporteert de CCSS niet. Ook heeft bestraling effect op het welslagen van latere zwangerschappen: zowel de kans op spontane abortus als op dysmaturiteit kan toenemen.

In de rapportage over late mortaliteit blijkt dat late doodsoorzaken vooral de secundaire maligniteiten en de late schade aan hart en longen zijn. Radiotherapie is een belangrijke risicofactor voor sterfte t.g.v. secundaire maligniteit en t.g.v. cardiaal lijden (11).



**Figuur 1:** Cumulative incidence of second malignant neoplasms (SMNs) and nonmelanoma skin cancer (NMSC) in childhood cancer survivors. At the 30-year follow-up, the cumulative

incidence of SMNs and NMSC continues to increase with time since 5 years after diagnosis of primary childhood cancer (13).

**Nederlands cohort**

Geenen et al. beschrijven de lange termijns gegevens van een *Nederlands* cohort van ruim 1300 personen die op de kinderleeftijd zijn behandeld wegens kanker (14). De mediane follow-up duur was 17 jaar, de gemiddelde leeftijd aan het eind van de follow-up 24,4 jaar. 75% van de personen had één of meer adverse events meegemaakt.<sup>11</sup> Meerdere en/of ernstige adverse events kwamen voor bij 55% van de personen die met radiotherapie waren behandeld, bij 25% van de personen behandeld met chirurgie en bij 15% van de personen behandeld met chemotherapie.

**Protonen ook minder schadelijk i.v.m. state-of-the-art fotonentherapie**

De boven beschreven cohorten zijn in de tachtiger jaren behandeld met radiotherapie. Inmiddels is de conventionele (fotonen) radiotherapie verder ontwikkeld, met als meest recente modificatie de intensity-modulated radiotherapie. Hiermee is het mogelijk bestraling op omliggende weefsels te reduceren, waarmee de kans op late schade ook afneemt. De integrale dosis daalt echter niet en neemt mogelijk zelfs toe, waardoor naar verwachting de kans op secundaire tumoren niet zal dalen, maar mogelijk zelfs verder toenemen (15). Met behulp van protonentherapie kan de integrale dosis wel aanzienlijk worden verlaagd, waardoor de kans op secundaire tumoren naar verwachting ook zal afnemen (15, 16).

Overigens is recent voor volwassenen voor de eerste keer aangetoond in een retrospectieve gematchte cohort studie dat het risico op maligniteiten minder is na behandeling met protonen dan na behandeling met fotonen. In dit onderzoek bij 503 protonen patiënten gematcht met 1591 fotonen-patiënten traden na een mediane follow-up van 7.7 jaar bij 6.4 % van de protonen patiënten secundaire tumoren op, en bij 12.8 % van de fotonenpatiënten (17). Deze data zijn alleen nog in abstractvorm gepubliceerd.

**Systematische reviews**

In de systematische reviews van Lodge, Brada en Pijls (3-5) worden pediatrie tumoren niet apart besproken. Olsen et al. beschrijven zes case series over behandeling met protonen van intracranieële tumoren bij kinderen (6). Een vergelijking met conventionele behandeling is niet gemaakt. Lokale tumor controle was goed, maar er zijn complicaties gemeld als neuropsychologische schade, hypofyse-schade en cataract. De follow-up duur is nog te kort om iets te kunnen zeggen over het optreden van secundaire maligniteiten.

**Gezondheidsraad**

In het Signaleringsrapport van de GR (1) worden de late

---

<sup>11</sup> Deze nadelige effecten of adverse events zijn gedefinieerd door de US National cancer Institute: CTCAEv3.0, [www.ctep.cancer.gov/formsCTCAEv3.pdf](http://www.ctep.cancer.gov/formsCTCAEv3.pdf). Enkele voorbeelden van veel voorkomende adverse events zijn: psychosociale of cognitieve problemen, weefselhypoplasie, klachten van het houdings- en bewegingsapparaat (amputatie, scoliose), nefrologische aandoeningen, groeihormoon deficientie en vruchtbaarheidsstoornissen.

effecten van radiotherapeutische behandelingen op de kinderleeftijd uitvoerig besproken. Volgens de GR is een denkbare benadering dat voor elk kind dat wegens kanker in aanmerking komt voor radiotherapie, een behandeling met protonen mede in overweging wordt genomen, gesteld dat deze modaliteit beschikbaar is. "Een individuele afweging op basis van gesimuleerde behandelplannen kan dan uitwijzen of protonenbestraling ook belangrijk voordeel mag worden verwacht. Uiteraard zullen hierbij ook de kosten van de behandeling in de afweging betrokken moeten worden." Het Signaleringsrapport bevat een overzicht van de medisch-wetenschappelijke literatuur betr. pediatrische tumoren en protonenbestraling.

### **Conclusie CVZ**

Het CVZ concludeert uit de beschikbare literatuur en uit de rapportage van de Gezondheidsraad dat voor geselecteerde pediatrische tumoren protonentherapie zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk. Argumenten hiervoor zijn de volgende:

- er zijn aanwijzingen dat protonentherapie minstens gelijkwaardig is aan optimale conventionele radiotherapie wat betreft lokale tumorcontrole, maar minder nadelige effecten op de lange termijn tot gevolg heeft;
- Met name de kans op secundaire maligniteiten neemt af als gevolg van de keus voor protonentherapie. Dit betekent dat ook bij gelijke effectiviteit wat betreft lokale tumorcontrole, behandeling met protonentherapie in principe de voorkeur verdient;
- Voor intracranieële tumoren op de kinderleeftijd geldt dat conventionele bestraling kan leiden tot stoornissen in de neurocognitieve ontwikkeling. Vanwege de gunstiger dosisverdeling van protonentherapie en daarmee de afname van de kans op neurocognitieve schade, geldt met name voor deze patiënten dat behandeling met protonentherapie in principe de voorkeur verdient;
- Protonentherapie wordt al geruime tijd toegepast bij pediatrische tumoren. Er is internationale consensus dat dit voor geselecteerde tumoren de voorkeursbehandeling kan zijn.

### **5.c. Standpunt**

#### **Standpunt CVZ**

In de twee voorafgaande paragrafen concludeert het CVZ dat protonentherapie bij het indicatiegebied pediatrische tumoren zorg is zoals medisch-specialisten die plegen te bieden en zorg is die voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Dit betekent dat protonentherapie bij het indicatiegebied pediatrische tumoren een te verzekeren prestatie ingevolge de Zvw is.

Dit standpunt laat onverlet dat voor iedere *individuele* patiënt nagegaan dient te worden of protonentherapie



inderdaad de meest geëigende vorm van radiotherapie is in vergelijking met andere technieken zoals bijvoorbeeld brachytherapie en intensity modulated radiotherapie. In paragraaf 6.b gaan we hier verder op in.

## 6. Aandachtspunten/consequenties

### **Conclusie: verzekerde zorg**

In de voorgaande hoofdstukken stelt het CVZ vast dat protonentherapie bij de indicatiegebieden intra-oculaire tumoren, chordomen/chondrosarcomen en pediatrische tumoren onderdeel uitmaakt van het te verzekeren basispakket. Er is immers voldaan aan de geldende wettelijke voorwaarden (het betreft zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden en de zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk).

Op vier punten gaat het CVZ hierna in, te weten:

- beschikbaarheid van de zorg en de gevolgen voor de (hoogte van de) vergoeding van kosten;
- algemeen indicatievereiste Zvw;
- indicatieprotocol
- vergunningplicht WBMV.

### **Zorg alleen buiten Ned. beschikbaar**

#### **6.a. Beschikbaarheid protonentherapie en (hoogte) vergoeding**

Protonentherapie is (nog) niet beschikbaar in Nederland. De zorg is op dit moment alleen in het buitenland te verkrijgen en patiënten die in aanmerking komen voor de behandeling worden door hun Nederlandse arts verwezen naar een buitenlands ziekenhuis. Om hoeveel patiënten zal het gaan? De GR geeft in zijn in december 2009 verschenen signaleringsrapport (1) een schatting van het aantal Nederlandse patiënten voor wie protonenbestraling beschouwd kan worden als een 'standaard-behandeling'. Dat aantal bedraagt maximaal 252 patiënten per jaar. Volgens de GR is dit ongeveer 0,6% van het totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor radiotherapie.

De vraag die opkomt is: krijgt een verzekerde die is aangewezen op protonentherapie (zie ook paragraaf 6.b) en de zorg in het buitenland ondergaat de kosten van deze zorg vergoed resp. deze zorg verstrekt? Het antwoord op deze vraag is 'ja', zij het dat er wel - afhankelijk van de individuele situatie - voorwaarden en beperkingen kunnen gelden. Hierna zetten we dat in grote lijnen uiteen, waarbij allereerst de toepassing van de Zvw aan bod komt en vervolgens de toepassing van de (EEG) Verordening.

### **Toepassing Zvw**

#### **Toepassing Zvw (beroep op polis)**

De toepassing van de Zvw is niet beperkt tot zorg binnen de grenzen van Nederland.

In feite biedt de Zvw (en de daarop gebaseerde individuele polissen) wereld-dekking.

Hoe pakt dit uit in geval voor de zorg een naturaprestatie geldt en hoe als er sprake is van een

restitutieprestatie?

**Natura**

*Naturaprestatie*

Indien in de polis een verzekerde prestatie is vormgegeven als naturaprestatie heeft de verzekerde voor wat betreft dat onderdeel *recht op zorg*. Een zorgverzekeraar voorziet daarin door contracten te sluiten met zorgverleners. Verzekerden zijn - wil de zorg onder de dekking vallen - in beginsel verplicht zich te wenden tot een gecontracteerde zorgverlener. Wendt een verzekerde zich tot een niet-gecontracteerde zorgverlener, dan krijgt hij de kosten vergoed, maar de verzekerde kan geconfronteerd worden met een korting op de vergoeding van kosten.

De mogelijkheid voor zorgverzekeraars om bij een naturapolis een korting toe te passen indien een verzekerde zich tot een niet-gecontracteerde zorgverlener wendt, vindt haar grondslag in artikel 13 van de Zvw. De zorgverzekeraars bepalen in hun polissen hoe hoog de korting is. Deze verschilt per zorgverzekeraar.

**Gecontracteerde zorg**

Een zorgverzekeraar kan besluiten om ten behoeve van zijn verzekerden protontherapie in te kopen bij (contracten te sluiten met) bepaalde klinieken in het buitenland. Als een verzekerde zich tot zo'n kliniek wendt, rekent de zorgverzekeraar - buiten de verzekerde om - het overeengekomen tarief rechtstreeks af met de betreffende kliniek.

**Geen gecontracteerde zorg**

Het kan ook zijn dat een zorgverzekeraar geen protontherapie inkoop en dat er dus geen gecontracteerde zorg op dat punt voorhanden is. Kan een verzekerde in dat geval geconfronteerd worden met een in de polis genoemde korting? Het CVZ beantwoordt deze vraag ontkennend en overweegt daarbij het volgende. Een consequentie van het naturasysteem is, dat de verzekeraar een leveringsplicht heeft: hij is gehouden de verzekerde zorg binnen redelijke termijn te leveren. Kan hij dat niet zelf of via een door hem gecontracteerde aanbieder, en moet de verzekerde daarom uitwijken naar een niet-gecontracteerde aanbieder (in binnen-of buitenland) dan is sprake van wanprestatie. Op grond van het Burgerlijk Wetboek dient de zorgverzekeraar de schade die de verzekerde hierdoor lijdt te vergoeden. De schade betreft de volledige kosten van de behandeling in het buitenland (het volledige buitenlandse tarief).

**Restitutie**

*Restitutieprestatie*

Ingeval van een restitutiepolis heeft een verzekerde *recht op vergoeding van de kosten van zorg*. Een verzekerde is in dat geval niet verplicht zich tot een door zijn zorgverzekeraar gecontracteerde zorgverlener

te wenden<sup>12</sup>.

De verzekerde heeft vrije keuze en kan zich desgewenst ook vervoegen bij een buitenlandse zorgverlener. Op een restitutiepolis is artikel 2.2, tweede lid, onder b, Bzv van toepassing. Daarin is bepaald dat op de vergoeding van de kosten in mindering worden gebracht de kosten die hoger zijn dan in de Nederlandse markt-omstandigheden in redelijkheid passend is te achten. Het CVZ meent echter dat een verzekeraar in geval het om protonentherapie gaat zich niet op deze bepaling kan beroepen. Aangezien protonentherapie in Nederland niet voorhanden is, is geen sprake van een Nederlands marktconform tarief. Ook is het in dit specifieke geval niet mogelijk om aan te sluiten bij het tarief van een DBC van een vergelijkbare, wèl in Nederland voorhanden zijnde behandeling. Voor een verzekerde voor wie volgens de beoordeling van zijn Nederlandse arts protonentherapie de behandeling van eerste keuze is en die dus op de zorg is aangewezen, is immers geen vergelijkbare Nederlandse behandeling aan te wijzen. Dit betekent dat er in dit specifieke geval geen grondslag is om de vergoeding te verminderen. Een zorgverzekeraar zal – ook in geval er sprake is van een restitutiepolis - de totale kosten van de in het buitenland verleende zorg moeten vergoeden.

**Reiskosten verzekerde**

*Vergoeding van reiskosten verzekerde en begeleider(s) op grond van de polis*

Op grond van de polis Zvw (natura en restitutie) bestaat recht op vergoeding van de kosten van vervoer per auto of per openbaar middel van vervoer (in de laagste klasse) over een enkele reisafstand van maximaal 200 kilometer voor zover de verzekerde oncologische behandelingen met chemotherapie of radiotherapie moet ondergaan. Protonentherapie is een vorm van radiotherapie. Verder is in de polis bepaald dat als de zorgverzekeraar een verzekerde toestemming geeft zich te wenden tot een bepaalde persoon of instelling de beperking van 200 kilometer niet geldt<sup>13</sup>.

**Reiskosten begeleider(s)**

Verder bepalen de polissen Zvw (natura en restitutie) dat vervoer tevens vervoer van een begeleider omvat, indien begeleiding noodzakelijk is, of indien het betreft begeleiding van kinderen beneden de zestien jaar. Verder is bepaald dat in bijzondere gevallen de zorgverzekeraar begeleiding door twee personen kan toestaan.<sup>14</sup>

**(EEG)**

***Toepassing (EEG) Verordening 1408/71***

<sup>12</sup> Overigens: ook bij een restitutiepolis kan een zorgverzekeraar bepalen dat de verzekerde zich tot bepaalde zorgverleners moet wenden met wie de zorgverzekeraar een contract heeft gesloten.

<sup>13</sup> Zie artikel 2.14 Bzv.

<sup>14</sup> Zie artikel 2.15, lid 2, Bzv.

### **Verordening**

Voor zover de zorg plaatsvindt binnen Europa, de EER-landen<sup>15</sup> en Zwitserland, is naast de eigen polis (zorgverzekering) ook de (EEG) Verordening 1408/71 (hierna: Verordening) van toepassing. In dit kader is relevant dat een verzekerde een beroep kan doen op artikel 22, lid 1, onder c en sub i, van de Verordening en zijn zorgverzekeraar toestemming kan vragen om naar het grondgebied van een andere lidstaat te gaan teneinde aldaar een voor de gezondheidstoestand passende behandeling te ondergaan. In dat geval bestaat aanspraak op geneeskundige behandelingen *volgens de wettelijke regeling van de lidstaat waar de zorg wordt verleend*.<sup>16</sup> Volgens het tweede lid van artikel 22 mag de toestemming niet worden geweigerd, wanneer de desbetreffende behandeling behoort tot de prestaties waarin de wettelijke regeling van de eigen lidstaat voorziet (voor Nederland is dit een aanspraak op basis van de individuele polis), en de behandeling in kwestie de verzekerde niet kan worden gegeven binnen de termijn die gewoonlijk nodig is voor de desbetreffende behandeling in de Lid-Staat waar hij woont. Daarbij moet rekening worden gehouden met de gezondheidstoestand van de verzekerde van dat moment en het te verwachten ziekteverloop. Met andere woorden, als het gaat om een behandeling die in beginsel tot de Nederlandse polisaanspraken behoort, maar die niet of niet tijdig verleend kan worden (gelet op zijn gezondheidstoestand etc.), dan kan de zorgverzekeraar de gevraagde toestemming om naar een niet-gecontracteerde instelling elders in Europa (of EER-land of Zwitserland) te gaan, niet weigeren.

### **Eigen bijdrage**

Van belang is verder dat indien in het buitenland een eigen bijdrage geldt, de zorgverzekeraar verplicht is om deze aan de verzekerde te restitueren, tenzij in Nederland voor dezelfde prestatie een (vergelijkbare) eigen bijdrage geldt.<sup>17</sup>

### **Reiskosten verzekerde**

Verder bestaat aanspraak op vergoeding van de kosten van de reis naar het buitenland, echter alleen indien volgens de wettelijke regeling van de eigen Lid-Staat (voor Nederland is dit een aanspraak op basis van de individuele polis) er eenzelfde overeenkomstige aanspraak bestaat voor een behandeling in een plaatselijk ziekenhuis (artikel 49 EG-verdrag). In de Nederlandse situatie is hierin voorzien. Op grond van artikel 2.14 Bzv is een te verzekeren prestatie het vervoer per auto of per openbaar middel van vervoer (in de laagste klasse) over een enkele reisafstand van maximaal 200 kilometer voor zover de verzekerde oncologische behandelingen met chemotherapie of

---

<sup>15</sup> EER-landen zijn staten die partij zijn bij de Overeenkomst betreffende de Europese Ruimte. Het betreft: Liechtenstein, Noorwegen en IJsland.

<sup>16</sup> Dit betekent dat alleen aanspraak bestaat als protonentherapie volgens de nationale ziektekostenregeling van het land waar de verzekerde de zorg zal ondergaan, tot de aanspraken behoort.

<sup>17</sup> Arrest Vanbraekel: RZA 2001, 117 Hof van Justitie EG, C-368/98 12-07-2001.

radiotherapie moet ondergaan. Protonentherapie is een vorm van radiotherapie. Verder is bepaald dat als de zorgverzekeraar een verzekerde toestemming geeft zich te wenden tot een bepaalde persoon of instelling de beperking van 200 kilometer niet geldt.

**Reiskosten begeleider(s)**

Ook bestaat aanspraak op vergoeding van de kosten van de reis naar het buitenland van de begeleider van de verzekerde, zij het dat ook dan geldt dat deze vergoeding alleen aan de orde is als – vlot gezegd – op grond van de Nederlandse wettelijke regeling aanspraak daarop bestaat. Dit laatste is het geval. Op grond van artikel 2.15, lid 2, Bzv omvat vervoer tevens vervoer van een begeleider, indien begeleiding noodzakelijk is, of indien het betreft begeleiding van kinderen beneden de zestien jaar. Verder is bepaald dat in bijzondere gevallen de zorgverzekeraar begeleiding door twee personen kan toestaan.

**Nieuwe Verordeningen**

*Punt van aandacht is dat per 1 mei 2010 nieuwe EG Verordeningen zullen gaan gelden. Vanaf die datum zijn voor het onderhavige onderwerp relevant artikel 20 Verordening (EG) Nr. 883/2004<sup>18</sup> en artikel 26 Verordening (EG) Nr. 987/2009<sup>19</sup>. De hiervoor beschreven toestemmingsbepalingen blijven in de nieuwe situatie in grote lijnen ongewijzigd. Een toelichting bij de nieuwe Verordeningen zal binnenkort op de website van het CVZ worden geplaatst ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).*

---

<sup>18</sup> Gepubliceerd in PB L 166 van 30-04-2004 en laatstelijk gewijzigd bij PB L 284 van 30-10-2009.

<sup>19</sup> Gepubliceerd in PB L 284 van 30-10-2009.

**Kernboodschap** Kernboodschap is dat op de Verordening alleen een beroep kan worden gedaan als de protonentherapie in een EU-land, EER-land en Zwitserland plaatsvindt en protonentherapie volgens de nationale ziektekostenregeling van het betreffende land (het land waar de verzekerde de zorg zal ontvangen) tot de aanspraken behoort. Begrepen is dat – als het om Europa gaat - patiënten vanuit Nederland voor protonentherapie voornamelijk naar Zwitserland (Villingen), Frankrijk (Parijs/Orsay) en Duitsland (München en in de toekomst Heidelberg en Essen) gaan. Voor zover het CVZ heeft kunnen nagaan behoort protonentherapie tot de verzekerings-aanspraken van de betreffende landen. Het is aan de zorgverzekeraars om in een individuele zaak precieze informatie hierover in te winnen bij de lokale instanties/het verbindingkantoor.<sup>20</sup> Begrepen is dat patiënten soms naar USA (Boston) worden doorverwezen. Voor deze zorgverlening gelden de regels van de Zorgverzekeringswet (en de daarop gebaseerde polissen). Zie hiervoor de passage over ‘toepassing Zvw (beroep op polis)’.

Verder is nog van belang dat de verzekerde de keuze heeft om de voor hem meest gunstige optie te kiezen, de verzekeringspolis (Zvw) of de Verordening.

### **6.b. Individueel indicatievereiste Zvw**

**Niet automatisch recht op vergoeding/behandeling** Zoals gezegd, behoort protonentherapie bij de indicatiegebieden intra-oculaire tumoren, chordomen/chondrosarcomen en pediatrie tumoren tot de te verzekeren prestaties Zorgverzekeringswet. Dit betekent echter niet dat elke verzekerde die een aandoening heeft binnen één van de genoemde indicatiegebieden ook automatisch in aanmerking komt voor (vergoeding van de kosten van) protonentherapie. In het vorenstaande is bij elk van de indicatiegebieden al aangegeven dat voor iedere individuele verzekerde zal moeten worden nagegaan of protonentherapie in zijn geval de meest geëigende vorm van radiotherapie is. Voor wat de zorgverzekering betreft vloeit dit voort uit artikel 2.1, derde lid, van het Besluit zorgverzekering. Dat artikel bepaalt dat een verzekerde slechts recht op vergoeding van kosten van zorg heeft voor zover hij naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen op de zorg. Of dit het geval is hangt af van de individuele omstandigheden van het geval, waarbij een zorgverzekeraar ook de mogelijkheid heeft om de kosten van de behandeling af te wegen tegen de meerwaarde van de specifieke behandeling voor de verzekerde in vergelijking met andere voor handen zijnde behandelingen.

**Individuele beoor-** Zorgverzekeraars gaan in de praktijk voor wat betreft de

---

<sup>20</sup> Verder is nog van belang dat de betreffende klinieken/ziekenhuizen zogenaamde ‘staats-/ openbare ziekenhuizen’ moeten zijn. Zorgverzekeraars kunnen daarover informatie inwinnen bij de lokale instanties/het verbindingorgaan.

## ***deling***

individuele beoordeling (is verzekerde in redelijkheid op de zorg aangewezen?) in veel gevallen af op de beoordeling en indicatiestelling door de behandelend arts. Het CVZ adviseert die handelwijze ook t.a.v. protonentherapie te volgen, gezien de voor deze beoordeling vereiste specifieke deskundigheid en de werkwijze die in de medische praktijk moet worden gevolgd.

Vaste werkwijze moet zijn dat de behandelend arts per individuele patiënt waarvoor protonentherapie mogelijk een optie is, afweegt of met een protonenbehandeling een belangrijk voordeel voor de betreffende patiënt is te behalen ten opzichte van andere in aanmerking komende bestralingsmogelijkheden. Deze afweging gebeurt op basis van gesimuleerde behandelplannen, aan de hand waarvan behandeling met fotonen en behandeling met protonen met elkaar kunnen worden vergeleken. Naast de gesimuleerde behandelplannen zal de arts ook de mogelijkheden van de patiënt (is deze qua conditie/persoonlijke omstandigheden in staat de voor hem belastende gang naar het buitenland te maken?) in de afweging betrekken. Het laten meewegen van de meerkosten van de protonenbehandeling ten opzichte van andere bestralingsmogelijkheden zal – zo meent het CVZ – op dit moment niet mogelijk zijn, omdat eenduidige gegevens daarover ontbreken.

## ***Aanbeveling***

Het CVZ voegt hier nog aan toe dat het aanbeveling verdient dat de behandelaars voor de individuele inschatting op basis van de gesimuleerde behandelplannen, én voor de follow-up na behandeling gestandaardiseerde methodieken gebruiken, zodat e.e.a. zorgvuldig wordt vastgelegd.

### ***6.c. Indicatieprotocol***

## ***Opstellen indicatie-protocol***

Het feit dat de zorg niet in Nederland beschikbaar is (maar bij bepaalde indicatiegebieden wel tot de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw behoort), dwingt er naar de opvatting van het CVZ toe dat de betrokken beroepsgroepen op zeer korte termijn richtlijnen opstellen waarin aangegeven wordt op welke wijze selectie van patiënten plaatsvindt. Begrepen is dat er binnen de beroepsgroep van radiotherapeuten (de NVRO) inmiddels plannen zijn om tot het opstellen van een dergelijk indicatieprotocol te komen. Het CVZ juicht dit toe en dringt aan op voortvarendheid op dit punt.

Uit de reactie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) in het kader van de inhoudelijke consultatie (zie hoofdstuk 7) begrijpt het CVZ dat er op dit moment voor de oncologische behandeling van kinderen (inter)nationale protocollen gelden, waarbinnen de afspraken over indicatiestelling voor protonentherapie al grotendeels zijn vastgelegd.

#### **6.d. Vergunningplicht WBMV**

##### **WBMV- vergunningplicht**

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. Per 11 november 2009 is een nieuw planningsbesluit in werking getreden, het Planningsbesluit radiotherapie 2009<sup>21</sup>. Dat planningsbesluit biedt ruimte voor uitbreiding van het aantal radiotherapeutische centra. Het tot 1 januari 2010 geldende maximum van 21 vergunninghoudende centra is losgelaten.

##### **Uitstroom uit WBMV**

In de bijlage bij het nieuwe planningsbesluit wordt verder melding gemaakt van het besluit van de minister om radiotherapie per 2012 uit artikel 2 WBMV te laten uitstromen. Daarmee zal de vergunningplicht per 2012 komen te vervallen. Dit zal niet het geval zijn voor protonentherapie, aldus de bijlage bij het planningsbesluit. Dit wordt als volgt toegelicht:

*“Een onderdeel van radiotherapie is de protonentherapie. Dit is een veelbelovende technologie, maar deze verkeert nog in een vroege fase van ontwikkeling. Voor slechts enkele indicaties heeft de behandeling een bewezen meerwaarde boven de conventionele radiotherapie. Ik stel vast dat er nog veel onderzoeksvragen zijn op het gebied van indicatiestelling, effectiviteit en doelmatigheid. Ik acht het daarom nu niet verantwoord om ook de protonentherapie per 2012 uit te laten treden. Deze vorm van radiotherapie zal dus na 2012 als bijzondere medische verrichting onder artikel 2 van de WBMV blijven. Ik volg hierbij het advies van de Gezondheidsraad.”*

##### **Beperking aantal centra**

In het op 18 december 2008 aan de minister van VWS uitgebrachte advies ‘De radiotherapie belicht. Een vooruitblik tot 2015’ (18) heeft de Gezondheidsraad er ook voor gepleit om de toepassing van protonentherapie te beperken tot enkele locaties in Nederland. In het in december 2009 uitgebrachte signaleringsrapport over protonentherapie heeft de GR dit opnieuw naar voren gebracht (1). Zoals eerder gezegd in het Rapport protonentherapie van maart 2009 (2), sluit het CVZ zich hierbij aan. Een beperking tot een paar centra geldt op dit moment niet. Het ministerie van VWS stelt zich op het standpunt dat de vergunning die de centra op dit moment hebben of binnenkort krijgen op grond van het nieuwe planningsbesluit, de mogelijkheid biedt om protonentherapie te gaan toepassen. Volgens VWS valt protonen-

<sup>21</sup> Staatscourant van 9 november 2009, nr. 16811.



therapie dus onder de huidige en de eventueel binnenkort af te geven vergunningen voor radiotherapie. Het CVZ heeft begrepen dat er op dit moment nog geen centra in Nederland zijn die definitief besloten hebben tot het opzetten van een protonenfaciliteit. Er zijn wel drie initiatieven die zich bevinden in een stadium van verkenning en voorbereiding. Om te voorkomen dat meer centra dan gewenst gaan starten met protonentherapie, is er naar de opvatting van het CVZ voor de minister aanleiding om – in ieder geval zodra de genoemde plannen nadere vorm krijgen – de beperking van het aantal centra voor protonentherapie door middel van aanpassing van het planningsbesluit formeel te regelen.

**Uniforme dataregistratie**

Het CVZ dringt er verder op aan om te zijner tijd aan de vergunning die voor toepassing van protonentherapie verleend zal worden aan een aantal ziekenhuizen (op basis van een aangepast planningsbesluit), de voorwaarde te verbinden dat binnen de centra uniforme dataregistratie plaatsvindt.<sup>22</sup>

## 7. Inhoudelijke consultatie

**Consultatie**

Het CVZ heeft het conceptrapport – voor zover het gaat om de conclusies over de stand van de wetenschap en praktijk – voorgelegd aan de wetenschappelijke vereniging van een aantal beroepsgroepen. Het betreft de wetenschappelijke verenigingen van de beroepsgroepen: Radiotherapie en Oncologie, Medische Oncologie, Kindergeneeskunde, Heelkunde, Oogheelkunde en Neurologie. Ook de Orde van Medisch Specialisten heeft het conceptstuk toegezonden gekregen.

**Ontvangen reacties**

De ontvangen reacties geven wij hierna in grote lijnen weer en voorzien wij – zo nodig – van een reactie. Enkele opmerkingen hebben ons aanleiding gegeven de tekst van het rapport aan te vullen resp. te herzien.

**NVK**

**Reactie Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)**

De NVK laat weten de conclusie van het CVZ dat “voor geselecteerde pediatrische tumoren protontherapie zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk” te onderschrijven. Zij voegt toe dat kinderen tegenwoordig ook al naar het buitenland worden verwezen. Deze verwijzing gebeurt mede op grond van voor de interne kinderoncologische behandeling opgestelde (inter)nationale protocollen, waarbinnen de afspraken over indicatie voor protonentherapie grotendeels zijn vastgelegd. De NVK attendeert in haar brief op de grote

---

<sup>22</sup> De NVK wijst in haar reactie op het conceptstuk voor wat dataregistratie betreft op de SKION, de Stichting Kinderoncologie Nederland, die een basisstructuur voor registratie van dit soort gegevens biedt, inclusief de combinatie met de projectgroep LATER (Lange termijn effecten registratie). Met deze organisatie kan volgens de NVK voor wat het punt van dataregistratie betreft samenwerking worden gezocht.

belasting voor het kind, de ouders en overige kinderen binnen het gezin, indien behandeling in het buitenland plaatsvindt en geeft verder een schets van de voorwaarden/specifieke eisen die aan de orde zijn bij en de basis vormen voor de kideroncologische behandeling. Kortheidshalve verwijst het CVZ voor deze onderdelen naar de brief van de NVK. Tot slot laat de NVK weten de noodzaak voor strikte registratie van diagnose en behandeling nadrukkelijk te onderschrijven, met name vanwege de late effecten van deze therapie. De NVK wijst in dit verband op de SKION, de Stichting Kinderoncologie Nederland, die een basisstructuur voor registratie van dit soort gegevens biedt, inclusief de combinatie met de projectgroep LATER (Lange termijn effecten registratie). Een samenwerking met deze bestaande organisatie raadt de NVK met klem aan.

#### **LWNO/NVN**

#### ***Reactie Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO) en Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)***

De reactie van de LWNO en de NVN betreft protonen-therapie in het algemeen en gaat niet in op de specifieke indicaties die in het onderhavige rapport zijn beschreven. Het betreft een tweetal opmerkingen:

1) De aantallen patiënten en de directe gezondheidswinst dankzij protonenbestraling worden door het CVZ waarschijnlijk te optimistisch ingeschat.

Er is volgens LWNO/NVN te weinig klinisch bewijs dat protonen-therapie beter is dan conventionele hoge precisie-bestraling met fotonen en inwendige bestraling (brachytherapie).

2) anderzijds – zo voegt de LWNO/NVN toe – wordt de indirecte winst voor medisch-wetenschappelijk onderzoek, technologische innovatie en economische spin-off door het CVZ onderbelicht. Men wijst erop dat Nederland voor klinisch-oncologisch onderzoek een voorsprong heeft op de VS en de ons omringende landen, maar dat die voorsprong grotendeels teniet wordt gedaan door technologische achterstand in Nederland. LWNO/NVN pleit ervoor te investeren in protonenbestraling, omdat het een win-win situatie oplevert: winst in gezondheidszorg, winst in technologische kennis en winst in economische spin-off, waardoor Nederland de rol als voortrekker in het kankeronderzoek kan blijven vervullen.

#### **Reactie CVZ**

Wat het eerste punt betreft (nog weinig klinisch bewijs) merkt het CVZ op dat het in zijn rapport van 9 maart 2009 over protonentherapie (2) uiteen heeft gezet dat kort gezegd - uitkomsten van klinisch vergelijkende studies niet altijd nodig zijn om een uitspraak te kunnen doen over 'de stand van de wetenschap en praktijk', maar dat voor sommige indicaties modelstudies (planningsstudies en NTCP modellen) als basis kunnen dienen voor het nemen van een besluit op dit punt.

Dit is in lijn met de benadering die de Gezondheidsraad heeft beschreven in zijn in december vorig jaar verschenen signaleringsrapport (1). Om de op basis van de modellen berekende effecten uiteindelijk te kunnen toetsen in de praktijk is het uiteraard wel noodzakelijk dat er een goede dataregistratie en -analyse plaatsvindt. Het CVZ noemt deze noodzaak in zijn rapport van maart 2009 en in het onderhavige rapport bepleit het CVZ dit opnieuw. Verder merkt het CVZ op dat zijn conclusie in het onderhavige rapport, namelijk dat bij de besproken 'standaardindicaties' sprake is van zorg conform 'de stand van de wetenschap en praktijk', voornamelijk berust op het - ook door de Gezondheidsraad naar voren gebrachte - gegeven dat er onder radiotherapeuten/oncologen wereldwijd consensus over bestaat dat protontherapie bij de betreffende indicaties een geaccepteerde vorm van zorg is naast andere reeds gangbare vormen van bestraling.

Het belang van introductie van protontherapie in Nederland voor medisch-wetenschappelijk onderzoek, technologische innovatie en economische spin-off wordt in het onderhavige rapport inderdaad niet belicht. Gelet op het onderwerp van het rapport, ligt dat ook niet in de rede. In het eerder genoemde rapport van 9 maart 2009 over protontherapie (2) komt wel naar voren dat het CVZ belang hecht aan voortvarende introductie van kansrijke medische innovaties. De in dat rapport beschreven benadering (op welke wijze toetst het CVZ bij welke indicaties protontherapie zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk?'), waarbij opening wordt geboden om op basis van modelstudies tot een positief oordeel over 'de stand van de wetenschap en praktijk' te komen, getuigt daarvan.

## **NVRO**

### ***Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)***

De NVRO laat weten het conceptstandpunt te onderschrijven. De NVRO heeft bij de tekst nog wel een aantal (medisch inhoudelijke) opmerkingen:

- 1) De pediatrie tumoren worden in de analyse bij elkaar genomen, waardoor - aldus de NVRO - voorbijgegaan wordt aan de diversiteit van localisatie, gedrag en behandeling en dus ook aan positieve en negatieve gevolgen daarvan.
- 2) Referentie 17 betreft een verwijzing naar een abstract. Voor een volwaardige beoordeling van de resultaten zal de volledige publicatie moeten worden afgewacht.
- 3) De verwachting is dat de neutronenbestraling door de te kiezen apparatuur tot een laag niveau kan worden teruggebracht. Metingen blijven - aldus de NVRO - vooralsnog van belang om dit te verifiëren.
- 4) De in de concepttekst genoemde localisatie van chordomen en chondrosarcomen is niet geheel juist.

5) Verder is van belang dat individueel – per patiënt - beoordeeld zal moeten worden of radiotherapie met protonen een meerwaarde heeft boven bestraling met fotonen.

### **Reactie CVZ**

De reactie van het CVZ op deze opmerkingen is als volgt.

- 1) Protonentherapie is een behandelingsoptie, die in overweging moet worden genomen voor alle tumoren op kinderleeftijd die voor bestraling in aanmerking komen. Op basis van de voorhanden zijnde literatuur heeft het CVZ voor deze benadering gekozen. Die benadering is ook in lijn met de opvatting van de GR. Van belang is wel dat voor iedere individuele patiënt zal moeten worden nagegaan of protonentherapie in zijn geval de meest geëigende vorm van radiotherapie is. In hoofdstuk 6.b. gaat het CVZ op dit punt in.
- 2) Wij hebben naar aanleiding van deze opmerking de tekst aangepast.
- 3) Het CVZ neemt deze opmerking voor kennisgeving aan.
- 4) De in de tekst opgenomen gegevens hebben wij ontleend aan de literatuur. Om die reden handhaven wij de tekst op dat punt.
- 5) Het CVZ is het eens met deze opmerking en attendeert erop dat hoofdstuk 6.b. van het rapport ingaat op het vereiste van individuele beoordeling.

## **8. Vaststelling standpunten**

### **Standpunt**

De in dit rapport in hoofdstuk 3.c., 4.c. en 5.c. genoemde standpunten zijn vastgesteld op 23 maart 2010.

### Literatuurlijst

1. Signalement Protonenbestraling. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009. Publicatienummer 2009/17.
2. Rapport Protonentherapie. Diemen: CVZ, 2009. Publicatienummer 283. [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)
3. Lodge M, Pijls-Johannesma M, Stirk L, et al. A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. *Radiother Oncol* 2007; 83: 110-122.
4. Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D. Proton therapy in clinical practice: current clinical evidence. *J Clin Oncol* 2007; 25: 965-970.
5. Pijls-Johannesma MCG, de Ruyscher DKM, Dekker ALAJ, Lambin Ph. Protonen en ionen in de behandeling van kanker; systematisch literatuuroverzicht. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 2435-2441.
6. Olsen DR, Bruland OS, Frykholm G, Norderhaug IN. Proton therapy - a systematic review of clinical effectiveness. *Radiother Oncol* 2007; 83: 123-132.
7. Dickerman JD. The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics* 2007; 119: 554-568.
8. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *New Engl J Med* 2006; 355: 1572-1582.
9. Diller L, Chow EJ, Gurney JG, et al. Chronic disease in the childhood cancer survivor study cohort: a review of published findings. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2339-2355.

10. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 2007; 2: 3991-4008.
11. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer : a summary from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2328-2338.
12. Green DM, Sklar CA, Boice JD, et al. ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2374-2381.
13. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the childhood cancer survivor study cohort. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2356-2362.
14. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LCM, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 2007; 297; 2705-2715.
15. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2006; 65: 1-7.
16. Palm A, Johansson K. A review of the impact of photon and proton external beam radiotherapy treatment modalities on the dose distribution in field and out-of-field; implications for the long-term morbidity of cancer survivors. *Acta Oncologica* 2007; 46: 462-473.
17. Chung CS, Keating N, Yock T, et al. Comparative analysis of second malignancy risk in patients 16 treated with proton therapy versus conventional photon therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17 2008; 72: S8.
18. Gezondheidsraad. De radiotherapie belicht. Een vooruitblik tot 2015. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008: publicatienummer. 2008/27.