

Capaciteitsbehoefte Protonentherapie in Nederland

**Een actualisatie van het Signalement Protonenbestraling
(Gezondheidsraad 2009)**

*Uitgevoerd door het Landelijk Platform Protonentherapie
(LPPT) op verzoek van het bestuur van de Nederlandse
Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)*

9 mei 2016

1	Samenvatting	5
1.1	Inleiding.....	5
1.2	Standaardindicaties.....	6
1.3	Model-based indicaties	6
1.4	Potentiële indicaties.....	6
1.5	Preventie secundaire tumoren.....	7
1.6	Verwijzing buitenland.....	7
1.7	Conclusie	7
2	INLEIDING	8
2.1	Aanleiding.....	8
2.2	Methode actualisatie	8
2.3	Procedure	9
3	STANDAARDINDICATIES	11
3.1	Inleiding.....	11
3.2	Samenvatting Signalement Protonenbestraling (2009)	11
3.3	Incidentie.....	12
3.4	Aantal patiënten behandeld met radiotherapie	12
3.5	Nieuwe indicaties protonentherapie	13
3.6	Aantal patiënten protonentherapie in 2012	13
3.7	Aantal patiënten protonentherapie in 2020	14
3.8	Samenvatting en conclusies standaardindicaties.....	14
4	MODEL-BASED INDICATIES (door ZiN getoetst)	15
4.1	Inleiding.....	15
4.2	Samenvatting Signalement Protonenbestraling (2009)	15
4.3	Incidentie.....	15
4.4	Nieuwe indicaties protonentherapie	15
4.5	Aantal patiënten behandeld met radiotherapie	17
4.6	Aantal patiënten protonentherapie in 2012	18
4.7	Aantal patiënten protonentherapie in 2020	19
4.8	Samenvatting door CVZ getoetste model-based indicaties	19
5	OVERIGE MODEL-BASED INDICATIES	20
5.1	Inleiding.....	20
5.2	Samenvatting Signalement Protonenbestraling (2009)	20
5.3	Incidentie.....	20
5.4	Nieuwe indicaties protonentherapie	20
5.5	Aantal patiënten behandeld met radiotherapie	20

5.6	Aantal patiënten protonetherapie in 2012	20
5.7	Aantal patiënten protonetherapie in 2020	22
5.8	Samenvatting overige model-based indicaties	24
6	PREVENTIE SECUNADIRE TUMOREN	25
6.1	Inleiding.....	25
6.2	Samenvatting Signalement Protonenbestraling (2009)	26
6.3	Incidentie.....	26
6.4	Nieuwe indicaties protonetherapie	26
6.5	Aantal patiënten behandeld met radiotherapie	26
6.6	Aantal patiënten protonetherapie in 2012	27
6.7	Aantal patiënten protonetherapie in 2020	27
6.8	Samenvatting preventie secundaire tumoren.....	27
7	POTENTIËLE INDICATIES	29
7.1	Inleiding.....	29
7.2	Samenvatting Signalement.....	29
7.3	Samenvatting Signalement Protonenbestraling (2009)	29
7.4	Incidentie.....	29
7.5	Nieuwe indicaties protonetherapie	29
7.6	Aantal patiënten behandeld met radiotherapie	30
7.7	Aantal patiënten protonetherapie in 2012	31
7.8	Aantal patiënten protonetherapie in 2020	31
7.9	Praktische belemmeringen	32
7.10 Benodigde capaciteit	33
7.11 Individuele potentiële indicaties	34
7.12 Samenvatting potentiële indicaties	34
8	PROBLEMEN BIJ VERWIJZING NAAR HET BUITENLAND	36
8.1	Inleiding.....	36
8.2	Oorzaken	36
8.2.1	Model-based indicaties	36
8.2.2	Kosten gedeeltelijk vergoed	36
8.2.3	Doorstroomtijd	37
8.2.4	Normen voor kwaliteit van oncologische zorg	37
8.2.5	Patiëntveiligheid.....	37
8.2.6	Problemen met communicatie.....	37

8.2.7	Patiëntvriendelijkheid	38
8.2.8	Capaciteit Europa	38
8.2.9	Standaardindicaties	38
8.3	Samenvatting	38
9	BESCHOUWING EN CONCLUSIES	39
10	REFERENTIES	41
11	AUTEURS	42
12	GERAADPLEEGDE DESKUNDIGEN	42

Actualisatie van de schatting van het aantal patiënten met een indicatie voor protonenbestraling in Nederland

Een actualisatie van het Signalement Protonentherapie (Gezondheidsraad 2009) op basis van de Nederlandse Kanker Registratie 2012

1 Samenvatting

1.1 Inleiding

In 2009 publiceerde de Gezondheidsraad het Signalement Protonenbestraling. In dat Signalement wordt de benodigde capaciteit voor protonentherapie in Nederland geschat op ongeveer 7.100 patiënten per jaar.¹ De Gezondheidsraad baseerde die schatting op:

(1) de incidentie zoals vastgelegd in de Nederlandse Kanker Registratie 2005 (NKR 2005),
(2) het percentage patiënten hiervan dat met radiotherapie werd behandeld o.b.v. het zogenaamde CCORE rapport (*Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation*), en
(3) een schatting van het aantal patiënten met een verwacht voordeel van protonentherapie op basis van de beschikbare literatuur.

Het CCORE rapport is uitgegaan van het maximale percentage patiënten dat met radiotherapie behandeld zou moeten worden op basis van de destijds geldende evidence-based richtlijnen.² De schatting van het aantal patiënten in het Signalement Protonenbestraling betreft daarom maximum aantallen.

In 2013 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de maximaal vergunde capaciteit vastgesteld op 2.200 patiënten per jaar, verdeeld over vier centra (Amsterdam, Delft, Groningen en Maastricht). Deze maximaal vergunde capaciteit betreft 3,6% van het totaal aantal behandelingen met uitwendige radiotherapie in Nederland (NVRO enquête 2015) en 31% van de maximale schatting uit het Signalement Protonenbestraling.

Recent werd besloten een actualisatie van deze schatting te doen. Enerzijds groeit jaarlijks de kankerincidentie in Nederland, anderzijds blijft discussie bestaan over het aantal patiënten dat een verwacht voordeel van protonentherapie kan hebben.

Het voorliggende Actualisatie Rapport Protonentherapie is gebaseerd op de meest recente uitkomsten van de Nederlandse Kanker Registratie (NKR 2012). De capaciteitsbehoefte zoals eerder vastgelegd in het Signalement (maximale schatting), is in dit rapport vervangen door cijfers uit de NKR 2012 over het werkelijke aantal patiënten dat in Nederland behandeld wordt met radiotherapie. Deze meer realistische schatting is samengebracht met een nieuwe schatting van het aantal patiënten per jaar in Nederland met een verwacht voordeel van protonentherapie. Dit rapport is daarom niet één op één vergelijkbaar met de voorgaande editie.

In de Regeling Protonentherapie is ondermeer bepaald dat in 2020 een evaluatie zal plaatsvinden of verdere uitbreiding van de capaciteit noodzakelijk is. Dit is tegen die tijd mogelijk op basis van de in Nederland opgedane ervaringen met protonentherapie en op basis van nieuwe literatuurgegevens. In dit geactualiseerde rapport is daarom ook een schatting gemaakt van het aantal patiënten met een verwacht voordeel van protonentherapie in 2020. Immers, tot die tijd blijft de capaciteit stabiel, terwijl het aantal nieuwe gevallen van kanker jaarlijks toeneemt. Als uitgangspunt bij deze schatting zijn de voorspellingen van het KWF rapport "*Kanker in Nederland tot 2020: Trends en prognoses*" als uitgangspunt genomen.³

1.2 Standaardindicaties

Het aantal patiënten met een standaardindicatie bedroeg in 2012 171 patiënten per jaar. Dit zal naar verwachting in 2020 groeien naar ongeveer 201 patiënten per jaar (tabel 1.1). Dit aantal is lager dan de schatting in het Signalement Protonenbestraling. Het verschil kan worden verklaard door twee factoren: de veel lagere incidentie van schedelbasistumoren en het lagere aantal kinderen dat daadwerkelijk met radiotherapie wordt behandeld.

1.3 Model-based indicaties

Het aantal patiënten met een model-based indicatie bedroeg in 2012 3.365 patiënten per jaar. Dit aantal groeit naar verwachting in 2020 naar ongeveer 4.222 patiënten per jaar (tabel 1.1). Ook bij deze groep indicaties is het aantal patiënten met een verwacht voordeel van protonentherapie lager dan eerder geschat in het Signalement Protonenbestraling. In deze groep ligt de oorzaak in het lagere aantal patiënten dat in Nederland met radiotherapie wordt behandeld, in tegenstelling tot de eerdere, gemaximeerde schatting op grond van het CCORE rapport.

Tabel 1.1: Geactualiseerde schatting van het aantal patiënten met een verwacht voordeel van protonen.

Groep indicaties	Aantal patiënten behandeld met RT		Percentage met verwacht voordeel van protonentherapie		Aantal patiënten met verwacht voordeel van protonentherapie		
	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012 ^a	Verwacht in 2020 ^b	Signalement 2009 ^c	Actualisatie 2012 ^d	Signalement 2009	Actualisatie 2012	Verwacht in 2020
Standaardindicaties	212	249	84%	69%	252	171	201
Model-based indicaties	24.879	31.292	14%	14%	4.824	3.363	4.222
Potentiële indicaties	7.774	10.038	8%	6%	1.215	605	667
Preventie secundaire tumoren	10.377	12.571	7%	5%	807	623	742
TOTAAL					7.098	4.762	5.832

^a Werkelijk aantal patiënten behandeld met radiotherapie volgens NKR 2012.

^b Verwacht aantal patiënten dat in 2020 zal worden behandeld met radiotherapie.

^c Geschat percentage patiënten dat voor radiotherapie in aanmerking komt o.b.v. het CCORE rapport.

^d Werkelijk percentage patiënten dat met radiotherapie wordt behandeld o.b.v. NKR 2012.

1.4 Potentiële indicaties

De mogelijkheid voor het doen van klinische studies naar de meewaarde van protonentherapie is de komende jaren beperkt. De beschikbare capaciteit zal in de eerste plaats worden gebruikt voor behandeling van patiënten met geaccepteerde indicaties. Ook de mogelijkheden voor (externe) financiering voor grote klinische studies blijven zeer beperkt, gezien de relatief hoge kosten per behandeling.

Het Landelijk Platform Protonentherapie (LPPT) gaat uit van een realistische capaciteit van 15% per jaar per centrum (in totaal: 330 patiënten per jaar) voor het verrichten van studies. Op dit moment is nog niet aan te geven of deze capaciteit van 330 patiënten kan worden gerealiseerd bovenop de maximaal vergunde capaciteit of dat deze gerealiseerd moeten worden binnen de kaders van de maximaal vergunde capaciteit.

Daarnaast is capaciteit nodig van 275 patiënten per jaar in 2012 toenemend tot 337 in 2020 voor de individuele gevallen waarin de gewenste totale dosis niet kan worden gegeven vanwege het overschrijden van de tolerantie van nabijgelegen kritieke organen.

Het aantal patiënten met een potentiële indicatie voor protonen in 2012 bedraagt 605 patiënten per jaar. Dit aantal groeit in 2020 naar ongeveer 667 patiënten per jaar (tabel 1.1). In het Signalement werd het aantal potentiële indicaties nog geschat op ruim 1.200 per jaar.

1.5 Preventie secundaire tumoren

Het aantal patiënten met een indicatie voor protonen in het kader van preventie van secundaire tumoren in 2012 bedraagt 623 patiënten per jaar en zal groeien naar ongeveer 742 patiënten per jaar in 2020 (tabel 1.1).

1.6 Verwijzing buitenland

Protonentherapie is verzekerde zorg voor de standaardindicaties. Op dit moment worden er volgens de zorgverzekeraars ca. 40 tot 50 patiënten per jaar voor protonentherapie naar buitenlandse centra verwezen. Dit zijn voornamelijk patiënten met standaardindicaties en betreft ongeveer 25 tot 30% van alle patiënten met een standaardindicatie in Nederland. De radiotherapie instellingen hebben op basis van eigen ervaring overigens de indruk dat dit aantal hoger ligt. In principe vallen de door ZiN getoetste model-based indicaties ook onder verzekerde zorg. Verwijzing naar het buitenland is bij deze groep nog niet mogelijk omdat de daartoe vereiste indicatieprotocollen nog in ontwikkeling zijn.

Het aantal patiënten dat op dit moment naar buitenlandse protonencentra wordt verwezen rechtvaardigt *niet* de conclusie dat het aantal patiënten met een verwacht voordeel van protonentherapie te hoog is geschat.

1.7 Conclusie

In Nederland waren er in 2012 naar schatting ongeveer 4.800 patiënten per jaar met een indicatie voor protonentherapie, waarvan 330 in het kader van klinische studies. Door de toename van de kankerincidentie zal dit aantal in 2020 zijn gegroeid tot meer dan 5.800 patiënten per jaar.

Dit aantal is lager dan de schatting van het Signalement Protonenbestraling van de Gezondheidsraad in 2009. De voornaamste oorzaak ligt in het lagere aantal patiënten dat volgens de NKR *daadwerkelijk* wordt behandeld met radiotherapie in vergelijking met het *maximale* aantal op basis van het CCORE rapport zoals gebruikt in het Signalement Protonenbestraling.

Op basis van deze actualisatie kan worden geconcludeerd dat de maximaal vergunde capaciteit van 2.200 patiënten per jaar tot en met 2020 veel lager is dan het aantal patiënten dat een verwacht voordeel heeft van een behandeling met protonentherapie.

2 INLEIDING

2.1 Aanleiding

In 2009 publiceerde de Gezondheidsraad het Signalement Protonenbestraling.¹ Dit rapport geeft een schatting van het maximaal aantal patiënten per jaar met een verwacht voordeel van protonentherapie; dit ten opzichte van de huidige radiotherapietechnieken met (voornamelijk) gebruik van fotonen.

De raming van de capaciteitsbehoefte in het Signalement Protonenbestraling was gebaseerd op:

1. De kankerincidentie van de Nederlandse Kanker Registratie in 2005 (NKR 2005).
2. Het *maximale* percentage patiënten dat in aanmerking zou moeten komen voor radiotherapie op basis van het CCORE rapport (*Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation*).² Destijds werd omwille van consistentie voor deze aanpak gekozen, omdat de uitkomsten van het CCORE rapport ook als basis waren gebruikt in het NVRO Rapport *Groei met kwaliteit in de radiotherapie. Een vooruitblik tot 2015*.⁴
3. Het geschatte percentage patiënten per tumorsoort met een klinisch relevant voordeel van protonentherapie.

Het Signalement Protonenbestraling concludeerde indertijd dat er in Nederland *maximaal* 7.098 kankerpatiënten per jaar zouden zijn met een verwacht klinisch relevant voordeel van bestraling met protonen. Dit getal was inclusief de patiënten die bij klinische studies werden betrokken rond zogenaamde potentiële indicaties.

Nog voor de vergunningverlening protonentherapie, maar zeker ook daarna, is er voortdurend discussie geweest over de benodigde capaciteit in Nederland. Ook de gegevens uit de NKR 2005 leken al snel te lang geleden voor een meer adequate verwachting over de toekomst.

Het Zorginstituut Nederland (ZiN) heeft daarom het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) verzocht de schatting van het aantal patiënten met een klinisch relevant voordeel van protonentherapie te actualiseren. Het Bestuur van de NVRO heeft deze taak neergelegd bij het Landelijk Platform Protonentherapie (LPPT), aangezien in dit nationaal platform alle expertise aanwezig is om deze vraag te kunnen beantwoorden.

Concreet vraagt het ZiN met instemming van de Gezondheidsraad om in deze actualisatie te volgende zaken te betrekken:

- Een actuele schatting van de behoefte voor de standaardindicaties;
- Een actuele schatting van de behoefte voor de model-based indicaties;
- Een inschatting van de mogelijke behoefte voor eventuele nieuwe standaardindicaties of model-based indicaties;
- Een inschatting van de behoefte aan capaciteit voor het uitvoeren van onderzoek naar de effectiviteit van protonentherapie voor potentiële indicaties.

Daarnaast heeft het ZiN de NVRO verzocht inhoudelijk te onderbouwen waarom het aantal verwijzingen naar buitenlandse centra momenteel veel minder is dan op grond van de getallen van het Signalement Protonenbestraling verwacht zou mogen worden.

2.2 Methode actualisatie

Dit actualisatie rapport is gebaseerd op een methode die volgens het LPPT resulteert in een zo realistisch mogelijke schatting van het aantal patiënten met een klinisch relevant voordeel van protonentherapie. Dit levert een ander beeld op dan bij een maximale schatting, zoals is gedaan in het eerdere Signalement.

Voor deze actualisatie zijn de volgende stappen ondernomen:

1. De kankerincidentie is bepaald aan de hand van de meest recente beschikbare cijfers van de Nederlandse Kanker Registratie, namelijk die van 2012 (NKR 2012). Hiertoe zijn de noodzakelijke gegevens opgevraagd bij het IKNL in het 4^{de} kwartaal van 2014.

2. Het percentage patiënten dat daadwerkelijk met radiotherapie is behandeld is nu ook bepaald aan de hand van de NKR 2012. Dit in tegenstelling tot de percentages genoemd in het Signalement waarin gebruik is gemaakt van schattingen van het gewenste maximale percentage op basis van het CCORE rapport en eerder genoemd NVRO rapport. ^{3,4} Bij deze actualisatie betreft het daarom *werkelijke* percentages in plaats van door de beroepsgroep *maximaal gewenste* percentages. De nauwkeurigheid van deze actuele schatting is in die zin groter.
3. In overleg met de leden van de Expertgroep Protonentherapie van het ZiN, is voor de schatting van het aantal patiënten met een verwacht voordeel van protonen uitgegaan van dezelfde percentages zoals die zijn gebruikt in het Signalement Protonenbestraling. De uiteindelijke percentages zullen voor een belangrijk deel worden bepaald door de indicatieprotocollen. Deze indicatieprotocollen zijn nu nog in ontwikkeling. Ze zijn naar verwachting eind 2016 beschikbaar. In de indicatieprotocollen wordt per tumorsoort gedetailleerd beschreven aan welke criteria moet worden voldaan om in aanmerking te komen voor protonentherapie.
4. Voor hoofdhalstumoren is een eerste concept van het indicatieprotocol beschikbaar. In de Expertgroep Protonentherapie van het ZiN is daarom besloten om aan de hand van dit indicatieprotocol een zo nauwkeurig mogelijke schatting te maken van het aantal hoofdhalstkanker patiënten met een indicatie voor protonentherapie. De uitkomsten hiervan zullen worden vervolgens vergeleken met de schatting zoals die is gedaan in deze actualisatie. Hierin is de volgende informatie meegenomen:
 - a. Het tumorstadium per tumorsoort
De informatie over deze stadia is geleverd door het IKNL op basis van de NKR 2012. In het eerdere Signalement zijn de schattingen alleen gebaseerd op tumorsoorten, niet op stadia;
 - b. De algemene criteria voor selectie van patiënten voor protonentherapie
Deze zijn vastgelegd in het *Consensusdocument Selectiecriteria Model-based Indicaties* dat op 15-06-2015 in de Algemene Ledenvergadering van de NVRO is aangenomen (zie: Bijlage 2).
 - c. De selectiecriteria voor protonentherapie
Deze zijn vastgelegd in het eerste concept *Indicatieprotocol Protonentherapie Hoofdhalstumoren*.
5. In augustus 2013 heeft de minister van VWS de Regeling Protonentherapie vastgesteld. Hierin wordt voorzien in 4 centra met een maximaal vergunde capaciteit van 2.200 patiënten tot 2020. In 2020 zal op basis van nieuwe literatuurgegevens en gegevens verzameld door de Nederlandse centra zelf, verdere besluitvorming plaatsvinden ten aanzien van de verder te realiseren capaciteit. Daarom is in deze actualisatie ook een schatting gemaakt van het aantal patiënten met een klinisch relevant voordeel van protonentherapie in 2020, op basis van de verwachte toename in de kankerincidentie. Voor de stijging in de kankerincidentie is het rapport '*Kanker in Nederland tot 2020. Trends en prognoses*' van de KWF Kankerbestrijding als uitgangspunt genomen. ³

2.3 Procedure

Bij de totstandkoming van deze actualisatie is de volgende procedure gevolgd:

1. Het ZiN heeft het Bestuur van de NVRO verzocht om een actualisatie van het Signalement Protonenbestraling;
2. Het Bestuur van de NVRO heeft deze vraag ter beantwoording neergelegd bij het LPPT;
3. Het Bestuur van de LPPT heeft het IKNL gevraagd om informatie met betrekking tot de incidentie van de kankersoorten genoemd in het Signalement Protonenbestraling en met betrekking tot het aantal patiënten dat daadwerkelijk met radiotherapie is behandeld;

4. Op basis van bovenstaande stappen heeft het Bestuur van het LPPT een concept rapportage opgesteld dat is voorgelegd aan de leden van het LPPT, waarin alle radiotherapie afdelingen in Nederland zijn vertegenwoordigd;
5. De definitieve versie van het Actualisatie Rapport is voorgelegd aan het Bestuur van de NVRO;
6. Het Bestuur van de NVRO legt het Actualisatie Rapport voor aan ZiN
7. Bovengenoemde procedure is besproken en geaccordeerd in de huishoudelijke vergadering van de NVRO d.d. 28-11-2014 en de plenaire vergadering van het LPPT d.d. 10-01-2015.

3 STANDAARDINDICATIES

3.1 Inleiding

Voor een beperkt aantal patiënten is het voordeel van een behandeling met protonen substantieel en aantoonbaar. Onder radiotherapeuten en oncologen bestaat dan ook consensus dat protonenbestraling voor die groep patiënten een geaccepteerde vorm van zorg moet zijn, naast de meer gangbare vormen van (fotonen)bestraling. Deze indicaties voor een protonenbehandeling worden daarom standaardindicaties genoemd.

Vragen ZIN

1. Wat is de actuele schatting van het aantal patiënten met een standaardindicatie voor protonentherapie?
2. Zijn er nieuwe standaardindicaties?

3.2 Samenvatting Signalement Protonenbestraling (2009)

In het Signalement zijn drie categorieën standaardindicaties beschreven:

- (1) intra-oculaire melanomen;
- (2) tumoren van de schedelbasis en paraspinale tumoren, en;
- (3) bepaalde kindertumoren.

Het betreft in al deze gevallen zeldzame tumoren, waardoor RCT's doorgaans als onhaalbaar worden beschouwd. Op basis van schattingen m.b.t. de jaarlijkse incidentie, het CCORE rapport en een schatting van het percentage patiënten met een verwacht voordeel van protonentherapie, werd geconcludeerd dat er binnen deze categorie 252 patiënten per jaar waren met een indicatie voor protonentherapie (zie: Tabel 4.1).

Tabel 4.1: Oorspronkelijke schatting van aantal patiënten per jaar met standaard indicaties volgens Signalement Protonenbestraling (2009).

Indicaties	Jaarlijkse incidentie o.b.v. NKR 2005 ^a	Schatting aantal patiënten behandeld met RT		Verwacht voordeel van protonentherapie	
		Geschat percentage o.b.v. CCORE rapport ^b	Geschat aantal o.b.v. CCORE rapport ^c	Geschat percentage ^d	Aantal patiënten ^e
<i>Intracranieële tumoren</i>					
Intra-oculaire melanomen	120	47%	56	80%	45
Schedelbasis/paraspinale tumoren	70	90%	63	100%	63
Subtotaal	190		119	91%	108
<i>Intracranieële kindertumoren</i>					
Medulloblastoom	60	50%	30	80%	24
Overige hersentumoren	300	50%	150	80%	120
Subtotaal	360		180		144
TOTAAL	550		299	84%	252

^a Totaal aantal patiënten per jaar met bepaalde tumor in Nederland, afkomstig uit Nederlandse Kanker registratie 2005.

^b Geschat percentage patiënten met een bepaalde tumor die behandeld worden met radiotherapie, gebaseerd op CCORE rapport en aangepast in NVRO rapport.

^c Geschat aantal patiënten met een bepaalde tumor die behandeld worden met radiotherapie, gebaseerd op CCORE rapport en aangepast in NVRO rapport = totaal aantal patiënten met kanker in NL 2005 x % patiënten behandeld met RT.

^d Geschat percentage patiënten met een bepaalde tumor met een standaard-indicatie voor protonenbestraling, gebaseerd op beschikbare vergelijkende in-silico studies en deskundigenoordeel.

^e Geschat aantal patiënten met een bepaalde tumor met een standaard-indicatie voor protonenbestraling; maximale aantallen gebaseerd op beschikbare in-silico studies en deskundigenoordeel.

3.3 Incidentie

De incidentie van de standaardindicaties is opnieuw bepaald aan de hand van de NKR 2012. Hiertoe zijn de benodigde gegevens opgevraagd bij het IKNL.

De incidentie van oogmelanoom is in de periode van 2005 tot en met 2012 aanzienlijk gestegen van 120 naar 196 nieuwe gevallen per jaar (Tabel 4.2).

De werkelijke incidentie van schedelbasistumoren en paraspinale tumoren is beduidend lager dan genoemd in het Signalement. In het Signalement is de jaarlijkse incidentie mogelijk overschat omdat die schatting louter op basis van literatuurgegevens is bepaald. Het IKNL geeft overigens aan dat het aantal patiënten met een schedelbasistumor makkelijk kan worden onderschat. Niet bij alle patiënten wordt een histologische diagnose verkregen; de diagnose komt soms tot stand op basis van alleen beeldvorming.

Het aantal kinderen met intracranieële tumoren is op basis van de NKR 2012 lager dan de incidentie genoemd in het Signalement. In de periode 2006 tot en met 2012 blijkt echter sprake van een lichte toename van de jaarlijkse incidentie. Op basis hiervan lijkt ook bij deze tumoren het aantal zoals genoemd in het Signalement overschat, zij het met mate.

Tabel 4.2: Actualisatie van de jaarlijkse incidentie van de standaard indicaties en het aantal patiënten dat jaarlijkse wordt behandeld met radiotherapie.

Indicaties	Jaarlijkse incidentie ^a		Percentage patiënten behandeld met RT		Aantal patiënten behandeld met RT	
	Signalement 2009 o.b.v. NKR 2005	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012	Signalement 2009 o.b.v. CCORE-rapport ^b	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012 ^c	Signalement 2009 o.b.v. CCORE-rapport ^b	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012 ^c
<i>Intracranieële tumoren</i>						
Intra-oculaire melanomen	120	196	47%	53%	56	104
Schedelbasis/paraspinale tumoren	70	16	90%	38%	63	6
Subtotaal	190	212			119	110
<i>Intracranieële kindertumoren</i>						
Medulloblastoom	60	28	50%	40%	30	11
Overige hersentumoren	300	143	50%	40%	150	57
Subtotaal	360	171			180	68
<i>Overige kindertumoren</i>						
Hodgkin lymfoom	0	35	nvt	37%	0	13
Nefroblastoom	0	17	nvt	6%	0	1
Ewingsarcoom	0	16	nvt	50%	0	8
Rhabdomyosarcoom	0	12	nvt	50%	0	6
Overige weke delen tumoren	0	12	nvt	50%	0	6
Subtotaal	0	92			0	34
TOTAAL	550	475	54%	45%	299	212

^a Jaarlijkse incidentie op basis van de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) 2005 (Signalement) en 2012 (Actualisatie Rapport)

^b Percentage en aantal patiënten dat volgens CCORE-rapport in aanmerking had moeten komen voor radiotherapie, zoals gebruikt in Signalement 2009.

^c Werkelijk percentage en aantal patiënten behandeld met radiotherapie volgens NKR 2012.

3.4 Aantal patiënten behandeld met radiotherapie

In deze actualisatie is het aantal patiënten dat met radiotherapie wordt behandeld bepaald aan de hand van de cijfers van de NKR 2012. Over het algemeen blijkt dat het percentage patiënten dat met radiotherapie wordt behandeld in werkelijkheid beduidend lager is dan op basis van het CCORE rapport is geschat (Tabel 4.2: kolom percentage patiënten behandeld met RT).

Er is geen betrouwbare informatie voorhanden over het aantal patiënten dat voor behandeling van deze aandoeningen naar buitenlandse protonencentra is verwezen. Het IKNL geeft echter aan dat ook patiënten die in het buitenland met radiotherapie zijn behandeld in de NKR zijn gescoord als bestraald.

Tabel 4.3: Schatting van het aantal patiënten met een standaardindicatie voor protonen

Groep indicaties	Aantal patiënten behandeld met RT			Percentage met verwacht voordeel van protonen ^d	Aantal patiënten met verwacht voordeel van protonentherapie		
	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012 ^a	% jaarlijkse toename o.b.v. KWF rapport ^b	Verwacht in 2020 ^c		Signalement 2009 o.b.v. NKR 2005	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012	Verwacht in 2020
<i>Intracranieële tumoren</i>							
Intra-oculaire melanomen	104	2,9%	131	80%	45	83	105
Schedelbasis/paraspinale tumoren	6	2,7%	7	100%	63	6	7
Subtotaal	110		138		108	89	112
<i>Intracranieële kindertumoren</i>							
Medulloblastoom	11	1,0%	12	80%	24	9	10
Overige hersentumoren	57	1,0%	62	80%	120	46	50
Subtotaal	68		74		144	55	59
<i>Overige kindertumoren ^e</i>							
Hodgkin lymfoom	13	1,0%	14	80%	0	10	11
Nefroblastoom	1	1,0%	1	80%	0	1	1
Ewingsarcoom	8	1,0%	9	80%	0	6	7
Rhabdomyosarcoom	6	1,0%	6	80%	0	5	5
Overige weke delen tumoren	6	1,0%	6	80%	0	5	5
Subtotaal	34		37		0	27	29
TOTAAL	212		249		252	171	201

^a Werkelijk aantal patiënten behandeld met radiotherapie volgens NKR 2012.

^b Percentuele toename jaarlijkse incidentie op basis van KWF-Rapport Kanker in Nederland tot 2020: Trends en prognoses.

^c Verwacht aantal patiënten dat in 2020 zal worden behandeld met radiotherapie.

^d Percentage patiënten met een verwacht voordeel van protonen zoals gebruikt in het Signalement 2009. Voor dit Actualisatie Rapport zijn dezelfde percentages

^e In Het Signalement Protonenbestraling (2009) zijn overige kindertumoren niet meegenomen in de berekening. Deze zijn in deze actualisatie toegevoegd.

3.5 Nieuwe indicaties protonentherapie

In het Signalement zijn alleen de intracranieële kindertumoren meegenomen en zijn de extracranieële tumoren buiten beschouwing gelaten. Een aantal van deze kindertumoren wordt echter regelmatig met radiotherapie behandeld, waaronder het Hodgkin lymfoom, nefroblastoom, Ewingsarcoom, rhabdomyosarcoom en overige weke delen tumoren. De overwegingen ten aanzien van de indicatie voor protonentherapie zijn bij deze patiënten niet wezenlijk anders dan voor kinderen met intracranieële tumoren, namelijk het voorkomen van radiatiegeïnduceerde late neveneffecten. Daarom zijn deze indicaties nu wel meegenomen in deze actualisatie (Tabel 4.2 en 4.3).

3.6 Aantal patiënten protonentherapie in 2012

In het Signalement werd het percentage patiënten met een verwacht voordeel van protonen geschat op 80% voor intra-oculaire tumoren en intracranieële kindertumoren en op 100% voor schedelbasistumoren en paraspinale tumoren (Tabel 4.1). Indien dezelfde percentages worden

toegepast op het aantal met radiotherapie behandelde patiënten in 2012 dan bedraagt het aantal patiënten met een verwacht voordeel van protonen in deze categorie 171 per jaar (Tabel 4.3).

3.7 Aantal patiënten protonentherapie in 2020

Volgens het KWF rapport (*Kanker in Nederland tot 2020: Trends en prognoses*) zal de incidentie van kanker toenemen met gemiddeld 2,7% per jaar.

Dit KWF-rapport geeft echter geen informatie over de verwachte trend in de incidentie van schedelbasistumoren. Voor de extrapolatie naar 2020 is daarom uitgegaan van een toename van 2,7% per jaar. Dit is de gemiddelde toename van de incidentie van alle tumoren in Nederland.

Het aantal kinderen met kanker neemt licht toe. In de leeftijdsgroep 0-14 jaar wordt een toename van de absolute incidentie verwacht met 1,0% per jaar. Voor de extrapolatie naar 2020 is voor kindertumoren daarom uitgegaan van een toename van 1,0% per jaar.

Het KWF rapport geeft geen informatie over de verwachte trend in de incidentie van melanomen, specifiek uitgaande van het oog. Daarom is voor deze indicatie de verwachte stijging voor alle melanomen gekozen. De incidentie van melanomen neemt volgens het KWF naar verwachting toe met 2,9% per jaar.

Op basis hiervan zal het aantal patiënten met een voordeel van protonentherapie in 2020 zijn toegenomen tot 201 per jaar (Tabel 4.3).

3.8 Samenvatting en conclusies standaardindicaties

Op basis van de thans beschikbare gegevens wordt het aantal patiënten met een standaardindicatie voor protonentherapie geschat op 171 patiënten per jaar in 2012. Naar verwachting gaat het om 201 patiënten per jaar in 2020. In het Signalement Protonentherapie kwam de maximale schatting van het aantal patiënten met een standaardindicatie uit op 252 patiënten per jaar.

Het verschil wordt vooral verklaard door een lagere incidentie van het aantal kinderen met kanker en door een veel lager percentage patiënten dat daadwerkelijk met radiotherapie wordt behandeld.

4 MODEL-BASED INDICATIES (door ZiN getoetst)

4.1 Inleiding

De grootste groep patiënten met een indicatie voor protonentherapie betreft patiënten bij wie het verwachte voordeel van protonentherapie is gelegen in preventie van complicaties. Er treden bij protonentherapie minder complicaties op als gevolg van een lagere dosis in de normale weefsels.¹

Bovengenoemd voordeel kan worden bereikt in een groot aantal tumorsoorten en kan voorspeld worden o.b.v. Normal Tissue Complication Probability (NTCP) modellen, de zogenaamde model-based indicaties. NTCP-modellen zijn voorspellende modellen (predictie modellen) die de relatie beschrijven tussen dosisverdeling en de kans op complicaties.

Vragen (ZiN)

1. Wat is de actuele schatting van het aantal patiënten met een model-based indicatie voor protonentherapie?
2. Zijn er nieuwe model-based indicaties?

In dit hoofdstuk worden de vier model-based indicaties (hoofdhalskanker, longkanker, prostaatcancer en borstkanker) die door het ZiN zijn getoetst wat uitgebreider beschreven. In hoofdstuk 6 worden de overige model-based indicaties beschreven.

4.2 Samenvatting Signalement Protonenbestraling (2009)

Op basis van de NKR 2005, het CCORE rapport en een schatting van het percentage patiënten met een verwacht voordeel van protonentherapie, werd geconcludeerd dat er binnen deze vier categorieën naar verwachting 3.219 patiënten per jaar waren met een model-based indicatie voor protonentherapie (zie: Tabel 5.1).

4.3 Incidentie

In de periode van 2005 tot en met 2012 is de incidentie van alle tumorsoorten binnen de door het ZiN getoetste model-based indicaties gestegen van 33.121 naar 41.685 nieuwe gevallen per jaar wat overeenkomt met een gemiddelde relatieve toename van 3,3% per jaar (Tabel 5.2).

De cijfers suggereren dat de incidentie van het nasofarynxcarcinoom en van de paranasale tumoren is gedaald. Volgens de cijfers van de NKR is de incidentie van deze tumoren in de periode 2005 tot en met 2012 min of meer gelijk gebleven. Er is geen duidelijke verklaring waarom de cijfers in het Signalement hoger zijn uitgevallen. Alleen bij het larynxcarcinoom is sprake van een lichte daling in de incidentie.

4.4 Nieuwe indicaties protonentherapie

In het Signalement zijn een aantal hoofd-hals tumorlocaties niet meegenomen, Bij die locaties kan evenwel een indicatie voor protonentherapie aanwezig zijn. Dit betreft tumoren van de neusholte, binnenoer en speekselkliertumoren. Daarom zijn deze indicaties wel meegenomen in deze actualisatie.

De absolute incidentie van tumoren uitgaande van de neusholte en het binnenoer is in de periode 2006 tot en met 2012 toegenomen met 7,6% per jaar. In 2012 werden 88 patiënten met deze tumoren met radiotherapie behandeld (Tabel 5.1).

In 2012 bedroeg het aantal nieuwe gevallen van speekselkliertumoren 147, waarvan er 104 patiënten met radiotherapie werden behandeld (Tabel 5.1).

In het Signalement werden een aantal tumorsoorten samengevat onder de noemer farynxkanker (keelkanker). In deze actualisatie zijn deze opgesplitst in tonsilcarcinoom, overige orofarynxcarcinomen, sinus piriformiscarcinoom en hypofarynxcarcinoom. De herindeling is gemaakt vanwege de verschillen in biologisch gedrag en prognose.

De incidentiestijging bij hoofdhalstumoren wordt vooral veroorzaakt door een toename van het aantal patiënten met een aan HPV (Humaan Papilloma Virus) gerelateerde tumor. Veruit de meerderheid van deze patiënten wordt behandeld met radiotherapie of chemoradiatie. De overleving van patiënten met een aan HPV gerelateerd orofarynxcarcinoom is significant beter dan de tumoren die zijn gerelateerd aan andere risicofactoren, zoals roken en gebruik van alcohol. De verwachting is daarom dat de prevalentie van patiënten met orofarynxcarcinoom de komende jaren aanzienlijk zal toenemen.

Het aantal nieuwe gevallen van de tumoren onder de oude noemer farynxkanker is in de periode van 2005 tot en met 2012 toegenomen van 415 naar 607 nieuwe gevallen per jaar.

Tabel 5.1: Oorspronkelijke schatting van het aantal patiënten per jaar met een door ZiN getoetste mdoel-based indicatie volgens Signalement Protonenbestraling (2009).

Indicaties	Jaarlijkse incidentie o.b.v. NKR 2005 ^a	Schatting aantal patiënten behandeld met RT		Verwacht voordeel van protonentherapie	
		Geschat percentage o.b.v. CCORE rapport ^b	Geschat aantal o.b.v. CCORE rapport ^c	Geschat percentage ^d	Aantal patiënten ^e
<i>Intrathoracale tumoren</i>					
Niet-kleincellige longkanker	7.848	76%	5.964	15%	895
Kleincellige longkanker	1.962	76%	1.491	15%	223,00
Subtotaal	9.810		7.456	15%	1.118
<i>Borstkanker</i>					
Borstkanker	12.171	83%	10.102	5%	505
Subtotaal	12.171		10.102	5%	505
<i>Urologische tumoren</i>					
Prostaat	8.773	60%	5.264	10%	526
Subtotaal	8.773		5.264	10%	526
<i>Hoofdhalskanker</i>					
Nasofarynxcarcinoom	120	100%	120	65%	78
Paranasale tumoren (neusbijholten)	147	100%	147	50%	74
Mondholtekanker	904	78%	705	25%	176
Farynxkanker	415	100%	415	70%	291
Larynxkanker	751	100%	751	50%	376
Herbestraling	150	100%	150	50%	75
Subtotaal	2.487	0%	2.288		1.069
TOTAAL	33.241	0%	25.109	30%	3.218

^a Totaal aantal patiënten per jaar met bepaalde tumor in Nederland, afkomstig uit Nederlandse Kanker registratie 2005.

^b Geschat percentage patiënten met een bepaalde tumor die behandeld worden met radiotherapie, gebaseerd op CCORE rapport en aangepast in NVRO rapport.

^c Geschat aantal patiënten met een bepaalde tumor die behandeld worden met radiotherapie, gebaseerd op CCORE rapport en aangepast in NVRO rapport = totaal aantal patiënten met kanker in NL 2005 x % patiënten behandeld met RT.

^d Geschat percentage patiënten met een bepaalde tumor met een standaard-indicatie voor protonenbestraling, gebaseerd op beschikbare vergelijkende in-silico studies en deskundigenoordeel.

^e Geschat aantal patiënten met een bepaalde tumor met een standaard-indicatie voor protonenbestraling; maximale aantallen gebaseerd op beschikbare in-silico studies en deskundigenoordeel.

4.5 Aantal patiënten behandeld met radiotherapie

In deze actualisatie is aan de hand van de cijfers van de NKR 2012 het aantal patiënten dat met radiotherapie wordt behandeld bepaald. Ook bij de model-based indicaties blijkt dat het werkelijk percentage patiënten dat met radiotherapie wordt behandeld veel lager is dan indertijd op basis van het CCORE rapport is geschat (Tabel 5.2: kolom percentage patiënten behandeld met RT). Dit geldt vooral voor patiënten met longkanker (76% in Signalement versus 27% werkelijk) en prostaatkanker (60% in het Signalement versus 29% werkelijk). De verschillen bij borstkanker en hoofdhalshkanker zijn minder groot.

Tabel 5.2: Overzicht van de jaarlijkse incidentie van de door het ZiN getoetste model-based indicaties en het aantal patiënten dat jaarlijkse wordt behandeld met radiotherapie.

Indicaties	Jaarlijkse incidentie ^a		Percentage patiënten behandeld met RT		Aantal patiënten behandeld met RT	
	Signalement 2009 o.b.v. NKR 2005	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012	Signalement 2009 o.b.v. CCORE-rapport ^b	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012 ^c	Signalement 2009 o.b.v. CCORE-rapport ^b	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012 ^c
<i>Intrathoracale tumoren</i>						
Niet-kleincellige longkanker	7.848	10.271	76%	27%	5.964	2.799
Kleincellige longkanker	1.962	1.743	76%	27%	1.491	475
Subtotaal	9.810	12.014			7.456	3.274
<i>Borstkanker</i>						
Borstkanker	12.171	15.611	83%	61%	10.102	9.593
Subtotaal	12.171	15.611			10.102	9.593
<i>Urologische tumoren</i>						
Prostaat	8.773	11.164	60%	29%	5.264	3.261
Subtotaal	8.773	11.164			5.264	3.261
<i>Hoofdhalshkanker</i>						
Nasofarynxcarcinoom	120	77	100%	90%	120	69
Paranasale tumoren (neusbijholten)	147	41	100%	83%	147	34
Mondholtekanker	904	1.103	78%	51%	705	560
Farynxkanker	415	0	100%	<i>nvt</i>	415	0
Tonsilkanker	0	236	<i>nvt</i>	87%	0	206
Orofarynxkanker (overigen)	0	154	<i>nvt</i>	82%	0	127
Sinus piriformiskanker	0	147	<i>nvt</i>	85%	0	125
Hypofarynxkanker	0	70	<i>nvt</i>	81%	0	57
Larynxkanker	751	707	100%	70%	751	495
Tumoren van neusholte en binnenoor	0	110	<i>nvt</i>	80%	0	88
Speekselkliertumoren	0	147	<i>nvt</i>	71%	0	104
Herbestraling	150	181	100%	100%	150	181
Subtotaal	2.367	2.896	92%	68%	2.168	1.977
TOTAAL	33.121	41.685	75%	43%	24.989	18.105

^a Jaarlijkse incidentie op basis van de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) 2005 (Signalement) en 2012 (Actualisatie Rapport)

^b Percentage en aantal patiënten dat volgens CCORE-rapport in aanmerking had moeten komen voor radiotherapie, zoals gebruikt in Signalement 2009.

^c Werkelijk percentage en aantal patiënten behandeld met radiotherapie volgens NKR 2012.

4.6 Aantal patiënten protontherapie in 2012

Indien dezelfde percentages worden toegepast op het aantal met radiotherapie behandelde patiënten in 2012 dan bedraagt het aantal patiënten met een verwacht voordeel van protonen 2.257 per jaar (Tabel 5.3).

Voor borstkanker, longkanker en prostaatkanker is het aantal patiënten met een verwacht voordeel van protonen beduidend lager dan de schattingen in het Signalement (Tabel 5.3), wat voornamelijk wordt veroorzaakt door een overschatting van het percentage patiënten dat met radiotherapie behandeld wordt.

Voor hoofdhalsskanker is het aantal patiënten met een verwacht voordeel van protonen iets lager ten opzichte van de schatting in het Signalement (960 versus 1.070 per jaar).

Tabel 5.3: Schatting van het aantal patiënten met een door het ZiN getoetste model-based indicatie voor protonen.

Groep indicaties	Aantal patiënten behandeld met RT			Percentage met verwacht voordeel van protonen ^d	Aantal patiënten met verwacht voordeel van protontherapie		
	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012 ^a	% jaarlijkse toename o.b.v. KWF rapport ^b	Verwacht in 2020 ^c		Signalement 2009	Actualisatie 2012	Verwacht in 2020
Borstkanker							
Borstkanker	9.593	2,4%	11597	5%	505	480	580
Subtotaal	9.593		11.597		505	480	580
Intrathoracale tumoren							
Niet-kleincellige longkanker	2.799	2,4%	3384	15%	895	420	508
Kleincellige longkanker	475	2,4%	574	15%	223	71	86
Subtotaal	3.274		3.958		1.118	491	594
Urologische tumoren							
Prostaat	3.261	4,5%	4637	10%	526	326	464
Subtotaal	3.261		4.637		526	326	464
Hoofdhalsskanker							
Paranasale tumoren (neusbijholten)	69	2,7%	85	50%	74	35	43
Nasofarynxcarcinoom	34	2,7%	42	65%	78	22	27
Mondholtekanker	560	2,7%	693	25%	176	140	173
Farynxkanker	0	2,7%	0	nvt	291	0	0
Tonsilkanker	206	2,7%	255	70%	0	144	178
Orofarynxkanker (overigen)	127	2,7%	157	70%	0	89	110
Sinus piriformiskanker	125	2,7%	155	70%	0	88	108
Hypofarynxkanker	57	2,7%	71	70%	0	40	49
Larynxkanker	495	2,7%	613	50%	376	248	306
Tumoren van neusholte/binnenoor	88	2,7%	109	50%	0	44	54
Speekselkliertumoren	104	2,7%	129	20%	0	21	26
Herbestraling	181	2,7%	224	50%	75	90	112
Subtotaal	2.046		2.532		1.070	960	1.188
TOTAAL	18.174		22.724		3.219	2.257	2.825

^a Werkelijk aantal patiënten behandeld met radiotherapie volgens NKR 2012.

^b Percentuele toename jaarlijkse incidentie op basis van KWF-Rapport Kanker in Nederland tot 2020: Trends en prognoses.

^c Verwacht aantal patiënten dat in 2020 zal worden behandeld met radiotherapie.

^d Percentage patiënten met een verwacht voordeel van protonen zoals gebruikt in het Signalement 2009. Voor dit Actualisatie Rapport zijn dezelfde percentages

^e In Het Signalement Protonenbestraling (2009) zijn overige kindertumoren niet meegenomen in de berekening. Deze zijn in deze actualisatie toegevoegd.

4.7 Aantal patiënten protontherapie in 2020

Volgens het KWF rapport (*Kanker in Nederland tot 2020: Trends en prognoses*) zal de incidentie van kanker in het algemeen toenemen met gemiddeld 2,7% per jaar (Tabel 5.3, kolom: Jaarlijkse toename o.b.v. KWK rapport).

In het KWF rapport wordt geen onderscheid gemaakt tussen het kleincellige en het niet-kleincellige longcarcinoom. Volgens het KWF zal het absolute aantal patiënten met longkanker bij mannen afnemen en bij vrouwen toenemen. Het KWF houdt rekening met een gemiddelde toename van 2.4% per jaar.

Ook het absolute aantal patiënten met borstkanker zal naar verwachting verder toenemen. Het KWF houdt rekening met een relatieve stijging van 2.4% per jaar. Opvallend is een sterk stijgende trend van de incidentie sinds begin jaren '90 voor vrouwen in de leeftijdsgroep 50 tot 74 jaar. Deze toename is vooral toe te schrijven aan de invoering van het landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker.

Volgens het KWF zal het absolute aantal patiënten met prostaatcancer toenemen. Het KWF houdt rekening met een relatieve stijging van de jaarlijkse incidentie van 4,5% per jaar. Deze toename is vooral toe te schrijven aan veroudering van de bevolking.

Het KWF rapport geeft geen informatie over de verwachte trend in de incidentie van hoofdhalstumoren. Voor de extrapolatie naar 2020 is daarom uitgegaan van een toename van 2,7% per jaar, de gemiddelde toename van de incidentie van alle tumoren in Nederland.

Op basis hiervan zal voor deze groep indicaties het aantal patiënten met een voordeel van protontherapie in 2020 zijn toegenomen tot 2.825 per jaar (Tabel 5.3).

4.8 Samenvatting door CVZ getoetste model-based indicaties

Op basis van de thans beschikbare gegevens wordt het aantal patiënten met een door het ZiN getoetste model-based indicatie voor protontherapie geschat op 2.257patiënten per jaar in 2012 toenemend tot ongeveer 2.825 patiënten per jaar in 2020.

In het Signalement Protonenbestraling kwam de maximale schatting van het aantal patiënten met een door CVZ getoetste model-based indicatie uit op 3.219 patiënten per jaar.

Opvallend is dat het aantal patiënten dat daadwerkelijk met radiotherapie wordt behandeld voor deze groep indicaties veel lager ligt dan geschat in het Signalement.

5 OVERIGE MODEL-BASED INDICATIES

5.1 Inleiding

Een deel van de model-based indicaties uit het Signalement is (nog) niet door het ZiN getoetst. Op deze indicaties wordt in dit hoofdstuk kort ingegaan. Voor deze indicaties zijn de geschatte percentages bestraalde patiënten met een klinisch relevant voordeel van protonentherapie overgenomen uit het Signalement Protonentherapie. De actualisatie richt zich vooral op de waargenomen incidentie en het werkelijk aantal patiënten dat met radiotherapie wordt behandeld.

Vragen (ZiN)

1. Wat is de actuele schatting van het aantal patiënten met een model-based indicatie voor protonentherapie?
2. Zijn er nieuwe model-based indicaties?

5.2 Samenvatting Signalement Protonenbestraling (2009)

Op basis van de NKR 2005, het CCORE rapport en een schatting van het percentage patiënten met een verwacht voordeel van protonentherapie, werd geconcludeerd dat er naar verwachting 1.605 patiënten per jaar waren met een (nog) niet door het ZiN getoetste model-based indicatie voor protonentherapie (zie: Tabel 6.1).

5.3 Incidentie

In de periode van 2005 tot en met 2012 is de incidentie van alle tumorsoorten binnen de overige model-based indicaties gestegen van 18.964 naar 21.165 nieuwe gevallen per jaar. Dit komt overeen met een gemiddelde relatieve toename van 1,6% per jaar (Tabel 6.2). Een toename van de jaarlijkse incidentie werd bij vrijwel alle tumoren gezien, behalve bij maagkanker en bij de sarcomen. De incidentie van het aantal sarcomen is volgens de NKR 2012 beduidend lager dan de incidentie genoemd in het Signalement.

5.4 Nieuwe indicaties protonentherapie

Er zijn geen nieuwe indicaties binnen deze categorie.

5.5 Aantal patiënten behandeld met radiotherapie

In deze actualisatie is het aantal patiënten dat met radiotherapie wordt behandeld bepaald aan de hand van de cijfers van de NKR 2012. Ook bij de overige model-based indicaties blijkt dat het werkelijk percentage patiënten dat met radiotherapie wordt behandeld veel lager is dan op basis van het CCORE rapport is geschat (Tabel 6.2: kolom percentage patiënten behandeld met RT). In het Signalement werd geschat dat 50% van alle patiënten met een tumor in deze categorie met radiotherapie werd behandeld, terwijl dit maar 32% blijkt te zijn op basis van de NKR 2012.

5.6 Aantal patiënten protonentherapie in 2012

Indien dezelfde percentages worden toegepast op het aantal met radiotherapie behandelde patiënten in 2012 dan bedraagt het aantal patiënten met een verwacht voordeel van protonen 1.106 per jaar (Tabel 6.3). Dit aantal is lager dan geschat in het Signalement waarin men uitkwam op in totaal 1.605 patiënten per jaar.

Tabel 6.1: Oorspronkelijke schatting van het aantal patiënten per jaar met niet door ZiN getoetste model-based indicaties volgens Signalement Protonenbestraling (2009).

Indicaties	Jaarlijkse incidentie o.b.v. NKR 2005 ^a	Schatting aantal patiënten behandeld met RT		Verwacht voordeel van protonentherapie	
		Geschat percentage o.b.v. CCORE rapport ^b	Geschat aantal o.b.v. CCORE rapport ^c	Geschat percentage ^d	Aantal patiënten ^e
<i>Intracranieële tumoren</i>					
Meningeoom	300	50%	150	50%	75
Herbestraling	200	100%	200	25%	50
Subtotaal	500		350	36%	125
<i>Urologische tumoren</i>					
Blaas	2.616	58%	1.517	10%	152
Subtotaal	2.616		1.517	10%	152
<i>Gynaecologische tumoren</i>					
Vulva/vagina	319	71%	226	10%	23
Cervix uteri (baarmoederhals)	687	58%	398	25%	100
Corpus uteri (baarmoeder)	1.848	46%	850	25%	213
Subtotaal	2.854		1.475	23%	336
<i>Gastrointestinale tumoren</i>					
Slokdarmkanker	1.546	80%	1.237	25%	309
Maagkanker	1.987	20%	397	25%	99
Rectumkanker	3.872	61%	2.362	10%	236
Alveesklierkanker	1.777	20%	355	10%	36
Subtotaal	9.182		4.352	16%	680
<i>Haematologische maligniteiten</i>					
Hodgkin lymfoom	393	65%	255	10%	26
Non-Hodgkin lymfoom	2.713	30%	814	10%	81
Subtotaal	3.106		1.069	10%	107
<i>Sarcoom</i>					
Retroperitoneaal sarcoom	56	100%	56	75%	42
Sarcoom in arm/been	650	100%	650	25%	163
Subtotaal	706		706	29%	205
TOTAAL	18.964		9.469	17%	1.605

^a Totaal aantal patiënten per jaar met bepaalde tumor in Nederland, afkomstig uit Nederlandse Kanker registratie 2005.

^b Geschat percentage patiënten met een bepaalde tumor die behandeld worden met radiotherapie, gebaseerd op CCORE rapport en aangepast in NVRO rapport.

^c Geschat aantal patiënten met een bepaalde tumor die behandeld worden met radiotherapie, gebaseerd op CCORE rapport en aangepast in NVRO rapport = totaal aantal patiënten met kanker in NL 2005 x % patiënten behandeld met RT.

^d Geschat percentage patiënten met een bepaalde tumor met een standaard-indicatie voor protonenbestraling, gebaseerd op beschikbare vergelijkende in-silico studies en deskundigenoordeel.

^e Geschat aantal patiënten met een bepaalde tumor met een standaard-indicatie voor protonenbestraling; maximale aantallen gebaseerd op beschikbare in-silico studies en deskundigenoordeel.

Tabel 6.2: Overzicht van de jaarlijkse incidentie van de overige model-based indicaties en het aantal patiënten dat jaarlijks wordt behandeld met radiotherapie.

Indicaties	Jaarlijkse incidentie ^a		Percentage patiënten behandeld met RT		Aantal patiënten behandeld met RT	
	Signalement 2009 o.b.v. NKR 2005	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012	Signalement 2009 o.b.v. CCORE-rapport ^b	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012 ^c	Signalement 2009 o.b.v. CCORE-rapport ^b	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012 ^c
<i>Intracranieële tumoren</i>						
Meningeoom	300	927	50%	8%	150	73
Herbestraling	200	241	100%	100%	200	241
Subtotaal	500	1.168			350	314
<i>Urologische tumoren</i>						
Blaas	2.616	3.066	58%	14%	1.517	426
Subtotaal	2.616	3.066			1.517	426
<i>Gynaecologische tumoren</i>						
Vulva/vagina	319	427	71%	30%	226	127
Cervix uteri (baarmoederhals)	687	712	58%	44%	398	316
Corpus uteri (baarmoeder)	1.848	1.892	46%	29%	850	556
Subtotaal	2.854	3.031			1.475	999
<i>Gastrointestinale tumoren</i>						
Slokdarmkanker	1.546	2.286	80%	55%	1.237	1.260
Maagkanker	1.987	1.321	20%	6%	397	82
Rectumkanker	3.872	3.898	61%	71%	2.362	2.783
Alvleesklierkanker	1.777	2.296	20%	2%	355	51
Subtotaal	9.182	9.801			4.352	4.176
<i>Haematologische maligniteiten</i>						
Hodgkin lymfoom	393	421	65%	42%	255	175
Non-Hodgkin lymfoom	2.713	3.257	30%	16%	814	516
Subtotaal	3.106	3.678			1.069	691
<i>Sarcoom</i>						
Retroperitoneaal sarcoom	56	46	100%	11%	56	5
Sarcoom in arm/been	650	287	100%	48%	650	138
Sarcoom romp	0	88	<i>nvt</i>	28%	0	25
Subtotaal	706	421			706	168
TOTAAL	18.964	21.165	50%	32%	9.469	6.774

^a Jaarlijkse incidentie op basis van de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) 2005 (Signalement) en 2012 (Actualisatie Rapport)

^b Percentage en aantal patiënten dat volgens CCORE-rapport in aanmerking had moeten komen voor radiotherapie, zoals gebruikt in Signalement 2009.

^c Werkelijk percentage en aantal patiënten behandeld met radiotherapie volgens NKR 2012.

5.7 Aantal patiënten protonentherapie in 2020

Volgens het KWF rapport (*Kanker in Nederland tot 2020: Trends en prognoses*) zal de incidentie van kanker in het algemeen toenemen met gemiddeld 2,7% per jaar (Tabel 6.3, kolom: Jaarlijkse toename o.b.v. KWF rapport).

Voor de meeste tumorsoorten verwacht het KWF een stijging van de jaarlijkse incidentie, variërend van 1,8% voor alvleesklierkanker tot 4,1% voor slokdarmkanker. De verwachting is

dat de incidentie van het cervixcarcinoom (baarmoederhalskanker) geleidelijk aan zal afnemen met 2,2% per jaar als gevolg van preventieve vaccinatie.

Rekening houdend met deze verwachte veranderingen in de incidentiecijfers zal het aantal patiënten met een verwacht voordeel van protonen in 2020 uitkomen op 1.397 per jaar.

Tabel 6.3: Schatting van het aantal patiënten met een model-based indicatie voor protonen (niet door CvZ getoetst).

Groep indicaties	Aantal patiënten behandeld met RT			Percentage met verwacht voordeel van protonen ^d	Aantal patiënten met verwacht voordeel van protonentherapie		
	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012 ^a	% jaarlijkse toename o.b.v. KWF rapport ^b	Verwacht in 2020 ^c		Signalement 2009	Actualisatie 2012	Verwacht in 2020
<i>Intracranieële tumoren</i>							
Meningeoom	73	2,9%	92	50%	75	37	46
Herbestraling	241	2,7%	298	25%	50	60	75
Subtotaal	314		390		125	97	120
<i>Urologische tumoren</i>							
Blaas	426	2,6%	523	10%	152	43	52
Subtotaal	426		523		152	43	52
<i>Gynaecologische tumoren</i>							
Vulva/vagina	127	2,7%	157	10%	23	13	16
Cervix uteri (baarmoederhals)	316	-2,2%	264	25%	100	79	66
Corpus uteri (baarmoeder)	556	2,8%	693	25%	213	139	173
Subtotaal	999		1.115		336	231	255
<i>Gastro-intestinale tumoren</i>							
Slokdarmkanker	1.260	4,1%	1.738	25%	309	315	434
Maagkanker	82	2,7%	101	25%	99	21	25
Rectumkanker	2.783	3,1%	3.553	10%	236	278	355
Alvleesklierkanker	51	1,8%	59	10%	36	5	6
Subtotaal	4.176		5.451		680	619	821
<i>Haematologische maligniteiten</i>							
Hodgkin lymfoom	175	2,7%	217	10%	26	18	22
Non-Hodgkin lymfoom	516	3,2%	664	10%	81	52	66
Subtotaal	691		880		107	69	88
<i>Sarcoom</i>							
Retroperitoneaal sarcoom	5	2,7%	6	75%	42	4	5
Sarcoom in arm/been	138	2,7%	171	25%	163	35	43
Sarcoom romp	25	2,7%	31	40%	0	10	12
Subtotaal	168		208		205	48	60
TOTAAL	6.774		8.567	16%	1.605	1.106	1.397

^a Werkelijk aantal patiënten behandeld met radiotherapie volgens NKR 2012.

^b Percentuele toename jaarlijkse incidentie op basis van KWF-Rapport Kanker in Nederland tot 2020: Trends en prognoses.

^c Verwacht aantal patiënten dat in 2020 zal worden behandeld met radiotherapie.

^d Percentage patiënten met een verwacht voordeel van protonen zoals gebruikt in het Signalement 2009. Voor dit Actualisatie Rapport zijn dezelfde percentages

^e In Het Signalement Protonenbestraling (2009) zijn overige kindertumoren niet meegenomen in de berekening. Deze zijn in deze actualisatie toegevoegd.

5.8 Samenvatting overige model-based indicaties

Op basis van de thans beschikbare gegevens wordt het aantal patiënten met overige model-based indicaties voor protonetherapie geschat op 1.106 patiënten per jaar in 2012 en op ongeveer 1.397 patiënten per jaar in 2020.

In het Signalement Protonenbestraling kwam de maximale schatting van het aantal patiënten met een door CVZ getoetste model-based indicatie uit op 1.605 patiënten per jaar.

Ook voor deze categorie geldt dat het aantal patiënten dat daadwerkelijk met radiotherapie wordt behandeld veel lager ligt dan maximaal geschat in het Signalement.

6 PREVENTIE SECUNADIRE TUMOREN

6.1 Inleiding

Ondanks het gunstige effect op het bereiken van lokale tumorcontrole, leidt blootstelling aan ioniserende straling tegelijkertijd ook tot een verhoogd risico op het veroorzaken van secundaire kanker. Vooral jongere patiënten hebben een verhoogde kans om na een bestralingsbehandeling secundaire tumoren te krijgen omdat het ontstaan vooral wordt bevorderd naarmate de radiotherapie op jongere leeftijd wordt gegeven.

Voor de curatieve behandeling van veel patiënten wordt tegenwoordig IMRT toegepast. Hoewel IMRT nu een belangrijke bijdrage levert aan het beperken van de dosis op de kwetsbare organen, is de dosis in deze organen en in de rest van het lichaam zeker niet verwaarloosbaar. Het is zelfs mogelijk dat met IMRT deze dosis in de gezonde weefsels die verder weg liggen van het doelgebied juist hoger is dan met conventionele fotonenbestraling. Anders gezegd: door toepassing van IMRT krijgt uiteindelijk een groter volume gezond weefsel een relatief lage dosis straling.

Enkele onderzoeken hebben laten zien dat wanneer men dezelfde dosis radiotherapie geeft met maar met een groter bestraald volume, dit een groter risico op secundaire tumoren oplevert. Vanuit die theorie geredeneerd zou men mogen verwachten dat er na bestraling met protonen minder secundaire tumoren optreden aangezien de bundeleigenschappen van protonen het mogelijk maken een lagere dosis te bereiken in de kwetsbare organen voor en achter de tumor, en tevens een lagere integrale dosis.

Tabel 7.1: Overzicht van de jaarlijkse incidentie en het aantal patiënten dat jaarlijks wordt behandeld met radiotherapie waarbij protonen is geïndiceerd ter preventie van secundaire tumoren.

Indicaties	Jaarlijkse incidentie o.b.v. NKR 2005 ^a	Schatting aantal patiënten behandeld met RT		Verwacht voordeel van protonentherapie	
		Geschat percentage o.b.v. CCORE rapport ^b	Geschat aantal o.b.v. CCORE rapport ^c	Geschat percentage ^d	Aantal patiënten ^e
Borstkanker					
Borstkanker	12.171	83%	10.102	6%	606
Subtotaal	12.171				606
Haematologische maligniteiten					
Hodgkin lymfoom	393	65%	255	10%	26
Non-Hodgkin lymfoom	2.713	30%	814	10%	81
Subtotaal	3.106		1.069		107
Urologische maligniteiten					
Seminoma testis	590	20%	118	80%	94
Subtotaal	590		118		94
TOTAAL	15.867		1.187		807

^a Totaal aantal patiënten per jaar met bepaalde tumor in Nederland, afkomstig uit Nederlandse Kanker registratie 2005.

^b Geschat percentage patiënten met een bepaalde tumor die behandeld worden met radiotherapie, gebaseerd op CCORE rapport en aangepast in NVRO rapport.

^c Geschat aantal patiënten met een bepaalde tumor die behandeld worden met radiotherapie, gebaseerd op CCORE rapport en aangepast in NVRO rapport = totaal aantal patiënten met kanker in NL 2005 x % patiënten behandeld met RT.

^d Geschat percentage patiënten met een bepaalde tumor met een standaard-indicatie voor protonenbestraling, gebaseerd op beschikbare vergelijkende in-silico studies en deskundigenoordeel.

^e Geschat aantal patiënten met een bepaalde tumor met een standaard-indicatie voor protonenbestraling; maximale aantallen gebaseerd op beschikbare in-silico studies en deskundigenoordeel.

6.2 Samenvatting Signalement Protonenbestraling (2009)

Op basis van de NKR 2005, het CCORE rapport en een schatting van het percentage patiënten met een verwacht voordeel van protonentherapie werd geconcludeerd dat er naar verwachting 807 patiënten per jaar waren met een indicatie voor protonentherapie ter preventie van secundaire tumoren op lange termijn (zie: Tabel 7.1). Het betreft hier relatief jonge patiënten met een tumor waarvan de prognose over het algemeen relatief gunstig is.

6.3 Incidentie

In de periode van 2005 tot en met 2012 is de incidentie van alle tumorsoorten binnen de deze indicatie groep gestegen van 15.867 naar 19.744 nieuwe gevallen per jaar. Dit komt overeen met een gemiddelde relatieve toename van 3.1% per jaar (Tabel 7.2).

De incidentie van borstkanker en lymfomen neemt geleidelijk aan toe. Alleen bij seminoma testis is sprake van een daling in de incidentie.

6.4 Nieuwe indicaties protonentherapie

Er zijn geen nieuwe indicaties aan deze categorie toegevoegd.

6.5 Aantal patiënten behandeld met radiotherapie

In deze actualisatie is het aantal patiënten dat met radiotherapie wordt behandeld bepaald aan de hand van de cijfers van de NKR 2012. Ook bij deze groep indicaties blijkt dat het werkelijk percentage patiënten dat met radiotherapie wordt behandeld veel lager is dan op basis van het CCORE rapport is geschat (Tabel 7.2: kolom percentage patiënten behandeld met RT). In het Signalement werd geschat dat 71% van alle patiënten met een tumor in deze categorie met radiotherapie werd behandeld, dit blijkt echter 53% te zijn op basis van de NKR 2012.

Tabel 7.2: Overzicht van de jaarlijkse incidentie en het aantal patiënten dat jaarlijks wordt behandeld met radiotherapie waarbij protonen is geïndiceerd ter preventie van secundaire tumoren.

Indicaties	Jaarlijkse incidentie ^a		Percentage patiënten behandeld met RT		Aantal patiënten behandeld met RT	
	Signalement 2009 o.b.v. NKR 2005	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012	Signalement 2009 o.b.v. CCORE-rapport ^b	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012 ^c	Signalement 2009 o.b.v. CCORE-rapport ^b	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012 ^c
Borstkanker						
Borstkanker	12.171	15.611	83%	61%	10.102	9.593
Subtotaal	12.171	15.611			10.102	9.593
Haematologische maligniteiten						
Hodgkin lymfoom	393	421	65%	42%	255	175
Non-Hodgkin lymfoom	2.713	3.257	30%	16%	814	516
Subtotaal	3.106	3.678			1.069	691
Urologische maligniteiten						
Seminoma testis	590	455	20%	20%	118	93
Subtotaal	590	455			118	93
TOTAAL	15.867	19.744	71%	53%	11.289	10.377

^a Jaarlijkse incidentie op basis van de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) 2005 (Signalement) en 2012 (Actualisatie Rapport)

^b Percentage en aantal patiënten dat volgens CCORE-rapport in aanmerking had moeten komen voor radiotherapie, zoals gebruikt in Signalement 2009.

^c Werkelijk percentage en aantal patiënten behandeld met radiotherapie volgens NKR 2012.

6.6 Aantal patiënten protonentherapie in 2012

Indien dezelfde percentages worden toegepast op het aantal met radiotherapie behandelde patiënten in 2012, dan bedraagt het aantal patiënten met een verwacht voordeel van protonen 623 per jaar (Tabel 6.3). Dit aantal is aanzienlijk lager dan geschat in het Signalement waarin men uitkwam op in totaal 807 patiënten per jaar.

6.7 Aantal patiënten protonentherapie in 2020

Volgens het KWF rapport (*Kanker in Nederland tot 2020: Trends en prognoses*) zal de incidentie van kanker in het algemeen toenemen met gemiddeld 2,7% per jaar (Tabel 6.3, kolom: Jaarlijkse toename o.b.v. KWF rapport). Dit is voor seminoma testis en het Hodgkin lymfoom niet nader uitgewerkt. Gezien de daling van de incidentie van het seminoma testis in de periode 2005 tot en met 2012 is voor deze tumor 0% incidentie stijging aangehouden. Voor borstkanker en non-Hodgkin lymfoom worden toenames verwacht van respectievelijk 2,4% en 3,2%.

Rekening houdend met deze verwachte veranderingen in de incidentiecijfers zal het aantal patiënten met een verwacht voordeel van protonen in 2020 uitkomen op 760 per jaar.

Tabel 7.3: Schatting van het aantal patiënten met indicatie voor protonen ter preventie van secundaire tumoren.

Groep indicaties	Aantal patiënten behandeld met RT			Percentage met verwacht voordeel van protonen ^d	Aantal patiënten met verwacht voordeel van protonentherapie		
	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012 ^a	% jaarlijkse toename o.b.v. KWF rapport ^b	Verwacht in 2020 ^c		Signalement 2009	Actualisatie 2012	Verwacht in 2020
Borstkanker							
Borstkanker	9.593	2,4%	11597	5%	606	480	580
Subtotaal	9.593		11.597		606	480	580
Haematologische maligniteiten							
Hodgkin lymfoom	175	2,7%	217	10%	26	18	22
Non-Hodgkin lymfoom	516	3,2%	664	10%	81	52	66
Subtotaal	691		880		107	69	88
Urologische tumoren							
Seminoma testis	93	0,0%	93	80%	94	74	74
Subtotaal	93		93		94	74	74
TOTAAL	10.377		12.571		807	623	742

^a Werkelijk aantal patiënten behandeld met radiotherapie volgens NKR 2012.

^b Percentuele toename jaarlijkse incidentie op basis van KWF-Rapport Kanker in Nederland tot 2020: Trends en prognoses.

^c Verwacht aantal patiënten dat in 2020 zal worden behandeld met radiotherapie.

^d Percentage patiënten met een verwacht voordeel van protonen zoals gebruikt in het Signalement 2009. Voor dit Actualisatie Rapport zijn dezelfde percentages

^e In Het Signalement Protonenbestraling (2009) zijn overige kindertumoren niet meegenomen in de berekening. Deze zijn in deze actualisatie toegevoegd.

6.8 Samenvatting preventie secundaire tumoren

Op basis van de deze actualisatie wordt het aantal patiënten met een indicatie voor protonentherapie geschat op 623 patiënten per jaar in 2012 en op ongeveer 742 patiënten per jaar in 2020.

In het Signalement Protonenbestraling kwam de maximale schatting van het aantal patiënten met een door CVZ getoetste model-based indicatie uit op 807 patiënten per jaar.

Ook voor deze categorie geldt dat het aantal patiënten dat daadwerkelijk met radiotherapie wordt behandeld veel lager ligt dan maximaal geschat in het Signalement.

7 POTENTIËLE INDICATIES

7.1 Inleiding

In het Signalement zijn potentiële indicaties als volgt gedefinieerd: indicaties waarbij protonen worden toegepast ter verbetering van de lokale tumorcontrole door middel van dosisescalatie, zonder toename van stralingsgeïnduceerde toxiciteit of waarbij de gewenste dosis niet kan worden toegediend zonder onacceptabele risico's op ernstige complicaties.

Het betreft hier patiënten die niet vallen onder de standaardindicatie of model-based indicaties.

Vraag ZiN

Wat is geschatte behoefte aan capaciteit voor het uitvoeren van onderzoek naar de effectiviteit van protontherapie voor potentiële indicaties?

7.2 Samenvatting Signalement

Het Signalement Protonenbestraling concludeerde dat er in Nederland jaarlijks ongeveer 1.215 patiënten per jaar met 'potentiële indicaties' in aanmerking zouden komen voor protontherapie. Hierbij werd onderscheid gemaakt in twee categorieën:

De eerste categorie betreft patiënten bij wie de gangbare 'standaard' bestralingsdosis niet gegeven kan worden zonder een onacceptabel risico op ernstige stralingsgeïnduceerde bijwerkingen (zoals verlamming of volledige blindheid). In deze gevallen is het algemeen geaccepteerd dat de stralingsdosis in de kwetsbare organen wordt beperkt om deze bijwerkingen te voorkomen, maar de prijs hiervoor is wel een lagere dosis in het doelgebied (de tumor). In die gevallen wordt een hoger risico op een locoregionaal recidief geaccepteerd. Deze indicaties werden in het Signalement Protonenbestraling aangeduid als '*individueel*'. Het betreft hier bijvoorbeeld een tumor gelokaliseerd vlakbij de wervelkolom waarbij de gangbare standaarddosis niet kan worden toegediend zonder de tolerantiedosis van het ruggenmerg te overschrijden waardoor er een reëel risico zou ontstaan op een stralingsgeïnduceerde dwarslaesie.

De tweede categorie betreft indicaties waarvoor RCT's noodzakelijk zullen zijn om het mogelijke voordeel van protonen bij dosisescalatie en – als mogelijk gevolg daarvan – verbeterde lokale controle te onderzoeken. Het totaal aantal patiënten werd daarom door twee gedeeld, onder de aanname dat alleen twee-armige studies zullen worden uitgevoerd.

7.3 Samenvatting Signalement Protonenbestraling (2009)

Op basis van de NKR 2005, het CCORE rapport en een schatting van het percentage patiënten werd geconcludeerd dat er naar verwachting 1.215 patiënten per jaar waren met een potentiële indicatie protontherapie (zie: Tabel 8.1).

7.4 Incidentie

In de periode van 2005 tot en met 2012 is de incidentie van alle tumorsoorten binnen de overige model-based indicaties gestegen van 21.061 naar 26.422 nieuwe gevallen per jaar. Dit komt overeen met een gemiddelde relatieve toename van 3.1% per jaar (Tabel 8.2).

7.5 Nieuwe indicaties protontherapie

Er zijn geen nieuwe indicaties aan deze categorie toegevoegd.

7.6 Aantal patiënten behandeld met radiotherapie

In deze actualisatie is het aantal patiënten dat met radiotherapie wordt behandeld bepaald aan de hand van de cijfers van de NKR 2012. Ook bij deze groep indicaties blijkt dat het werkelijk percentage patiënten dat met radiotherapie wordt behandeld aanzienlijk lager is dan op basis van het CCORE rapport is geschat (Tabel 8.2: kolom percentage patiënten behandeld met RT). In het Signalement werd geschat dat 69% van alle patiënten met een tumor in deze categorie met radiotherapie werd behandeld, dit blijkt echter 29% te zijn op basis van de NKR 2012.

Tabel 8.1: Oorspronkelijke schatting van het aantal patiënten per jaar met potentiële indicaties volgens Signalement Protonenbestraling (2009).

Indicaties	Jaarlijkse incidentie o.b.v. NKR 2005 ^a	Schatting aantal patiënten behandeld met RT		Verwacht voordeel van protonentherapie	
		Geschat percentage o.b.v. CCORE rapport ^b	Geschat aantal o.b.v. CCORE rapport ^c	Geschat percentage ^d	Aantal patiënten ^e
<i>Intracranieële tumoren</i>					
Maligne hersentumoren (RCT)	1.022	92%	940	25%	118
Herbestraling	200	100%	200	25%	50
Subtotaal	1.222		1.140		168
<i>Hoofdhalskanker</i>					
Paranasale tumoren (neusbijholten)	147	100%	147	25%	37
Nasofarynxcarcinoom	120	100%	120	10%	12
Speekselkliertumoren	129	87%	112	10%	11
Herbestraling	150	100%	150	25%	38
Subtotaal	546		529		97
<i>Urologische tumoren</i>					
Prostaat (RCT)	8.773	60%	5.264	10%	263
Blaas (RCT)	2.616	58%	1.517	10%	76
Subtotaal	11.389		6.781		339
<i>Intrathoracale tumoren</i>					
Niet-kleincellige longkanker	7.848	76%	5.964	20%	596
Subtotaal	7.848		5.964		596
<i>Sarcoom</i>					
Retroperitoneaal sarcoom	56	100%	56	25%	14
Subtotaal	56		56		14
TOTAAL	21.061		14.471		1.215

^a Totaal aantal patiënten per jaar met bepaalde tumor in Nederland, afkomstig uit Nederlandse Kanker registratie 2005.

^b Geschat percentage patiënten met een bepaalde tumor die behandeld worden met radiotherapie, gebaseerd op CCORE rapport en aangepast in NVRO rapport.

^c Geschat aantal patiënten met een bepaalde tumor die behandeld worden met radiotherapie, gebaseerd op CCORE rapport en aangepast in NVRO rapport = totaal aantal patiënten met kanker in NL 2005 x % patiënten behandeld met RT.

^d Geschat percentage patiënten met een bepaalde tumor met een standaard-indicatie voor protonenbestraling, gebaseerd op beschikbare vergelijkende in-silico studies en deskundigenoordeel.

^e Geschat aantal patiënten met een bepaalde tumor met een standaard-indicatie voor protonenbestraling; maximale aantallen gebaseerd op beschikbare in-silico studies en deskundigenoordeel.

7.7 Aantal patiënten protonentherapie in 2012

Indien dezelfde percentages worden toegepast op het aantal met radiotherapie behandelde patiënten in 2012 dan bedraagt het aantal patiënten met een verwacht voordeel van protonen 701 per jaar (Tabel 8.3). Dit aantal is lager dan geschat in het Signalement waarin men uitkwam op in totaal 1.215 patiënten per jaar.

Tabel 8.2: Overzicht van de jaarlijkse incidentie van de potentiële indicaties en het aantal patiënten dat jaarlijks wordt behandeld met radiotherapie.

Indicaties	Jaarlijkse incidentie ^a		Percentage patiënten behandeld met RT		Aantal patiënten behandeld met RT	
	Signalement 2009 o.b.v. NKR 2005	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012	Signalement 2009 o.b.v. CCORE-rapport ^b	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012 ^c	Signalement 2009 o.b.v. CCORE-rapport ^b	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012 ^c
<i>Intracranieële tumoren</i>						
Maligne hersentumoren	1.022	1.146	92%	58%	940	669
Herbestraling	200	241	100%	100%	200	241
Subtotaal	1.222	1.387			1.140	910
<i>Hoofdhalskanker</i>						
Paranasale tumoren (neusbijholten)	147	41	100%	83%	147	34
Nasofarynxcarcinoom	120	77	100%	90%	120	69
Speekselkliertumoren	129	147	87%	71%	112	104
Herbestraling	150	181	100%	100%	150	181
Subtotaal	546	446			529	388
<i>Urologische tumoren</i>						
Prostaat	8.773	11.164	60%	29%	5.264	3.261
Blaas	2.616	3.066	58%	14%	1.517	426
Subtotaal	11.389	14.230			6.781	3.687
<i>Intrathoracale tumoren</i>						
Niet-kleincellige longkanker	7.848	10.271	76%	27%	5.964	2.780
Subtotaal	7.848	10.271			5.964	2.780
<i>Sarcoom</i>						
Retroperitoneaal sarcoom	56	88	100%	11%	56	10
Subtotaal	56	88			56	10
TOTAAL	21.061	26.422	69%	29%	14.471	7.774

^a Jaarlijkse incidentie op basis van de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) 2005 (Signalement) en 2012 (Actualisatie Rapport)

^b Percentage en aantal patiënten dat volgens CCORE-rapport in aanmerking had moeten komen voor radiotherapie, zoals gebruikt in Signalement 2009.

^c Werkelijk percentage en aantal patiënten behandeld met radiotherapie volgens NKR 2012.

7.8 Aantal patiënten protonentherapie in 2020

Rekening houdend met verwachte veranderingen in de incidentiecijfers conform het KWF rapport zal het aantal patiënten met een verwacht voordeel van protonen in 2020 uitkomen op 847 per jaar.

Tabel 8.3: Schatting van het aantal patiënten met een potentiële indicatie voor protonen.

Groep indicaties	Aantal patiënten behandeld met RT			Percentage met verwacht voordeel van protonen ^d	Aantal patiënten met verwacht voordeel van protonentherapie		
	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012 ^a	% jaarlijkse toename o.b.v. KWF rapport ^b	Verwacht in 2020 ^c		Signalement 2009	Actualisatie 2012	Verwacht in 2020
<i>Intracranieële tumoren</i>							
Maligne hersentumoren (RCT)	669	1,5%	754	25%	118	84	94
Herbestraling	241	1,5%	271	25%	50	60	68
Subtotaal	910		1.025		168	144	162
<i>Hoofdhalskanker</i>							
Paranasale tumoren (neusbijholten)	34	2,7%	42	25%	37	9	11
Nasofarynxcarcinoom	69	2,7%	85	10%	12	7	9
Speekselkliertumoren	104	2,7%	129	10%	11	10	13
Herbestraling	181	2,7%	224	25%	38	45	56
Subtotaal	388		480		98	71	88
<i>Urologische tumoren</i>							
Prostaat (RCT)	3.261	4,5%	4.637	10%	263	163	232
Blaas (RCT)	426	2,6%	523	10%	76	43	26
Subtotaal	3.687		5.161		339	206	258
<i>Intrathoracale tumoren</i>							
Niet-kleincellige longkanker	2.780	2,4%	3361	20%	596	278	336
Subtotaal	2.780		3.361		596	278	336
<i>Sarcoom</i>							
Retroperitoneaal sarcoom	10	2,7%	12	25%	14	2	3
Subtotaal	10		12		14	2	3
TOTAAL	7.774		10.038		1.215	701	847

^a Werkelijk aantal patiënten behandeld met radiotherapie volgens NKR 2012.

^b Percentuele toename jaarlijkse incidentie op basis van KWF-Rapport Kanker in Nederland tot 2020: Trends en prognoses.

^c Verwacht aantal patiënten dat in 2020 zal worden behandeld met radiotherapie.

^d Percentage patiënten met een verwacht voordeel van protonen zoals gebruikt in het Signalement 2009. Voor dit Actualisatie Rapport zijn dezelfde percentages

^e In Het Signalement Protonenbestraling (2009) zijn overige kindertumoren niet meegenomen in de berekening. Deze zijn in deze actualisatie toegevoegd.

7.9 Praktische belemmeringen

De initiatiefnemers van protonentherapie in Nederland hebben de intentie om zoveel mogelijk klinische studies te doen. Daarnaast wordt op dit moment gewerkt aan de totstandkoming van het *ESTRO Platform Proton Therapy*, een internationaal samenwerkingsverband waarin vrijwel alle Europese protonen centra participeren. Naast het opzetten van programma's voor prospectieve dataregistratie en kwaliteitscontrole, zullen binnen dit platform ook klinische studies worden opgezet.

Er zijn echter een aantal praktische problemen die een succesvolle uitvoering van klinische studies in de weg staan.

Allereerst is op dit moment nog onvoldoende duidelijk hoeveel capaciteit er in Nederland in de komende vijf jaar gerealiseerd gaat worden. Tot 2020 zal de door de minister van VWS maximaal vergunde capaciteit van 2.200 patiënten per jaar niet worden overschreden. Naar

verwachting zal het overgrote deel hiervan, dan wel de gehele beschikbare capaciteit, nodig zijn voor de behandeling van patiënten met door de beroepsgroep vastgestelde indicaties. De capaciteit voor klinische studies zal daarom moeten worden gerealiseerd vanuit de eventueel niet benutte vergunde capaciteit dan wel uit de restcapaciteit boven de maximaal vergunde capaciteit. Deze restcapaciteit zal echter, vooral gedurende de ramp up fase (2017-2020), beperkt zijn gezien de configuraties van de geplande en in aanbouw zijnde protonencentra met 1 tot 3 behandelruimtes.

Ten tweede zijn de mogelijkheden voor externe financiering van klinische studies waarin de meerwaarde van protonetherapie wordt onderzocht beperkt. Naast de kosten voor het management en de uitvoering van klinisch onderzoek dient financiering te worden gevonden voor de kosten van de behandeling zelf. De kosten voor behandelingen uitgevoerd in het kader van klinisch wetenschappelijk onderzoek worden in principe niet vergoed vanuit het basispakket.

De kostprijs voor protonetherapie zal naar verwachting liggen tussen de € 15.000 en € 35.000 per behandeling, afhankelijk van het aantal fracties en de complexiteit. Dit betekent dat het benodigde budget voor een fase III studie met 1:1 randomisatie enkele miljoenen Euro's zal bedragen (zie rekenvoorbeeld). Het is onwaarschijnlijk dat hiervoor financiering vanuit de gebruikelijke externe subsidieverstrekkers (bv. KWF, EU, ZonMw) wordt gevonden.

Er bestaat een mogelijkheid tot voorwaardelijke toelating tot het verzekerde pakket. Daaraan wordt echter de voorwaarde verbonden dat binnen een tijdsbestek van 3,5 jaar gegevens worden verzameld over de effectiviteit van de zorg. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief onderdeel kan zijn van het verzekerde pakket. In dit kader dient opgemerkt te worden dat de gemiddelde looptijd van nationale en internationale gerandomiseerde studies vaak veel langer is dan 3,5 jaar, zeker als het eindpunt de lokale controle en/of de overleving betreft (gemiddeld > 10 jaar met gemiddeld > 20 participerende centra).

Een derde belangrijke factor die bijdraagt aan de haalbaarheid van studies is de bereidheid van zowel radiotherapeut-oncologen als patiënten om te participeren in klinische studies. De ervaring leert dat de bereidheid van patiënten om in klinische studies te participeren omgekeerd evenredig is met de extra belasting. Zo zal de participatiebereidheid afnemen als patiënten voor de studie verwezen moeten worden naar een andere afdeling, zeker als hiermee bijvoorbeeld ook de reistijd aanzienlijk toeneemt. Als patiënten wordt gevraagd te participeren in een gerandomiseerde studie is het bovendien op methodologische gronden ongewenst de standaardbehandeling (fotonen) uit te voeren in het verwijzende instituut en de experimentele behandeling (protonen) uit te voeren in een ander instituut. Zodoende wordt namelijk een bron van potentiële bias geïntroduceerd, wat nu juist de belangrijkste reden is om een gerandomiseerde studie te doen. Niet voor niets wordt het centrum in gerandomiseerde studies vrijwel altijd gebruikt als stratificatiefactor. De consequentie hiervan is dat wanneer een patiënt toestemt in deelname aan een studie, zowel de standaardbehandeling als de experimentele behandeling in één centrum moet worden gegeven. De landelijke participatiebereidheid en daarmee ook de capaciteitsbehoefte voor potentiële indicaties zal daarom mede afhangen van het aantal operationele protonencentra in Nederland.

7.10 Benodigde capaciteit

Uit bovenstaande volgt dat de vraag welke capaciteit nodig is voor de potentiële indicaties voor protonetherapie niet eenvoudig is te beantwoorden. De schatting van 1.215 patiënten per jaar die is gedaan in het Signalement protonenbestraling, moet gegeven de huidige stand van zaken en op basis van voortschrijdend inzicht als niet realistisch worden beschouwd.

Er is echter grote behoefte aan capaciteit voor zowel fase I-II studies, als aan capaciteit voor fase III studies en prospectieve observationele studies voor nog niet geaccepteerde indicaties.

Protonentherapie heeft een innovatief karakter. Uitgangspunt kan zijn dat per protonencentrum minimaal 2 fase I-II studies lopen en dat per centrum gelijktijdig wordt geparticipeerd in minimaal 2 gerandomiseerde of observationele studies. In dat geval is het gewenst per centrum een capaciteit van 10-20% te reserveren voor potentiële indicaties. Hierbij wordt in het midden gelaten of deze capaciteit kan en moet worden gerealiseerd binnen of buiten de door VWS vergunde capaciteit (mede afhankelijk van de wijze van financiering). Dit komt bij een maximale vergunde capaciteit van 2.200 uit op 220 en 440 patiënten per jaar. In deze actualisatie is voor de berekening het gemiddelde hiervan aangehouden, namelijk 15% (330 patiënten per jaar).

Tabel 8.4: Schatting van het aantal patiënten met een potentiële indicatie voor protonen.

Groep indicaties	Aantal patiënten behandeld met RT			Percentage met verwacht voordeel van protonen ^d	Actualisatie 2012	Verwacht in 2020
	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012 ^a	% jaarlijkse toename o.b.v. KWF rapport ^b	Verwacht in 2020 ^c			
<i>Individuele indicaties</i>						
Hersentumoren	669	1,5%	754	1%	7	8
Hoofdhals tumoren	2.942	2,7%	3641	1%	29	36
Borstkanker	9.593	2,4%	11597	1%	96	116
Longkanker	12.014	2,4%	14524	1%	120	145
Slokdarmcarcinoom	2.286	4,1%	3153	1%	23	32
Subtotaal					275	337
<i>Wetenschappelijk onderzoek</i>						
Klinische studies					330	330
Subtotaal					330	330
TOTAAL					605	667

^a Werkelijk aantal patiënten behandeld met radiotherapie volgens NKR 2012.

^b Percentuele toename jaarlijkse incidentie op basis van KWF-Rapport Kanker in Nederland tot 2020: Trends en prognoses.

^c Verwacht aantal patiënten dat in 2020 zal worden behandeld met radiotherapie.

^d Percentage patiënten met een verwacht voordeel van protonen zoals gebruikt in het Signalement 2009. Voor dit Actualisatie Rapport zijn dezelfde percentages toegepast.

7.11 Individuele potentiële indicaties

Patiënten met individuele potentiële indicaties zoals genoemd in het Signalement, komen niet in aanmerking voor gerandomiseerde studies of andere vormen van klinische studies. In een groot aantal van deze gevallen is het met protonen wel mogelijk de algemeen geaccepteerde standaard dosis in het doelgebied te geven zonder de tolerantiedosis van de kritieke structuren te overschrijden. In die gevallen is het vanuit ethisch oogpunt moeilijk verdedigbaar patiënten niet met de meest optimale techniek te behandelen. Vanuit deze optiek zou deze categorie geïnclassificeerd kunnen worden als standaardindicatie, maar ook als model-based indicatie. Het betreft hier vooral tumoren in en rond de borstholte (ruggenmerg, long, hart) en tumoren in het hoofdhalsgebied (ogen, oogzenuwen, hersenen). In deze actualisatie is het percentage geschat op 1% van het totaal aantal patiënten met een tumor in het hoofdhalsgebied of de borstholte dat met radiotherapie wordt behandeld (tabel 8.4).

7.12 Samenvatting potentiële indicaties

In het Signalement Protonenbestraling kwam de maximale schatting van het aantal patiënten met een door CVZ getoetste model-based indicatie uit op 1.200 patiënten per jaar. Het is echter niet realistisch te veronderstellen dat er 1.200 patiënten per jaar zullen kunnen worden behandeld met protonen in het kader van klinische studies, gezien de genoemde praktische en financiële belemmeringen.

Op basis van de deze actualisatie wordt het aantal patiënten met een potentiële indicatie voor protonentherapie geschat op 605 patiënten per jaar in 2012 (waarvan 330 per jaar in het kader van klinische studies) en op ongeveer 667 patiënten per jaar in 2020 (waarvan 330 per jaar in het kader van klinische studies).

8 PROBLEMEN BIJ VERWIJZING NAAR HET BUITENLAND

8.1 Inleiding

Er zijn de afgelopen jaren veel minder patiënten naar het buitenland verwezen voor protonentherapie dan, volgens sommigen, op grond van de schatting in het Signalement Protonenbestraling verwacht zou mogen worden.

Vraag ZiN: Waarom is het aantal verwijzingen naar buitenlandse protonencentra veel lager dan de schatting van het aantal patiënten met een verwacht voordeel van protonentherapie zoals genoemd in het Signalement Protonenbestraling van de Gezondheidsraad?

8.2 Oorzaken

Het op grote schaal verwijzen van patiënten voor protonentherapie naar het buitenland is problematisch, zo niet onmogelijk, om de volgende redenen:

8.2.1 Model-based indicaties

Het ZiN heeft aangegeven dat de model-based indicaties vallen onder verzekerde zorg. Maar voor de selectie van patiënten moeten door de beroepsgroep indicatieprotocollen worden opgesteld.

Op dit moment is het Landelijk Platform Protonentherapie (LPPT) bezig met de ontwikkeling van deze indicatieprotocollen. Recent heeft de NVR de algemene criteria voor selectie van patiënten met een model-based indicatie goedgekeurd. Deze algemene selectiecriteria vormen de basis voor de specifieke indicatieprotocollen voor alle model-based indicaties (per tumorsoort), zoals die straks in Nederland worden gehanteerd. Deze specifieke indicatieprotocollen nog niet klaar. Daarom is het tot op dit moment nog niet mogelijk om patiënten voor een model-based indicatie te selecteren en te verwijzen.

Van belang is te noemen dat de model-based indicaties voor protonentherapie meer dan 90% van alle indicaties voor protonen betreft. Dit is ook de logische verklaring voor het feit dat het aantal verwijzingen naar het buitenland niet overeenkomt met de aantallen genoemd in het Signalement, noch met de aantallen zoals genoemd in deze actualisatie.

8.2.2 Kosten gedeeltelijk vergoed

Op dit moment komen alleen de directe kosten van de protonenbehandeling voor vergoeding in aanmerking, evenals de reiskosten van en naar het buitenland voor de patiënt zelf, inclusief van maximaal één begeleider. Niet vergoed worden de verblijfskosten tijdens de behandeling, de reiskosten van de verblijfplaats naar het behandelcentrum en vice versa, de reiskosten van een eventuele tweede begeleider (vaak gaan in geval van kinderen beide ouders mee), en overige kosten zoals maaltijden. Dit is problematisch omdat een behandeling 4 tot 7 weken in beslag neemt en omdat protonentherapie doorgaans poliklinisch plaatsvindt. Daarom verblijven patiënten in de meeste gevallen enkele weken in een hotel of appartement. Voor een aantal patiënten is dit een belangrijke of zelfs onoverkomelijke belemmering.

Daarnaast kunnen kosten ontstaan vanuit een gedeerd inkomen (7 weken onbetaald verlof voor begeleiders), kosten voor opvang van thuisblijvende kinderen, enzovoorts.

De kosten hiervoor kunnen oplopen tot enkele duizenden Euro's bij verwijzing binnen Europa tot een veelvoud daarvan bij verwijzing naar de VS. Strikt genomen voldoen zorgverzekeraars aan de zorgplicht door de kosten te vergoeden die zijn opgenomen in het basispakket, maar dat betekent niet dat daarmee de financiële belemmeringen voor patiënten (of ouders van patiënten) zijn opgelost.

8.2.3 Doorstroomtijd

In Nederland gelden normtijden voor het interval tussen verwijzing en start van de bestraling (doorstroomtijd). ZiN geeft in haar rapporten aan dat deze normtijden ook moeten gelden bij protonentherapie. Bij verwijzing van patiënten naar een protonencentrum in het buitenland worden deze normtijden vrijwel nooit gehaald. Daarbij spelen verschillende factoren een rol, zoals het benodigd overleg tussen verwijzend centrum en behandelcentrum, (her)beoordeling indicaties in het behandelcentrum, vertalen van medische stukken/verslagen, verzoeken tot extra diagnostiek, extra overleg met patiënten en familie, wachtlijsten, discussie over vergoeding met zorgverzekeraars en lange doorstroomtijden. In de meeste gevallen kan een behandeling pas na 4 tot 8 weken starten (norm in Nederland: maximaal 3 weken). Bij sommige snel groeiende tumoren (bv. longkanker en hoofdhalstkanker) is dit onverantwoord. De prognose wordt hierdoor negatief beïnvloed.

8.2.4 Normen voor kwaliteit van oncologische zorg

In Nederland gelden strikte kwaliteitscriteria voor oncologische centra (SONCOS), kwaliteitsnormen van instellingen voor radiotherapie (NVRO) en kwaliteitsnormen voor protonencentra (WBMV). Het Landelijk Platform Protonentherapie (LPPT) heeft recent een conceptnotitie geschreven met normen voor buitenlandse protonencentra. Deze normen zijn overigens volledig in overeenstemming met bestaande normen zoals die in Nederland gelden (SONCOS, NVRO, WBMV). Er zijn nog geen extra normen toegevoegd specifiek voor buitenlandse protonencentra.

De verwachting is dat slechts een beperkt aantal of wellicht geen enkel Europees protonencentrum aan deze Nederlandse normen voldoet. Om verwijzing naar het buitenland mogelijk te maken moeten de Nederlandse normen dan (tijdelijk) naar beneden worden bijgesteld.

De kwaliteit van zorg in buitenlandse protonencentra kan niet worden geborgd en is ook minder transparant. Zowel de NVRO maar ook diverse patiëntenorganisaties hebben hierop gewezen.

Bijvoorbeeld sommige patiënten met hoofdhalstkanker ontvangen zeer complexe multidisciplinaire zorg die volgens de landelijke richtlijn dient plaats te vinden in één officieel hoofdhal oncologisch centrum of in combinatie met een zogenaamd preferred hoofdhal oncologisch centrum. Deze centra dienen te voldoen aan een groot aantal kwaliteitscriteria. Ook hiervoor geldt dat het vanuit kwalitatief als logistiek oogpunt zeer ongewenst is dat deze patiënten in meerdere centra worden behandeld. Dit is des te meer relevant omdat bij de vrijwel geen van de Europese protonencentra voldoende expertise op hoofdhal oncologisch gebied voorhanden is.

8.2.5 Patiëntveiligheid

In Nederland vindt gelijktijdige chemoradiatie zoveel mogelijk poliklinisch plaats. In veel landen (waaronder in Duitsland) worden patiënten gedurende de gehele duur van de behandeling opgenomen. Afgezien van de extra kosten is er het risico op besmetting met bijzonder resistente micro-organismen (BRMO), waaronder de MRSA-bacterie. Dit betekent dat bij terugkomst in Nederland in geval van opname patiënten eerst in isolatie moeten verpleegd. Daarnaast hebben patiënten zelf een sterk verhoogd risico op besmetting met een BRMO, zeker als zij door radiotherapie of chemoradiatie immuun gecompromiteerd zijn en hebben daardoor een verhoogd risico op een (ernstige) infectie.

8.2.6 Problemen met communicatie

Behandeling en verpleging in een centrum waar men de taal niet spreekt kan leiden tot miscommunicatie tussen lokale zorgverleners en patiënten en/of tussen lokale zorgverleners en zorgverleners in het verwijzende centrum.

8.2.7 Patiëntvriendelijkheid

Een behandeling met radiotherapie duurt doorgaans 4-7 weken. Een verblijf van enkele weken in een buitenlands ziekenhuis of hotel waar men de taal niet (goed) spreekt, weinig bezoek ontvangt en het sociale netwerk ontbreekt wordt door diverse patiënten verenigingen als zwaar tot onacceptabel beschouwd. Hierop is diverse malen gewezen door zowel zorgprofessionals als patiëntorganisaties.

8.2.8 Capaciteit Europa

Het aantal Europese protonencentra is momenteel beperkt. In het algemeen lukt het wel om patiënten met een standaardindicatie binnen Europa te verwijzen. Echter, ook voor standaardindicaties wordt in sommige gevallen (vooral in geval van kinderen) uitgeweken naar centra in de VS.

Voor de model-based indicaties zijn de mogelijkheden te verwijzen naar Europese protonencentra op dit moment nog zeer beperkt. Zelfs wanneer de specifieke indicatieprotocollen gereed zouden zijn, zal verwijzing van patiënten met een model-based indicatie naar een Europees protonencentrum moeilijk dan wel onmogelijk zijn, m.u.v. patiënten met prostaatkanker.

8.2.9 Standaardindicaties

Op basis van de actualisatie bedraagt het aantal patiënten met een standaardindicatie voor protonentherapie ongeveer 200 per jaar. De grootste groep standaardindicaties betreft kinderen. Kinderradiotherapeuten geven aan dat zij bij vrijwel alle kinderen een zorgvuldige afweging maken tussen behandeling in hun eigen centrum en verwijzing naar een buitenlands protonencentrum. Bij een groot deel van de patiënten wordt om verschillende afgezien van verwijzing, bijvoorbeeld vanwege de belasting van een wekenlang buitenlands verblijf voor patiënt en ouders, financiële belemmeringen, niet optimale kwaliteit van de protonentherapie, et cetera.

8.3 Samenvatting

Het aantal patiënten dat naar het buitenland wordt verwezen is veel lager dan het aantal patiënten dat volgens het Signalement Protonenbestraling voordeel heeft van deze techniek.

De belangrijkste reden hiervan is dat patiënten met model-based indicaties (90% van alle indicaties) nog niet mogelijk is omdat de specifieke indicatie protocollen nog in ontwikkeling zijn. Op dit moment worden vrijwel alleen patiënten met een standaardindicatie naar buitenlandse centra verwezen. Het exacte aantal patiënten dat wordt verwezen is niet bekend maar wordt geschat op 60-70 per jaar. Gegeven de hierboven beschreven problematiek bij verwijzing naar het buitenland en de actualisatie van de schatting van het aantal standaardindicaties kan hieruit niet de conclusie worden getrokken dat de schattingen in het Signalement Protonenbestraling onjuist zijn.

Zelfs bij het beschikbaar komen van de specifieke indicatieprotocollen blijft er echter een groot aantal belemmeringen bestaan voor verwijzingen naar buitenlandse centra waardoor het aantal verwijzingen naar verwachting niet spectaculair zal stijgen.

9 BESCHOUWING EN CONCLUSIES

Deze actualisatie van de schatting van het aantal patiënten met een indicatie voor protonentherapie werd verricht op verzoek van het ZiN. Aanleiding was de voortdurende discussie met betrekking tot het aantal patiënten dat in de toekomst in aanmerking komt voor deze nieuwe bestralingstechniek.

De discussie werd vooral ingegeven door het feit dat op dit moment slechts 40 tot 50 patiënten per jaar worden verwezen naar buitenlandse centra. Dit gegeven is op zich geen reden om de uitkomsten van het Signalement Protonenbestraling van de Gezondheidsraad in twijfel te trekken, gezien het ontbreken van de indicatieprotocollen voor de model-based indicaties, die veruit de grootste groep uitmaken van patiënten met een indicatie voor protonentherapie. Op basis hiervan kunnen alleen patiënten met een standaardindicatie worden verwezen naar buitenlandse centra. De schatting is dat ongeveer 25-30% van deze patiënten wordt verwezen naar het buitenland.

Gezien de vele belemmeringen zoals beschreven in hoofdstuk 9 kan ook hieruit niet worden geconcludeerd dat het aantal patiënten met een standaardindicatie veel lager is dan de schatting van de Gezondheidsraad.

Tabel 10.1: Schatting van het aantal patiënten met een verwacht voordeel van protonen.

Groep indicaties	Aantal patiënten behandeld met RT		Percentage met verwacht voordeel van protonentherapie		Aantal patiënten met verwacht voordeel van protonentherapie		
	Actualisatie 2016 o.b.v. NKR 2012 ^a	Verwacht in 2020 ^b	Signalement 2009	Actualisatie 2012	Signalement 2009	Actualisatie 2012	Verwacht in 2020
Standaardindicaties	212	249	84%	69%	252	171	201
Model-based indicaties (CvZ getoetst)	24.879	22.724	18%	9%	3.219	2.257	2.825
Model-based indicaties (CvZ niet getoetst)	6.774	8.567	17%	16%	1.605	1.106	1.397
Potentiële indicaties (klinische studies)	7.774	10.038	8%	3%	1.215	330	330
Potentiële indicaties (individueel)	7.774	10.038	8%	3%	1.215	275	337
Preventie secundaire tumoren	10.377	12.571	7%	5%	807	623	742
TOTAAL (inclusief klinische studies)					7.098	4.762	5.831

^a Werkelijk aantal patiënten behandeld met radiotherapie volgens NKR 2012.

^b Verwacht aantal patiënten dat in 2020 zal worden behandeld met radiotherapie.

In het Signalement Protonenbestraling is het aantal patiënten dat met radiotherapie zou moeten worden behandeld bepaald aan de hand van het CCORE rapport. Het besluit om de percentages van het aantal patiënten met een indicatie voor radiotherapie te baseren op dit rapport was destijds een logische keuze omdat dit rapport ook is gebruikt voor eerdere NvRO rapport ter bepaling van de benodigde radiotherapie capaciteit.

In deze actualisatie is voor de bepaling van de incidentie en het aantal patiënten dat daadwerkelijk is behandeld met radiotherapie gebruik gemaakt van de cijfers van de Nederlandse Kanker Registratie (NKR 2012). Uit de NKR blijkt dat het daadwerkelijk aantal patiënten dat met radiotherapie wordt behandeld veel lager is dan de schattingen genoemd in het CCORE rapport. Dit is ook de voornaamste reden dat het aantal patiënten met een indicatie voor protonentherapie in deze actualisatie veel lager uitvalt dan het aantal genoemd in het Signalement van de Gezondheidsraad (tabel 10.1).

In het Signalement werd de benodigde capaciteit voor klinische studies geschat op circa 1.200 patiënten per jaar. Dit aantal is mede gezien de thans vergunde capaciteit van 2.200 per jaar niet realistisch. Zoals aangegeven in hoofdstuk 8 zal slechts een beperkt aantal patiënten in aanmerking kunnen komen voorbestraling met protonen in het kader van klinische studies. Naast de maximaal vergunde capaciteit spelen financiële beperkingen een belangrijke rol in het feit dat het aantal nu veel lager is geschat.

Zoals eerder aangegeven, is de schatting van het percentage patiënten met een verwacht voordeel van protonen niet opnieuw beoordeeld. De Commissie was van mening dat een dergelijke schatting op dit moment weinig zinvol is, vanwege het feit dat de indicatieprotocollen voor de model-based indicaties op dit moment binnen de verschillende tumorspecifieke NVRO platforms nog in ontwikkeling zijn. Voor een nauwkeuriger schatting zullen planningsvergelijkingsstudies moeten worden verricht op basis van de uiteindelijke indicatieprotocollen in combinatie met de behandelprotocollen van de centra die deze patiënten gaan behandelen. Voor een betrouwbare schatting is een relatief grote onderzoekspopulatie nodig. Op dit moment is alleen het eerste concept *Indicatieprotocol Hoofdhalstumoren* gereed. Voor deze groep indicaties kan gekeken worden of de schattingen van deze actualisatie overeenkomen met de werkelijke aantallen.

Op basis van de prospectieve dataregistratie programma's zullen de NTCP-modellen die worden gebruikt voor de selectie van patiënten in de loop van de tijd steeds weer worden aangepast op basis van de nieuwe observaties. Daarnaast zal de radiotherapie, zowel wat betreft bestraling met fotonen als protonen, zich verder ontwikkelen. Binnen de fotonentherapie moet hierbij worden gedacht aan de ontwikkeling van bv. MR-LINAC, een breder toepassing van hypofractionering, veranderingen in de definitie van doelgebieden, etcetera. Binnen de protonentherapie moet worden gedacht aan een bredere implementatie van IMPT, robuuste treatment planning, image-guidance en adaptieve protonentherapie. Deze ontwikkelingen binnen de verschillende technieken zullen deels competitief, deels complementair aan elkaar zijn. Concreet betekent dit dat iedere schatting als een momentopname moet worden beschouwd.

Conclusie

Op basis van deze actualisatie wordt het aantal patiënten met een indicatie voor protonentherapie thans geschat op 4.762 patiënten per jaar, waarvan 330 patiënten per jaar binnen klinische studies. Door een toename in de kankerincidentie zal dit aantal in 2020 zijn toegenomen tot 5.831 patiënten per jaar (waarvan 330 in het kader van klinische studies). Dit aantal ligt nog steeds ruim beneden de maximaal vergunde capaciteit van 2.200 patiënten per jaar. In dit kader is het ook goed te noemen dat de meest recente NVRO Actualisatie van het aantal radiotherapie behandelingen in Nederland een stijging laten zien van 6,8% in 2014 en van 7,5% in 2015, veel hoger dan de toename waarmee in dit rapport is gerekend.

10 REFERENTIES

1. Signalement Protonenbestraling. Gezondheidsraad, Den Haag, december 2009.
2. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, e.a. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based guidelines. Collaboration for Cancer Outcomes research and Evaluation - CCORE. Cancer 2005; 104: 1129-37.
3. Kanker in Nederland tot 2020. Trends en prognoses. Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding. Amsterdam, september 2011.
4. Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (Nvro). Rapport 'Groei met kwaliteit in de radiotherapie. Een vooruitblik tot 2015. Nvro, Utrecht, juni 2007.
5. Algemene richtlijn voor selectie van patiënten met een model-based indicatie voor protonentherapie (conceptversie: 14-11-2014).
6. Indicaties voor protonentherapie deel 1: Standaardindicaties (CVZ, maart 2010).
7. Indicaties voor protonentherapie deel 2: Model-based indicaties (CVZ, augustus 2011).

11 AUTEURS

Prof. dr. J.A. Langendijk, *voorzitter* ^{1,2,3}
Hoogleraar radiotherapie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Prof. dr. L.J. Boersma ¹
Hoogleraar radiotherapie, MAASTRO, Maastricht

Dr. M. Hoogeman, *lid* ^{1,2,3}
Hoofd klinisch fysica, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Prof. dr. C.A.M. Marijnen ^{1,3}
Hoogleraar radiotherapie, Leids Universitair Medisch Centrum Leiden

Dr. ir. A. Minken, *secretaris* ^{2,3}
Hoofd klinisch fysica, Radiotherapie Groep, Locatie Deventer, Deventer

Prof. dr. C.R.N. Rasch ^{1,3}
Hoogleraar radiotherapie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Prof. dr. B.J. Slotman ^{1,3}
Hoogleraar radiotherapie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Prof. dr. M. Verheij, *lid* ^{1,2,3}
Hoogleraar radiotherapie, Nederlands Kanker Instituut, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

12 GERAADPLEEGDE DESKUNDIGEN

Dr. H. Bogers ³
Radiotherapeut-oncoloog, Radiotherapie Groep, Locatie Arnhem, Arnhem

Dr. T.C.G. Budiharto ³
Radiotherapeut-oncoloog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Dr. W.J.F. Dubois ³
Radiotherapeut-oncoloog, Isala Klinieken, Zwolle

Drs. D. Eekers ³
Radiotherapeut-oncoloog, MAASTRO, Maastricht

Dr. F.M. Gescher ³
Radiotherapeut-oncoloog, Haga Ziekenhuis, Den Haag

Drs. E. Hendriksen ³
Radiotherapeut-oncoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede

Prof. dr. J.P. Pignol ¹
Hoogleraar radiotherapie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Dr. D.L.H. Poelma Tap ³
Radiotherapeut-oncoloog, Radiotherapeutisch Instituut Friesland, Leeuwarden

Prof. dr. Ph. M. Poortmans ³
Hoogleraar radiotherapie, Universitair Medisch Centrum Nijmegen, St. Radboud

Dr. L. J.E.E. Scheijmans ³
Radiotherapeut-oncoloog, Verbeeten Instituut, Tilburg

Prof. dr. C.H.J. Terhaard ³
Hoogleraar radiotherapie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

¹ *Direct betrokken bij initiatief voor protonetherapie in Nederland.*

² *Lid Bestuur LPPT*

³ *Formele vertegenwoordiger afdeling radiotherapie in LPPT*

BIJLAGE 1: Commentaar naar aanleiding van commentaar vanuit de leden van het LPPT

Toelichting

Op 10-02 2016 is het document *Capaciteitsbehoefte Protonentherapie in Nederland (Een actualisatie van het Signalement Protonenbestraling)* gestuurd naar de leden van het LPPT met het verzoek om commentaar. Het commentaar en daarbij het antwoord en/of hoe met dit commentaar in deze nieuwe versie is omgegaan is in onderstaand overzicht weergegeven.

Commentaar	Antwoord
<p>Opvallend is dat de aantallen in tabel 1.1 nu lager uitkomen dan de getallen in het oorspronkelijke signalement. Dit is in overeenstemming met de opmerkingen van de NVRO-leden.</p> <p>Echter, de aantallen liggen nog steeds duidelijk hoger dan de 2200 behandelingen waarvoor nu de vergunning is verleend. Dit geldt ook als je alleen naar standaardindicaties en model-based indicaties kijkt.</p> <p>Wij vragen ons af of de schatting, die nu voor de model-based indicaties wordt gegeven, niet nog steeds aan de positieve kant is. Net zoals het percentage patiënten dat daadwerkelijk bestraald wordt lager is dan verwacht, kan dit ook gelden voor het percentage patiënten dat in aanmerking komt voor protonentherapie en dat ook daadwerkelijk protonentherapie zal krijgen.</p>	<p>Het klopt dat het aantal patiënten dat daadwerkelijk met radiotherapie wordt behandeld lager blijkt te zijn dan in 2009 geschat op basis van het CCORE-rapport. Het is inderdaad mogelijk dat de schatting van het aantal patiënten met een model-based indicatie te hoog is, maar het zou ook kunnen dat deze schatting te laag is.</p> <p>In de Expertgroep Protonen van ZiN is besloten om alleen de getallen te updaten wat betreft de incidentie en het aantal patiënten dat daadwerkelijk wordt bestraald en geen herijking te doen van de genoemde percentages patiënten dat naar verwachting in aanmerking gaat komen voor protonentherapie.</p> <p>Belangrijkste reden was dat de tumor specifieke indicatieprotocollen nog niet klaar zijn waardoor het op dit moment moeilijk blijft een betere schatting van deze percentages te doen.</p> <p>Daarnaast zou bij een dergelijke aanpak van alle indicaties een complete literatuur update moeten worden gedaan wat zeer veel tijd kost van de betrokken professionals mede gezien het feit dat hiervoor geen ondersteuning beschikbaar is. Het is mogelijk dat uiteindelijk blijkt dat de percentages voor sommige indicaties is overschat, het omgekeerde is voor andere indicaties echter ook mogelijk. In dit kader is het goed te benadrukken dat het aantal van 5.800 in 2020 is nog altijd veel hoger is dan de maximaal vergunde capaciteit van 2.200 per jaar. Afgesproken is om bij een indicatie waarvan het indicatieprotocol in concept gereed is te toetsen of dit aantal klopt (i.e. hoofd-halstumoren). Op dit moment wordt dit in Rotterdam en Groningen</p>

	geëvalueerd.
De gekozen aanpak voor model-based indicaties vinden wij overigens een zeer geschikte en we hopen ook dat deze aanslaat bij de beroepsgroep. Door de vragen rond model-based indicaties gezamenlijk met tumor-gerelateerde platforms aan te pakken wordt naar onze mening het draagvlak voor protonentherapie vergroot.	Dit is ook exact de aanpak die het LPPT heeft gekozen en deze wordt op dit moment ook zodanig geëffectueerd.
Of hoofdstuk 3 toegevoegde waarde heeft in dit rapport betwijfelen wij. Allereerst kan hoogstens een gedeelte van relevante informatie worden beschreven. Het gevaar bestaat dat de discussie over dit hoofdstuk de echt relevante onderwerpen in dit rapport ondermijnt. Bovendien zijn er ook ontwikkelingen te verwachten in de fotonentherapie. Mocht dit hoofdstuk blijven, dan stellen we voor de ontwikkelingen in de fotonentherapie ook uitgebreider te belichten met ontwikkelingen in technieken zoals VMAT en CBCT, meer hypofractionering, verbetering van imaging en de MRI LINAC.	Door verschillende leden is aangegeven dat dit hoofdstuk minder relevant is voor de vraag met betrekking tot de benodigde capaciteit. Daarom is besloten dit hoofdstuk weg te laten.
Tot slot missen we in het rapport een paragraaf, waarin beschreven wordt hoe de resultaten van de exercitie, die nu wordt gedaan met de tumor gerelateerde landelijke platforms, wordt meegenomen in een vernieuwde capaciteitsbehoefte. Tijdens deze exercitie worden immers de klinisch relevante verschillen op grond van literatuur uitgezocht per tumorgebied en dit zal ongetwijfeld leiden tot nieuwe inzichten die naar onze mening verwerkt moeten worden.	Het is zeker de bedoeling om na de totstandkoming van de tumor specifieke indicatieprotocollen te kijken in hoeverre de schattingen in dit rapport overeenkomen met de werkelijkheid (zie ook boven). In het Planningsbesluit Protonentherapie is afgesproken dat in 2020 een her-evaluatie zal plaatsvinden om te kijken of de capaciteit voor protonentherapie moet worden uitgebreid of niet.
If this document is to represent the views of the NVRO, it should perhaps be more critically formulated than is now the case. For example, the text on pages 11-12 could be mistaken for a document from a proton industry group. We should distinguish between what is currently available, and what one hopes will be available at the 4 centres in the Netherlands in 2017/8. To explain the context of the current referral pattern to proton centres outside the Netherlands (50 patients per year), as opposed to the numbers predicted by the model for 2012, the report should state which EU centres currently apply the techniques mentioned for routine patient care, and which centres have published on patient outcomes using such techniques. For	Zie ook eerder commentaar. Hoofdstuk 3 is uit de aangepaste versie verdwenen. In de discussie zullen de ontwikkelingen binnen de fotonentherapie kort worden benoemd en zal worden aangegeven dat de ontwikkelingen in de fotonentherapie deels competitief, deels complementair zullen zijn. Met betrekking tot bestraling van tumoren in de borstholte (bv. long en slokdarm) zijn er op dit moment zowel centra die deze tumoren wel behandelen met pencil beam scanning (PBS) (bv. MD Anderson) als centra die dit nog niet doen (bv. Essen). Dit geldt overigens niet alleen voor specifieke indicaties voor protonentherapie. Op basis van de huidige stand van zaken bv. met betrekking tot robuuste planning, gaan wij er van uit dat

<p>example, the relatively new centre at Essen does not feel sufficiently confident in treating lung tumours because of the available techniques. I would suggest that an NVRO-endorsed report should make clear that some of these 'advances' are in fact, works in progress, which may or may not be finally available to patients who will be treated at Dutch centres in 2017. The critical reader can understand the differences between the two scenarios.</p>	<p>longtumoren in 2018 door één of meer Nederlandse centra behandeld kunnen en zullen gaan worden.</p>
<p>Bij de standaardindicaties wordt een percentage gehanteerd van 80% van patiënten die voordeel hebben bij protonen therapie. Ik verkeerde in de veronderstelling dat de model-based planningsvergelijk niet toegepast zou worden voor de standaardindicaties. Vanwaar dan 80% en niet 100%?</p>	<p>In principe komen alle patiënten met een standaardindicatie in aanmerking voor protonen. De praktijk leert echter dat sommige patiënten (of hun ouders) afzien van behandeling met protonen vanwege praktische problemen, bv. reistijden, en dan toch de voorkeur geven aan bestraling met fotonen dicht bij huis. In geval van twijfel wordt ook bij de standaardindicaties soms toch eerst een planningsvergelijking gedaan. Daarom zal de 100% nooit worden bereikt, ook al betreft het een standaardindicatie.</p>
<p>Voor de potentiële indicaties worden dezelfde indicaties gebruikt als bij de model-based indicaties (bv prostaat, NSCLC). Is hier sprake van dubbeltelling; namelijk capaciteit voor model-based en capaciteit voor studies voor de potentiële indicaties? Zijn de patiënten die in studies gaan voor potentiële indicaties niet dezelfde die al in de model-based zijn geteld.</p>	<p>Dit punt is ook bij de eerste versie van de Signalering aan de orde geweest. In principe zou er sprake kunnen zijn van een zekere overlap. In deze nieuwe versie is ook verder niet gekeken naar het aantal potentiële indicaties per tumorsoort maar is gesteld dat gegeven de maximaal vergunde capaciteit er maar weinig ruimte zal zijn voor het doen van klinische studies naar de effecten van dosisescalatie met protonen. De kans dat deze getallen zullen overlappen met de model-based indicaties moet daarom als gering worden geschat.</p>
<p>Verder is me niet duidelijk waarom in tabel 8.4 ineens een percentage van 1% voor potentieel voordeel protonen versus de veel hogere percentages in tabel 8.3 (overigens is in deze tabel dit percentage voor longcarcinoom ineens 20% terwijl elders 15% gehanteerd wordt, waarom zou dit percentage anders zijn?</p>	<p>De percentages genoemd in Tabel 8.3 zijn dezelfde als gebruikt in het oorspronkelijke Signalement. Voor dit rapport zijn deze minder relevant omdat het aantal patiënten dat binnen studieverband kan worden behandeld zeer beperkt zal zijn. Deze percentages zijn overigens niet gebruikt bij de berekening van de huidige capaciteit (zie ook paragraaf 8.10 en 8.12).</p> <p>De percentages die zijn genoemd in Tabel 8.4 hebben betrekking patiënten waarbij met de huidige techniek de gewenste totale dosis niet kan worden gegeven omdat de tolerantiedosis van een of meer kritieke organen wordt overschreden. In deze gevallen wordt nu vaak een concessie gedaan aan de dosis in het</p>

	<p>doelgebied of wordt een lagere totale dosis gegeven om ernstige complicaties te voorkomen (zie paragraaf 8.11). De schattingen hieromtrent liepen uiteen van 0.5% tot 5%. Er is gekozen voor een voorzichtige schatting van 1% van het totaal van deze patiënten. Voorwaarde voor bestraling is wel dat met protonen wel een hogere dosis kan worden gegeven. Als drempelwaarden voor kritieke organen zullen de QUANTEC criteria worden gebruikt, mits nog steeds van toepassing.</p>
<p>De schattingen over de percentages patiënten die voordeel hebben bij protonen zijn nogal hoog zijn (10% prostaat, richting 50% HH, 15% long), maar dat staat nu niet ter discussie.</p>	<p>Zie eerder commentaar.</p>
<p>I was also a little surprised about the example chosen to illustrate difficulties in setting up a trial, citing: Hypothese: dosisescalatie met protonen leidt tot een toename van 2-jaars lokale controle van 50% naar 65%. This is suggesting to readers who are not oncologists, that such improvements will be possible with protons, even in the era-of CBCT-guided IMRT delivery. Would it not be preferable to cite a specific example of improvements in either local control or overall survival, which NVR0 members or other oncologists are aware of? The current evidence on whether radiation treatment intensification improves overall survival has been the subject of an attached systematic review, in which the authors concluded in randomized trials, the benefits of RT intensification have largely been restricted to trials in which concurrent chemotherapy was not used. Novel strategies to optimize the incorporation of RT in the multimodality treatment of solid tumours should be explored. For a scientific NVR0 report, such a paper would merit citation.</p>	<p>Het voorbeeld was toegevoegd om aan te geven dat een RCT een grote investering zou betekenen. Het is onwaarschijnlijk dat voor een dergelijke studie funding kan worden gevonden. Het is inderdaad niet waarschijnlijk dat een verschil van 15% in lokale controle kan worden bereikt maar dat maakt de problematiek van het doen van een RCT alleen maar groter. Omdat dit voorbeeld blijkbaar voor verwarring zorgt, is het in de aangepaste versie weggelaten, omdat het verder niet zoveel toevoegt.</p> <p>De essentie van deze paragraaf is dat er binnen de huidige vergunning slechts beperkte mogelijkheden zijn voor het doen van klinische studies en dat verkrijgen van financiering van dergelijke studies een uitdaging zal worden.</p>
<p>In dit nieuwe rapport is vooral veel aandacht voor nieuwe ontwikkelingen in de protonentherapie (hoofdstuk 3). Wat ontbreekt, is een sub hoofdstuk over de problemen welke nog worden gezien bij protonentherapie: hier zou extra aandacht aan moeten worden besteed.</p> <p>De resultaten berusten vooral op in silico plannings, navraag bij protonencentra leert, dat vooral de pencil beam scanning wel degelijk bij de praktische uitvoering toch een</p>	<p>Zie eerder commentaar. Besloten is om hoofdstuk 3 weg te laten.</p>

hele uitdaging vormt.	
Ten tweede bestaan er nog steeds geen klinische studies die de meerwaarde van protonen ten opzichte van fotonen aantonen.	Dit is correct. Om deze reden is ook gekozen voor de model-based selectie methode, die zowel door de Gezondheidsraad als door het ZiN wordt beschouwd als een goede alternatieve evidence-based methode voor selectie van patiënten voor protonetherapie en ook internationaal nu veel positieve waardering krijgt. Zie in dit kader ook het Foresight Report van de KNAW over de introductie van nieuwe technologie in de gezondheidszorg.
Er wordt nog steeds een marge genomen in verband met het niet precies bekend zijn van de diepte van de Bragg Peak, tevens speelt beweging van tumoren en gezonde organen met pencil beam scanning een rol.	Op dit moment wordt er in toenemende mate gebruik gemaakt van robuuste planningstechnieken. Met deze technieken, in combinatie met image-guidance en zo nodig planadaptatie kan ook pencil beam scanning veilig worden toegepast, ook bij bewegende tumoren.
Ontwikkelingen in Amerika laten zien, dat voor prostaatkarcinoom op basis van geen betere resultaten met protonen, de ziektekostenverzekeraars protonetherapie voor prostaattumoren honoreren met het fotonentarief.	Het ontbreekt op dit moment aan goede klinische studies die de meerwaarde van protonetherapie bij prostaatkanker aantonen. Op basis van planningsvergelijkingen verwachten wij dat ongeveer 10% van de patiënten met prostaatkanker baat zal hebben van protonen. De veelal retrospectieve studies die tot nu toe zijn gedaan maken geen onderscheid tussen patiënten die op basis van een planningsvergelijking baat zullen hebben van protonetherapie, wat betekent dat bij 90% van de populaties die zijn meegenomen er überhaupt geen voordeel is te verwachten. Om deze reden is het niet verwonderlijk dat deze studies meestal geen verschillen laten zien. Vergelijking tussen twee technieken heeft alleen zin als ook gekeken wordt naar dosis (zie ook Widder et al. 2016).
In het huidige rapport vertelt alleen hoofdstuk 3.6 iets over de nieuwe ontwikkelingen van fotonetherapie. Dit hoofdstuk zou sterk uitgebreid moeten worden of er moet een apart hoofdstuk aan gewijd worden.	Zie eerder commentaar hierboven. Hoofdstuk 3 is verwijderd.
Binnen het Landelijk Platform Radiotherapie Hoofd-Halstumoren hebben we gezien, dat er een duidelijke winst valt te behalen met betrekking tot de kans op complicaties door beter gebruik van IMRT-planningstechnieken. Ook met V-MAT technieken zien wij, dat er een betere sparing van kritieke organen mogelijk is, dit met fotonen. De rol van de imaging voor	Het is zeker zo dat met fotonetherapie nog verbeteringen mogelijk zijn. Maar dit geldt ook voor protonetherapie. De centra die bezig zijn met de voorbereiding van protonen geven ook aan dat de plannen die enkele jaren geleden werden gemaakt van veel mindere kwaliteit waren dan de plannen die nu worden gemaakt. De waarde van goede beeldvorming

<p>het bepalen van het GTV zal in de toekomst ook steeds groter worden, betere richtlijnen kunnen resulteren in kleinere bestralingsvelden met ook minder kans op complicaties.</p>	<p>voor het bepalen van het GTV is voor alle geavanceerde bestralingstechnieken van groot belang. Het is ons in ziens niet duidelijk of betere richtlijnen inderdaad leiden tot kleinere bestralingsvelden met ook minder complicaties.</p>
<p>Tenslotte zal binnen enige jaren de MRI-LINAC klinisch worden geïmplementeerd. Dit zal niet alleen complementair zijn aan protonen maar er zullen indicaties zijn, zoals in het hoofd-halsgebied bij de behandeling van larynx- en orofarynx- tumoren, waarbij de MRI-LINAC mogelijk tot verbetering van het klinisch resultaat kan leiden. Protonen moeten dus niet alleen vergeleken worden met de huidige standaard maar ook met de nieuwe ontwikkelingen die in de pijplijn zitten.</p>	<p>Zoals uit hoofdstuk 3 bleek, zijn er ook bij protonetherapie veel ontwikkelingen gaande die zonder enige twijfel zullen leiden tot een verdere verbetering van de resultaten. Op dit moment is nog niet duidelijk wat exact de meerwaarde van MR-LINAC gaat worden. De vraag is dus wat op dit moment met elkaar moet worden vergeleken.</p>
<p>Deze overwegingen leiden er toe, dat vooral de genoemde aantallen in hoofdstuk 5 t/m 8 niet goed zijn in te schatten. Genoemde getallen zijn maximale getallen, gezien de eerdere overwegingen, zal het reële aantal patiënten duidelijk minder zijn. Een voorbeeld hiervan zijn de hoofd-halstumoren. In dit rapport wordt gesteld, dat 50-70% van de patiënten in aanmerking komt voor protonen. Momenteel wordt protonetherapie voor hoofd-halstumoren in de wereld nog maar weinig toegepast.</p> <p>Voor de model based indicaties geldt, dat we als vereniging hebben vastgesteld, dat het model kan worden gebruikt voor eventueel besluit wel dan niet patiënt met protonen te bestralen. Belangrijk is wel, dat deze modellen gebaseerd zijn op fotonen en niet op protonenbehandeling en dat zal moeten worden aangetoond, dat een gekozen model van voldoende waarde is om voor dit doel te worden gebruikt.</p> <p>De slotconclusie op pagina 43, dat het aantal geschatte patiënten behandeld met protonetherapie 4.762 per jaar bedraagt, moet worden gelezen als een maximaal aantal, waarvan het reële aantal waarschijnlijk een stuk lager ligt.</p>	<p>Zoals eerder aangegeven zou het zo kunnen zijn dat voor sommige tumoren de schatting te hoog zijn maar ook dat voor sommige indicaties de schattingen te laag zijn. De stelling dat dit een maximale schatting betreft onderschrijven wij niet. Bovendien blijft de maximaal vergunde capaciteit, die naar verwachting pas in op zijn vroegst in 2022 zal zijn gerealiseerd ruim onder de schattingen van de benodigde capaciteit zoals genoemd in dit rapport. Het risico op overcapaciteit moet daarom als zeer gering worden beschouwd.</p> <p>In dit kader is het ook goed te noemen dat de meest recente NPRO Actualisatie van het aantal radiotherapie behandelingen in Nederland een stijging laten zien van 6,8% in 2014 en van 7,5% in 2015, veel hoger dan de toename waarmee in dit rapport is gerekend.</p>