

2016090539

Verslag teleconferentie vergadering expertgroep protonentherapie d.d. 7 juli 2016.**Aanwezig:**

(10)(2e) Levenmetkanker), (10)(2e) (ZIN), (10)(2e) (ZonMw), (10)(2e) (NVZ), (10)(2e) (NZa),
 (10)(2e) HTA-deskundige), (10)(2e) (HTA-deskundige), (10)(2e) (LPPT), (10)(2e) (ZIN),
 (10)(2e) (ZIN)

Afwezig:

Landman (directeur NFU), Rasch (NVRO), (10)(2e) (NVRO), (10)(2e) (VWS), (10)(2e)
 (Gezondheidsraad), (10)(2e) (ZIN)

1. Opening en welkom door (10)(2e)**2. Verslag d.d. 23 november 2015**

Het verslag wordt ongewijzigd vastgesteld.

3. Stand van zaken bouw protonencentra

Dhr. (10)(2e) geeft de stand van zaken:

- GPTC (Groningen) de bouw verloopt volgens schema, d.w.z. de verwachting is GPTC operationeel zal zijn in het vierde kwartaal 2017 blijft ongewijzigd.
- HPTC (Delft): voor zover bekend verloopt bouw voorspoedig en zal HPTC in derde kwartaal operationeel zijn.
- ZON-PTC: aanbesteding apparatuur is afgerond. Verbouwing van bunkers om apparatuur te plaatsen is gaande.
- Initiatief APTC (Amsterdam): is 'on hold' gezet. Naar aanleiding daarvan heeft er een bestuurlijk overleg plaatsgevonden bij VWS. In dat overleg is men tot de conclusie gekomen dat de voorkeur wordt gegeven aan handhaving van de bestaande vergunningverlening. Alle partijen moeten daar wel mee instemmen. Dat wordt nu verder uitgezocht. Er is verder discussie geweest over de behandeling van kinderen. APTC heeft daarvoor vergunning en had met PMC (Prinses Maxima Centrum in Utrecht) afgesproken om kinderen uit Utrecht in Amsterdam te behandelen. Omdat de bouw in Amsterdam 'on hold' is gezet, gaat dat voorlopig niet gebeuren. HPTC heeft geen vergunning voor de behandeling van kinderen (is namelijk niet hospital-based). Afgesproken is – op verzoek van HPTC – om met de partijen binnen de protonentherapie te bekijken of men kan komen tot een verzoek aan VWS om de vergunningverlening op dat punt aan te passen. Als partijen daar op uitkomen, zal VWS de Gezondheidsraad om advies daarover vragen. Afgesproken is dat APTC hierover een notitie zal schrijven, die vervolgens wordt voorgelegd aan alle partijen.

In reactie op de vraag van mw. (10)(2e) wat dit betekent voor de behandeling van kinderen laat dhr. (10)(2e) weten dat zolang APTC on hold is gezet en HPTC geen vergunning heeft, kinderen in Groningen behandeld kunnen worden zodra het protonencentrum daar opengaat. In het hooglerarenoverleg radiotherapie heeft ZonPTC aangegeven geen kinderen te gaan behandelen. Of kinderen ook nog in HPTC kunnen worden behandeld met protonentherapie, hangt af van de uitkomst van het genoemde inhoudelijk overleg tussen partijen.

Dhr. (10)(2e) merkt op dat het scenario zich kan gaan voordoen dat er een mismatch ontstaat tussen het geschatte aantal patiënten dat in aanmerking komt voor protonentherapie en de beschikbare capaciteit. Daardoor zou een competitie kunnen ontstaan tussen typen patiënten. Wordt er over nagedacht hoe in dat geval de beschikbare capaciteit op een eerlijke manier verdeeld zou kunnen worden? Dhr. (10)(2e) antwoordt dat in het bestuurlijk overleg bij VWS aan de orde is geweest dat er nu voorlopig een reductie in capaciteit is van bijna 25% (max 1600 ipv 2200 patiënten). Afgesproken is dat als het zich voordoet dat APTC niet operationeel is en er een tekort aan capaciteit is, gekeken wordt of een deel van de capaciteit

overgenomen kan worden door HPTC en PTCG. Mocht er echt onvoldoende capaciteit zijn, dan zou de minister kunnen overwegen het maximaal aantal patiënten per centrum aan te passen. Een andere alternatief is om patiënten te verwijzen naar het buitenland. Voor bepaalde categorieën van patiënten (bijvoorbeeld patiënten met borstkanker of prostaatkanker) ligt verwijzing naar het buitenland meer voor de hand dan voor andere categorieën. Daar wordt, ook binnen het LPPT, wel al over nagedacht.

Dhr. (10)(2e) meldt verder dat er een parallel traject gaat lopen. Het streven is om een landelijk initiatief te starten met als doel de organisatie van radiotherapie (waaronder protonentherapie) voor kinderen in Nederland vanuit de inhoud te stroomlijnen, een nationaal plan voor kinderradiotherapie in het algemeen. Bedoeling is om daarbij alle relevante partijen te betrekken (Umc's, AvL, PMC en VOKK¹). De voorkeur is dat het PMC zal hierin het voortouw neemt.

Dhr. (10)(2e) merkt op dat het wellicht verstandig is om de Autoriteit Consument & Markt (ACM) hierbij te betrekken (bijvoorbeeld als waarnemer bij overleggen).

4. Zorgverzekeraars m.b.t. inkoop protonentherapie binnen- en buitenland

Dhr. (10)(2e) meldt dat hij de indruk heeft dat zorgverzekeraars nog niet erg actief zijn op dit punt. Omdat informatie over zorginkoop concurrentieel is, kan hij geen informatie over de stand van zaken op landelijk niveau geven. Dhr. (10)(2e) voegt toe dat er op dit moment besprekingen plaatsvinden tussen zorgverzekeraars en verschillende protonentherapiecentra, maar dat ook hij vanwege het concurrentiële karakter daar verder niets over kan zeggen.

5. Stand van zaken tariefbeschikkingen NZa protonentherapie

Dhr. (10)(2e) vertelt dat de NZa voor alle vier de vergunninghoudende centra een tariefbeschikking heeft afgegeven. Omdat het individuele beschikkingen betreffen, worden deze niet openbaar (dus niet gepubliceerd).

6. Landelijk platform Protonentherapie (LPPT) en NVRO: Stand van zaken m.b.t. punten:

a. Actualisatie getallen Signalement protonenbestraling.

Het actualisatierapport "Capaciteitsbehoefte protonentherapie in Nederland" is door de NVRO geaccordeerd op 3 juni jl. De opzet en methode van dit rapport zijn door de dhr. (10)(2e) in de vorige vergadering (d.d. 23 november 2016) toegelicht. Dhr. (10)(2e) meldt dat het secretariaat van de NVRO per abuis niet de juiste versie heeft gestuurd. Er zitten nog wat foutjes in. Zo staat bijvoorbeeld in de conclusie dat de actuele behoefte ruimschoots beneden de maximaal vergunde capaciteit van 2.200 patiënten per jaar uitkomt. Dit moet zijn: "ruim boven". Hij zal de gecorrigeerde versie alsnog toesturen met daarop een nieuwe versiedatum en de vermelding dat dit de definitieve, goedgekeurde versie is.

De behoefte komt hoger uit dan de capaciteit waarvoor vergunningen zijn afgegeven.

Dhr. (10)(2e) vraagt zich af hoe het 'on hold' zetten van de vergunning door APTC in dat licht moet worden gezien.

Dhr. (10)(2e) geeft aan dat een centrum dat opengaat niet direct op volle strekte kan draaien. Rekening houdende met een ramp-up periode van drie/vier jaren, zal de maximale capaciteit ongeveer in 2021 bereikt worden. Gezien de ontwikkelingen bij APTC zal die maximale capaciteit waarschijnlijk later worden bereikt. Het kan zijn dat de bestaande centra, die al meer ervaring hebben en daardoor al doelmatiger kunnen werken, hun capaciteit kunnen verhogen. Verder is het zo dat er in Europa een groei is van het aantal centra, waardoor het in de toekomst makkelijker wordt om patiënten naar het buitenland te verwijzen.

Er ontstaat een discussie over huidige problemen bij verwijzing naar het buitenland. De volgende punten komen aan bod:

¹ Vereniging Ouders, Kinderen en Kanker.

- Vergoeding van reis- en verblijfskosten. Dhr. (10)(2e) licht toe dat zorgverzekeraars een gezamenlijk formulier hebben opgesteld voor aanvragen en ook een gezamenlijke vergoedingsregeling hebben afgesproken. Het gaat dan om lokale reis- en lokale verblijfskosten die niet ten laste van de basisverzekering komen, maar die de zorgverzekeraars voor eigen rekening nemen. Dhr. (10)(2e) heeft van zijn achterban begrepen dat dit goed loopt; dat er geen klachten meer zijn. Verder heeft hij gehoord dat de regeling niet tot een toename van het aantal verzoeken voor zorg in het buitenland heeft geleid. Dhr. (10)(2e) heeft gehoord dat er toch nog problemen zijn en dan vooral t.a.v. kinderen. Niet alle zorgverzekeraars betalen deze, buiten het basispakket vallende, reis- en verblijfskosten. Dit leidt er soms toe dat ouders van behandeling in het buitenland afzien. Dat verklaart wellicht ook waarom er geen toename van het aantal behandelingen in het buitenland zichtbaar is. Het is goed als kinderradiotherapeuten op de hoogte worden gebracht van de afspraken die de zorgverzekeraars met elkaar hebben gemaakt over de standaardvergoedingen. Dhr. (10)(2e) vraagt aan dhr. (10)(2e) om documentatie daarover aan hem toe te spelen. Verder wordt afgesproken om dit punt in de volgende vergadering terug te laten komen.
- Kwaliteit van het zorgaanbod in het buitenland. Dhr. (10)(2e) licht toe dat als de kwaliteitscriteria voor de centra in Nederland, aangevuld met de zogenoemde SONCOS-normen, zouden worden aangehouden geen enkel Europees centrum voldoet. Dat wil niet zeggen dat er geen goede kwaliteit wordt geleverd, maar de garantie daarop is wel minder. De Amerikaanse centra voldoen in het algemeen beter aan deze normen dan de Europese centra, maar zullen ook niet aan alle criteria voldoen. Er moet daarom 'water bij de wijn worden gedaan', zo vindt o.a. ook de VOKK², en telkens goed worden afgewogen of het verantwoord is een patiënt naar een centrum in het buitenland te verwijzen. In het algemeen is er wel onder radiotherapeuten bekend naar welke centra beter niet verwezen kan worden.
- Het komt voor dat patiënten zich op eigen houtje wenden tot een buitenlands protonencentrum. Voor een goede selectie van het behandelcentrum is verwijzing via een Nederlands ziekenhuis vereist. De Patiëntenorganisatie kan hier op attenderen. Verder opert dhr. (10)(2e) dat zorgverzekeraars kunnen overwegen om in de polis op te nemen dat de verzekerde een verwijzing nodig heeft van een Nederlandse radiotherapeut voor behandeling in het buitenland.

Mw. (10)(2e) merkt op dat er beperkte capaciteit is voor het doen van klinische studies. Hoe verhoudt zich dat tot de voorwaarde in de vergunning dat er onderzoek moet worden gedaan? We hebben, aldus dhr. (10)(2e), een zo realistisch mogelijke schatting gedaan van het aantal patiënten dat nodig is voor het doen van onderzoek. Het hangt af van de verdere ontwikkelingen: hoe meer reguliere patiënten, hoe minder capaciteit er resteert voor het uitvoeren van klinisch onderzoek. Het plan is om daar in de komende jaren verder over na te denken. Hoe ga je de capaciteit benutten buiten de reguliere indicaties om? En hoe worden de studies gefinancierd (de industrie lijkt niet geïnteresseerd)? Mw. (10)(2e) voegt toe dat in de initiële capaciteitsbehoefte waarvan VWS bij de vergunningverlening is uitgegaan, alleen rekening is gehouden met de door CVZ geaccepteerde indicaties. Klinisch onderzoek naar de effectiviteit van protonentherapie voor experimentele potentiële indicaties valt daar buiten.

b. Consensusdocument voor de selectie van patiënten met een model-based indicatie voor protonentherapie

Dit document heeft de ledenraad van de NVRO op 5 juni 2015 vastgesteld. Dit stuk is vorig jaar november aan de expertgroep toegestuurd. Op dat stuk staat nog: "eerste concept". Dhr. (10)(2e) zal de definitieve versie naar de leden van de expertgroep toesturen. Het document staat nog niet op de NVRO-website.

c. Indicatieprotocollen voor specifieke indicaties:

² Vereniging Ouders, Kinderen en Kanker.

Dhr. (10)(2e) licht aan de hand van een powerpoint-presentatie toe hoe de werkwijze is om te komen tot de indicatieprotocollen voor de specifieke indicaties. Deze presentatie is als bijlage aan het verslag toegevoegd.

Bij de dia "Klinische implementatie" vertelt dhr. (10)(2e) over het STW-Perspectief project PROTECT (PROton TEchnology improving Cancer Treatment). Dit is een landelijk initiatief waarin alle protoneninstellingen samenwerken met een aantal technische universiteiten. Het doel is om in Nederland 1) de protonentechnologie te optimaliseren en 2) een infrastructuur op te zetten voor prospectieve dataverzameling waarmee continue en directe evaluatie en monitoring van de klinische effecten van protonentherapie worden gerealiseerd. Het houdt in het kort in dat alle data van met protonentherapie behandelde patiënten continue en onmiddellijk worden gebruikt voor het verder verbeteren van de hele methodiek. Deze manier van implementeren (die breed landelijk wordt gedragen) is wereldwijd uniek. Er bestaat ook belangstelling vanuit het buitenland. Het is eventueel mogelijk om op termijn buitenlandse data bij dit systeem te betrekken, hetgeen uiteraard zorgvuldig moet worden bekeken. Op dit moment loopt voor dit project een subsidieaanvraag bij de STW. De verwachting is dat in december uitsluitel komt over de honorering van de aanvraag.

De stand van zaken m.b.t. de verschillende protocollen is weergegeven in de voorlaatste dia van de presentatie.

Naar aanleiding van vragen over de presentatie volgt een aanvullende uitleg:

- De prospectieve dataregistratie kent een aantal nivo's. Nivo 2 betreft de module protonentherapie, die in principe alleen geldt voor de centra die protonentherapie toepassen. Het gaat dan om gegevens op basis waarvan de meerwaarde van protonentherapie t.o.v. fotonentherapie kan worden geëvalueerd. Dat daar onderzoek naar wordt gedaan is één van de vergunningseisen.
- In nivo 2 van de dataregistratie zullen worden opgenomen:
 - de eindpunten van de NTPC-modellen
 - patiënt rated outcome measures
 - informatie uit algemene kwaliteit van leven vragenlijsten en de EuroQol -5D (EQ-5D).
 De patiënten zullen in ieder geval vijf jaar worden gevolgd, maar waarschijnlijk langer. Uit steeds meer studies blijkt dat radiatie geïnduceerde toxiciteit na meer dan vijf of zelf na tien jaar kan ontstaan.
- Voor de selectie van de NTPC-modellen wordt een groot aantal criteria gehanteerd. Het moet bijv. gaan om prospectieve dataregistratie, er moeten voldoende patiënten zijn geregistreerd, er moet een interne validatie zijn gedaan. Vanuit het Julius-centrum vindt epidemiologische ondersteuning plaats bij de selectie.
- Het Zorginstituut heeft vier model-based indicaties beoordeeld. Dat betekent niet dat andere model-based indicaties (zoals bijv. slokdarmkanker) niet onder de basisverzekering vallen. Dit is uiteengezet in het laatste hoofdstuk van het CVZ-rapport uit 2011 over de model-based indicaties. De in dat rapport geschetste beoordelingswijze geldt ook voor andere indicaties.
- De verwachting is dat de protocollen op tijd (omstreeks juli 2017), bij de start van de eerste centra, beschikbaar zullen zijn.
- Het plan is om het "Consensusdocument voor selectie van patiënten met een model-based indicatie voor protonentherapie" (zie punt b) te publiceren, zodat het ook internationaal beschikbaar komt. Dat geldt ook voor de indicatieprotocollen, zodra die gereed zijn. Deze documenten hebben wetenschappelijke waarde.
- In het verleden is er al een STW/NWO-aanvraag geweest. Die is toen afgewezen, omdat men het toen nog te prematuur vond. Op dat moment zaten we nog midden in de discussie of er in Nederland wel protonencentra zouden gaan komen. Dhr. (10)(2e) vindt het een goed idee om met ZonMw te bekijken of het de moeite waard is om de banden met STW/NWO aan te halen. Hij zal mw. (10)(2e) daarover benaderen.

d. Verwijsprotocol schedelbasistumoren

Dit protocol is klaar. De versie die de expertgroep eerder heeft gekregen is nog een conceptversie. Dhr. (10)(2e) zal zorgen voor toezending van de geaccordeerde, definitieve versie.

e. Protonentherapie kindertumoren

Zie punt 3 over het initiatief om te komen tot een nationaal plan voor kinderradiotherapie in het algemeen. Verder is relevant dat de radiotherapeuten van het PMC werken aan een stuk met kwaliteitscriteria voor verwijzing naar kinderen in het buitenland. De totstandkoming verloopt minder vlot dan de bedoeling is. De verwachting is wel dat er vanwege het genoemde landelijk initiatief binnenkort voortgang wordt geboekt. We agenderen dit punt voor de volgende vergadering opnieuw.

f. Ontwikkelingen in Binnenland

Zie punt c.

g. Ontwikkelingen buitenland

Dhr. (10)(2e) meldt dat wereldwijd het aantal protonencentra toeneemt. In Europa en in Amerika komen er centra bij, maar ook in Azië. In China gaat het om 30 tot 40 protonenfaciliteiten. In het Verenigd Koninkrijk zijn 4 tot 5 initiatieven en Nederland is gevraagd als adviseur op te treden en uitleg te geven over de model-based methode. Denemarken heeft de model-based benadering inmiddels geaccepteerd; Zweden en Noorwegen denken daar nog over na. Het model-based principe, zoals dat in Nederland is ontwikkeld, krijgt wereldwijd steeds meer belangstelling en acceptatie. Verder wordt gewerkt aan de vorming van een Europees Protonen Therapie Netwerk (EPTN). Daaraan doen alle bestaande centra, in aanbouw zijnde en in ontwikkeling zijnde centra mee. Doel is o.a. technologieontwikkeling en uniforme dosisrapportage. Ook wil men komen tot een uniform Europees dataregistratie-programma. Wij willen daar zo veel mogelijk bij aansluiten, maar je zou ook kunnen zeggen: de andere landen willen zich zo veel mogelijk aansluiten bij wat in Nederland wordt opgezet.

7. Recapitulatie afspraken

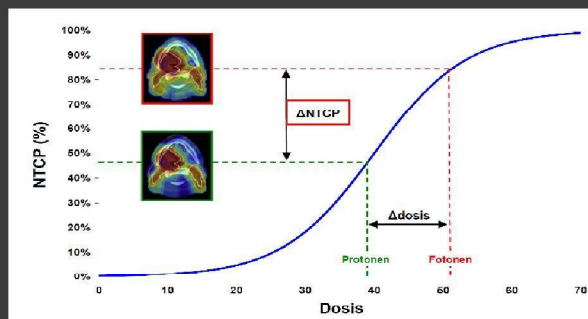
- a) Actualisatie behoeftersam: de gecorrigeerde definitieve zal worden toegestuurd (dhr. (10)(2e)).
 - b) Afspraken zorgverzekeraars over standaardvergoedingen voor lokale reis- en lokale verblijfskosten in geval van behandeling in het buitenland: de documentatie daarover van de zorgverzekeraars wordt toegestuurd (dhr. (10)(2e)).
 - c) Vergoeding zorg buitenland en protonentherapie kinderen: deze punten zullen in ieder geval voor de volgende vergadering opnieuw geagendeerd worden (mw. (10)(2e)).
 - d) Consensusdocument voor de selectie van patiënten met een model-based indicatie voor protonentherapie: de definitieve versie wordt toegestuurd (dhr. (10)(2e)).
 - e) Verwijsprotocol schedelbasistumoren: de definitieve versie wordt toegestuurd (dhr. (10)(2e)).
 - f) We vergaderen in de regel één keer per half jaar. Het is niet nodig om de volgende keer eerder te vergaderen. Het is niet de verwachting dat er m.b.t. de situatie rond ATPC al eerder ontwikkelingen te melden/bespreken zijn. We plannen een vergadering over zes maanden, dus begin januari 2017 (mw. (10)(2e)).
8. Mw. (10)(2e) en mw. (10)(2e) bedanken de inbellers voor de deelname aan de bespreking. Precies om 16.00 uur sluit de vergadering.

BIJLAGE: presentatie dhr. (10)(2e)

Vergadering Expert Groep Protonen ZiN
d.d. Donderdag 7 juli 2016

STAND VAN ZAKEN NTCP-MODEL SELECTIE WERKWIJZE en INSTRUCTIES

Model-based selectie Δ NTCP



Indicatieprotocol

1. Consensus document:
 - 🧠 *Algemene criteria model-based selectie protonen therapie*
2. NTCP-modellen voor model-based selectie
3. Overschrijding tolerantie dosis:
 - 🧠 Voorgeschreven dosis kan niet worden gegeven zonder overschrijding tolerantie dosis kritieke organen (**QUANTEC criteria**)

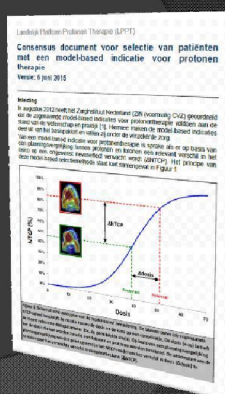
📄 1+2+3 leiden tot INDICATIE PROTOCOL

Consensus Δ NTCP

📄 Vastgesteld ALV 5 juni 2015

CTCAEGr aad	Drempel voor Δ NTCP
I	Geen indicaties
II	$\geq 10\%$
III	$\geq 5\%$
IV-V	$\geq 2\%$

Welke NTCP modellen kunen worden gebruikt voor model-based selectie ?



Procedure

- 📄 Telefonische vergadering algemene inleiding
identificatie en voorselectie artikelen
- 📄 Plenaire vergadering eerste beoordeling
geselecteerde artikelen (23-05-2016)
- 📄 Eerste concept indicatieprotocol
 - 💡 Schriftelijke commentaarronde werkgroep
 - 💡 Plenaire of telefonische vergadering werkgroep
- 📄 Tweede concept indicatieprotocol
 - 💡 Schriftelijke commentaarronde Platforms
 - 💡 Plenaire bespreking in Platforms
- 📄 Definitief indicatieprotocol

NTCP-modellen

TRIPOD typing

Type	Omschrijving
4	Evaluatie van de model performance van een ontwikkeld NTCP model in een onafhankelijke dataset
3	Ontwikkeling van een NTCP model en evaluatie van de model performance in onafhankelijke dataset
2b	Non random split (bv. op basis van techniek) van dataset met testen van model performance in test en validatie set
2a	Random split van dataset met testen van model performance in test set en validatie set
1b	NTCP model ontwikkeling met gebruik van hele dataset maar toetsen van model performance met gebruik van re-sampling technieken (bootstrapping of cross-validatie) ter correctie van overfitting
1a	NTCP model ontwikkeling met een dataset zonder re-sampling technieken

Prospectieve dataregistratie

Eindproduct

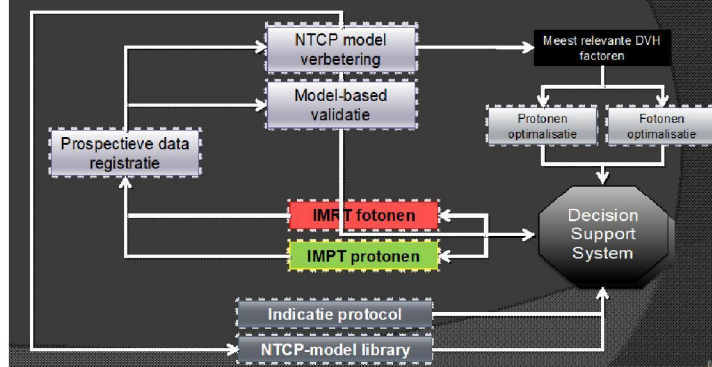
- Indicatieprotocol met aantal NTCP-modellen
- Eindpunten voor toxiciteit

Prospectieve dataregistratie (NVRO)

- Nivo 1 (basis: verplicht)
 - Bestaande kwaliteitsregistratie (DICA)
 - NVRO toxiciteitsregistratie
- Nivo 2 (Module Protonen:
 - alleen verplicht voor PTC's)
- Nivo 3 (Module Onderzoek)

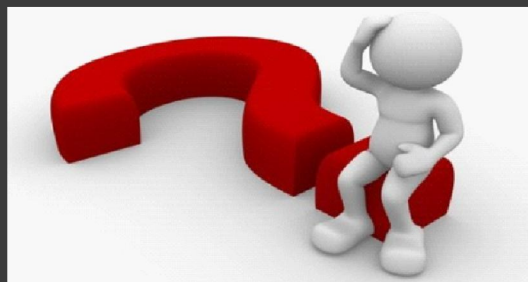
Klinische implementatie

Dynamiek (Rapid Learning Health Care)



Stand van zaken

Tumor	Stand van zaken
Hoofdhals	1 ^{ste} concept indicatieprotocol bijna gereed
Prostaat	NTCP model selectie gereed. 1 ^{ste} concept indicatieprotocol in de maak
Longen/slokdarm	NTCP model selectie gereed (vandaag plenaire bijeenkomst geweest)
Mamma	Preselectie artikelen gereed (1 ^{ste} plenaire bijeenkomst wordt gepland in september)
Neuro-oncologie	Werkgroep samengesteld (1 ^{ste} plenaire bijeenkomst wordt gepland in september)
Gynaecologie	Werkgroep moet worden gevormd





Indicatie protocollen: Stand van zaken

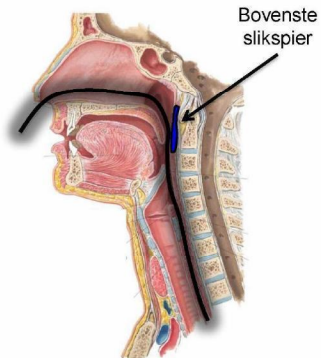
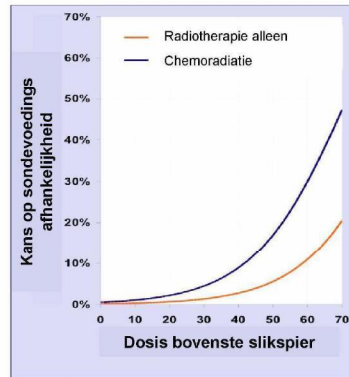
Vergadering Expertgroep
Protonentherapie ZiN
(Diemen, 18 mei 2017)



Algemene introductie

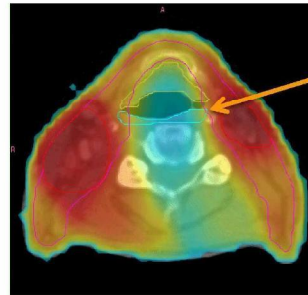
Stap 1: NTCP-model

Voorbeeld: Sondevoeding afhankelijkheid

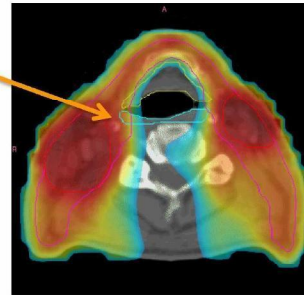


Stap 2: Planningsvergelijking

Wat is verschil in dosis (Δ dose) per individuele patient?



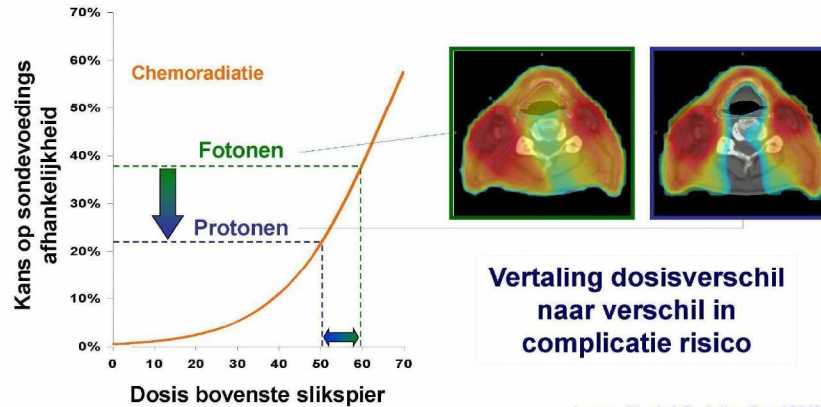
Fotonen
Gemiddelde dosis bovenste slikspier
60 Gy



Protonen
Gemiddelde dosis bovenste slikspier
50 Gy

Step 3: Klinische relevantie

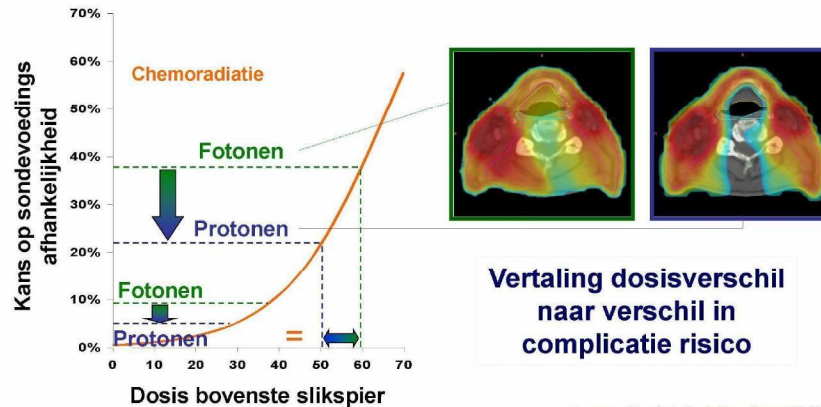
Leidt $\Delta Dose$ tot minder risico op complicatie $\Delta NTCP$?



Langendijk *et al*, Radiother Oncol 2013

Step 3: Klinische relevantie

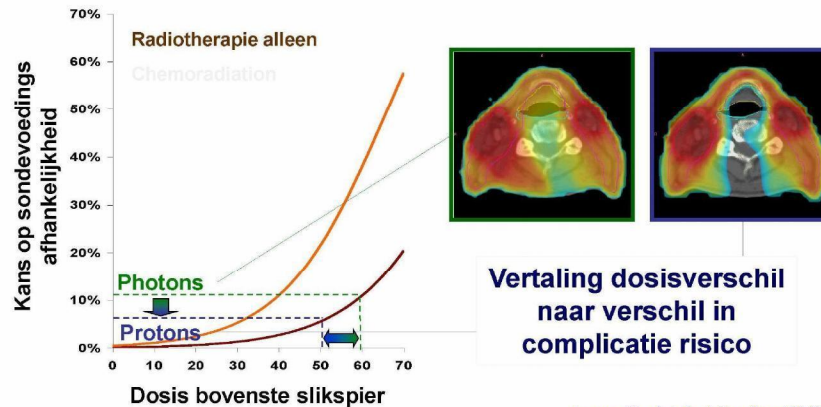
Leidt Δ Dose tot minder risico op complicatie Δ NTCP ?



Langendijk *et al*, Radiother Oncol 2013

Step 3: Klinische relevantie

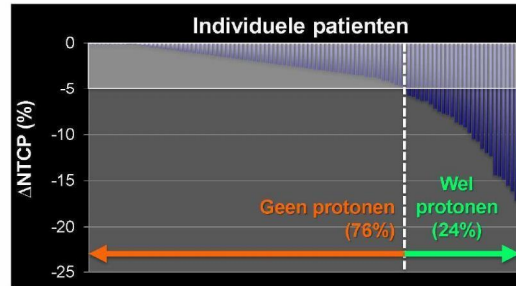
Leidt Δ Dose tot minder risico op complicatie Δ NTCP ?



Langendijk *et al*, Radiother Oncol 2013

Stap 3: Klinische relevantie

Hoe groot moet het verschil (Δ NTCP) zijn?



50 patienten met identieke tumor en identieke geplande behandeling (chemoradiatie)

Drempels bij 1 complicatie

Graad	NTCP-drempel
I	Geen indicatie
II	$\geq 10\%$
III	$\geq 5\%$
IV-V	$\geq 2\%$

NOOT:

Aparet rekenregels in geval van meer dan 1 complicaties worden meegenomen

NTCP-modellen

Level of evidence

Level	Omschrijving
Level 1a	Externe validatie van <i>high quality NTCP-model</i> in separate dataset met gebruik van nieuwe techniek én in ander centrum
Level 1b	External validatie van <i>high quality NTCP-model</i> in separate dataset met zelfde techniek maar in ander centrum óf met nieuwe techniek in zelfde centrum
Level 2	Externe validatie van <i>high quality NTCP-model</i> in separate non-random dataset in zelfde centrum met zelfde techniek
Level 3	Random <u>split-sample</u> ontwikkeling en externe validatie óf ontwikkeling en interne validatie alleen
Level 4	Ontwikkeling alleen

High quality verwijst naar minimale criteria voor NTCP-modellen

NTCP-modellen

Kwaliteitscriteria

- Prospective data verzameling toxiciteit
- Voldoende aantal patiënten / events
- Multivariabele analyse
- Clinical Decision Rule
 - Formule, nomogram of figuur
- Interne validatie (correctie voor overfitting)
 - Bootstrap en/of cross-validatie
- Model performance





NTCP-modellen

Procedure selectie (1)

- Werkgroep bestaande uit:
 - Leden LPPT
 - Leden tumor specifiek NVRO Platform (bv. hoofdhal)
 - THINC (Ewoud Schuit en Hans Reitsma)
- Selectie a.d.h.v. Checklist TRIPOD-criteria en Kwaliteitscriteria NTCP modellen (level I-II)
- Level I-II:
 - Indien externe validatie ontbreekt → alsnog externe validatie doen in beschikbare datasets in NL
 - Closed Testing Procedure (THINC)



NTCP-modellen

Procedure selectie (2)

- Eerste concept
 - Voorbespreking LPPT / Tumor specifiek Platform
 - Schriftelijke commentaarronde
 - Plenaire vergadering LPPT / Tumor specifiek Platform
- Definitieve versie
 - Voorgelegd aan Bestuur NVRO
- Openstaande vraag
 - Wanneer andere stakeholders betrekken?

Stand van zaken indicatieprotocollen



Stand van zaken

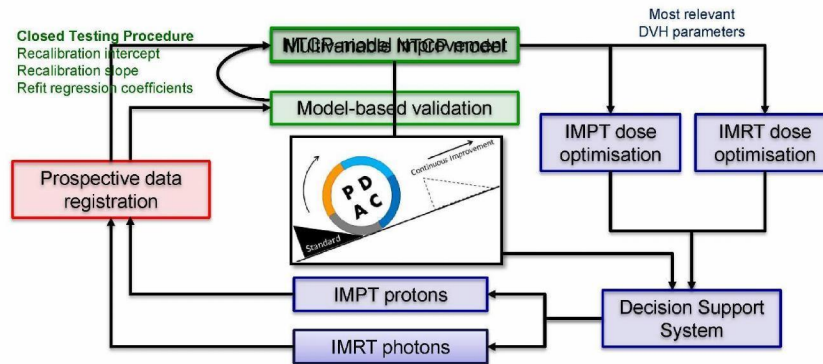
Fase	Hoofd hals	Neuro	Prosta taat	Borst	Long / Oes	Gyn	Lym foom
Werkgroep geïnstalleerd							
Literatuur review							
Selectie NTCP modellen							
Aanvullende externe validatie							
Besproken in LPPT							
Besproken in tumor specifiek platform							
Eerste concept klaar	05-2017						
Eerste concept rondgestuurd	06-2017						
Plenaire vergadering	09-2017						
Definitief concept	10-2017						
Bestuur NVRO	10-2017						

Klinische implementatie



Model-based benadering

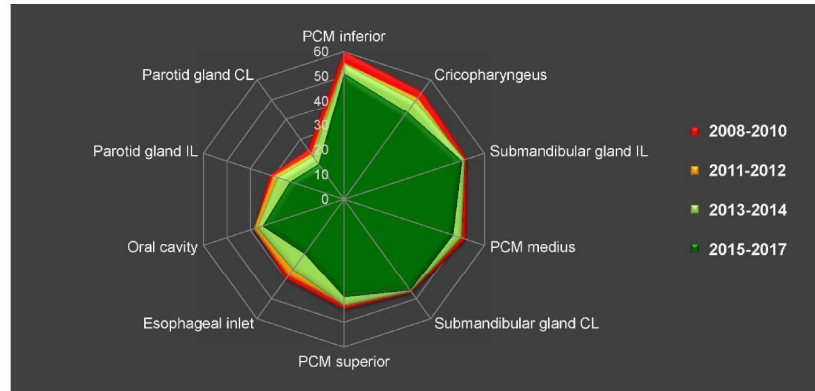
Rapid learning health care system



Based on: Lambin, et al. Acta Oncol 2015

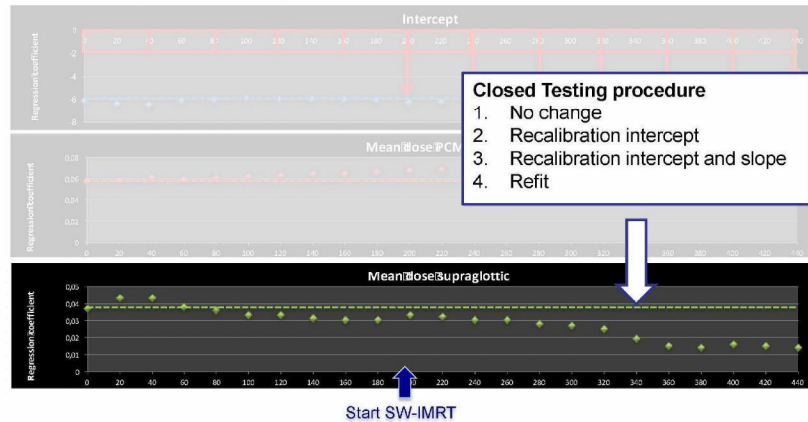
Geleidelijke verbetering over de tijd

Gemiddelde dosis in risico-organen



From: Head and neck RLHC-system UMCG (2007-2017)

NTCP-model validatie 'Train' approach (THINC)



DSS output

Criteria of national induction protocol met?

Decision support for head and neck cancer

Patient ID: HN_RK07

Decision: Proton therapy Indicated

Prognostic factors:

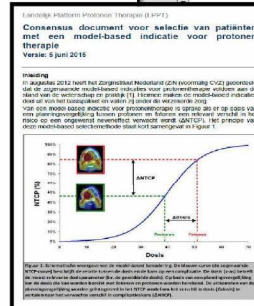
T-stage: T1-T2
Baseline xerostomia: None-Mild
Weight loss prior RT: 0%
Treatment modality: Conv. RT

Treatment plan(s):

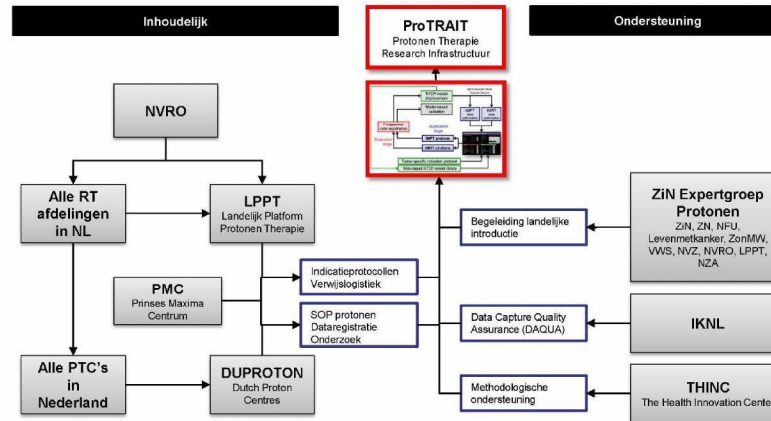
IMPT
VMAT

Normal tissue complication probability

Side effect	IMPT NTCP [%]	VMAT NTCP [%]	NTCP diff
Xerostomia	40	42	-2
Sticky saliva	74	75	-1
Dysphagia	35	48	-13
Tube feeding dependence	1	2	-1



Landelijke implementatie model-based approach



21425017

ProTRAIT

Onderdeel van TRAIT (www.ctmm-trait.nl)



Problemen





Neuro-oncologie

- Geen NTCP-modellen die aan kwaliteitscriteria voldoen
- Klinisch relevante problemen:
 - Neurocognitieve functiestoornissen
 - Lange latentietijd
 - Inductie secundaire tumoren
 - Jonge leeftijd
 - Gehoorverlies
 - Vermindering/verlies van visus
 - Tolerantiedosis vaak niet bereikt

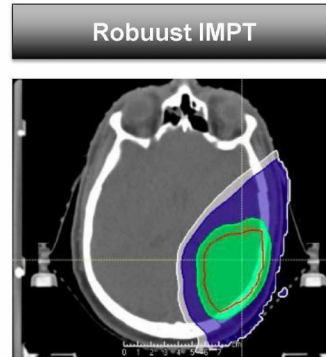
Voorbeeld

Jonge patiënt met laaggradig glioom

25 Gy onnodige bestraling op de hersenen (in 6 weken) komt overeen met:

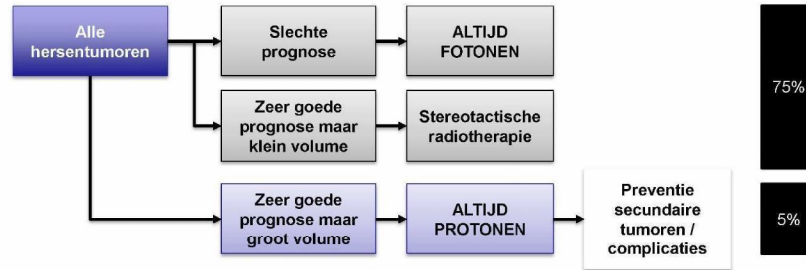
- 12.500 CT-scans hersenen
- 5.000.000 X-rays tandarts
- 25.000 x toegestane jaarlijkse stralingslimiet per inwoner

Maar wat is de klinische relevantie hiervan?



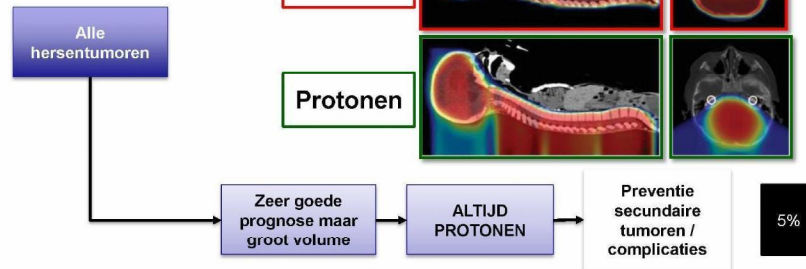
Neuro-oncologie

Beslisboom



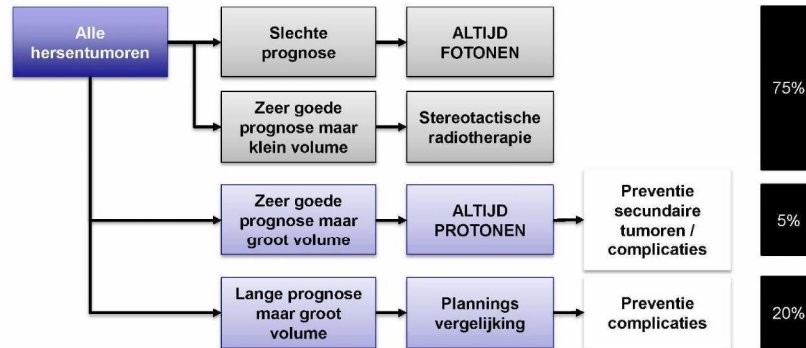
Neuro-oncologie

Beslisboom



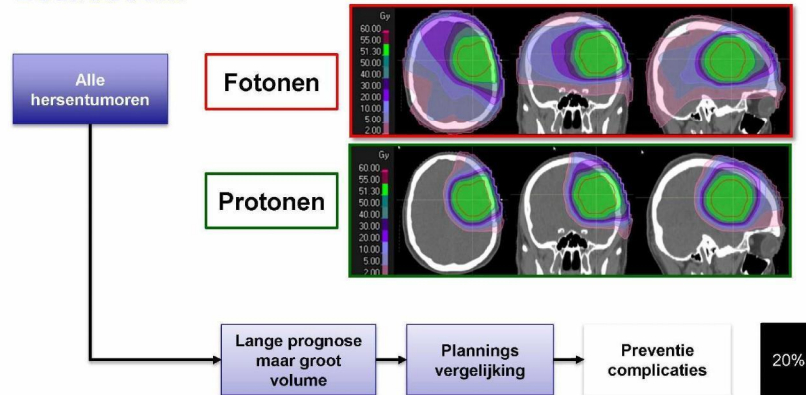
Neuro-oncologie

Beslisboom



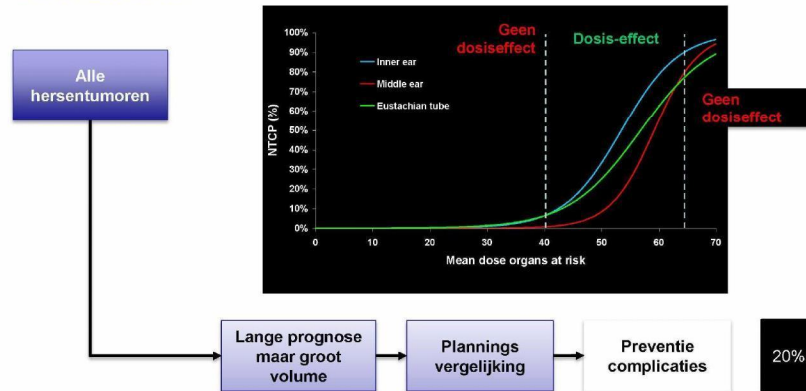
Neuro-oncologie

Beslisboom



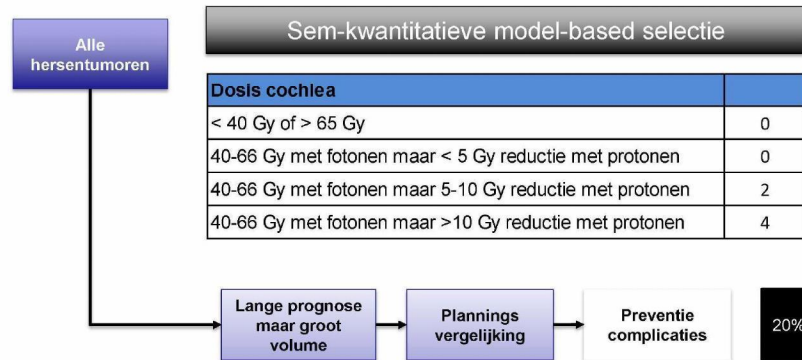
Neuro-oncologie

Beslisboom



Neuro-oncologie

Beslisboom





Conclusie

- Consensus over Δ NTCP criteria en selectiecriteria voor NTCP-modellen
- Selectie NTCP-modellen in volle gang
- Methode voor externe validatie:
 - Selectie NTCP-modellen
 - Monitoring implementatie protonen (Train Approach)
- Discussie over wat te doen indien geen NTCP-modellen beschikbaar zijn:
 - Semi-kwantitatieve model-based selectie



Beoordelingskader protonentherapie

18 mei 2017



Beoordelingskader andere indicaties

Hoe gaan we om met andere (niet door ZIN) beoordeelde indicaties?

Wij hanteren hetzelfde beoordelingskader als uiteengezet in eerdere rapporten:¹⁻³

- Update en review door beroepsgroep
- het Zorginstituut beoordeeld de kwaliteit van de verzamelde gegevens aan de hand van het beoordelingskader



Beoordelingskader algemeen (1)



Beoordelingskader algemeen (2)

Passend bewijs profiel:

het doel van de te beoordelen interventie bepaalt welk type studiedesign geschikt is om tot een uitspraak te komen over meerwaarde:

- effectiviteit verhogen: gecontroleerde vergelijkende studies
- diagnostische tests: studies over testkarakteristieken i.c.m. studies naar klinisch nut
- preventie (late) effecten: prospectief observationele studies



Beoordelingskader algemeen (2)

Passend bewijs profiel:

het doel van de te beoordelen interventie bepaalt welk type studiedesign geschikt is om tot een uitspraak te komen over meerwaarde:

- effectiviteit verhogen: gecontroleerde vergelijkende studies
- diagnostische tests: studies over testkarakteristieken i.c.m. studies naar klinisch nut
- preventie (late) effecten: prospectief observationele studies

scope beoordeling protonentherapie door Zorginstituut 2009-2011¹:

- Standaardindicaties (intra-oculaire tumoren, chordomen/chondrosarcomen, pediatrische tumoren)²
- model-based indicaties (hoofd-hals tumoren, mammacarcinoom, longcarcinoom, prostaatacarcinoom)³



Beoordelingskader protonentherapie

Door Zorginstituut per indicatie gehanteerde criteria¹:

- het betreft een klinisch relevante uitkomstmaat
- er zijn klinische gegevens van goede kwaliteit over de dosis-volume-(nadelige) effect relatie (NTCP modellen)
- goede predictieve waarde
- gegevens over verschillen in stralingsdosis van de verschillende technieken (in silico planningsstudies)
- schatting van het te verwachten klinisch relevante voordeel (meerwaarde)



Beoordelingskader andere (potentiele) indicaties

Tenminste vereist:

- gegevens over klinisch relevante uitkomstmaat:
 - i.e. klachten die kwaliteit van leven (negatief) beïnvloeden
 - klachten die gevolg zijn van radiotherapie, en niet t.g.v. natuurlijke ziektebeloop
- betrouwbare gegevens over de dosis-volume-effect relatie t.b.v. berekenen NTCP modellen
- vergelijkende 'in silico' planningsstudies

Bij ontbreken (volledige) NTCP modellen en/of planningstudies:¹

- update en (systematische) review van de beschikbare evidentie
- e.v. gegevens van andere tumorlokalisaties (toxiciteit van bepaalde (kritische) weefsels kan ook na bestraling wegens ander tumortype optreden)

CONCEPT-Procesvoorstel uitvoering bestuurlijk addendum t.b.v. Bestuurlijk Overleg protonentherapie

Augustus 2017

In de brief van de Minister van 31 maart 2017 is vastgelegd dat de vergunninghouder APTC de bouw van het centrum in Amsterdam voorlopig uitstelt en afhankelijk maakt van de ontwikkelingen op het gebied van vraag en aanbod. In het addendum op de Bestuurlijke afspraak 2013 van januari 2017 komen de bestuurlijke partners en de Minister overeen dat de vergunning van APTC behouden blijft tot uiterlijk 14 februari 2019, en dat de besluitvorming door APTC over het al dan niet gebruikmaken van de verleende vergunning kan worden uitgesteld tot 1 oktober 2018, met de mogelijkheid tot een verlenging van deze periode tot 1 januari 2020.

Een belangrijk onderdeel van de afspraken is de toezegging van partijen om regelmatig bijeen te komen om de voortgang (op het gebied van capaciteit, richtlijnontwikkeling, onderzoek, technologische ontwikkelingen etc.) te bespreken, de patiëntenstroom te monitoren, en zo nodig afspraken te maken om tijdig in extra behandelcapaciteit te voorzien. Partijen spreken met elkaar in overleg te treden en dat minimaal tweemaal per jaar te doen.

VWS heeft de Amsterdamse partners gevraagd hiertoe het initiatief te nemen en een procesvoorstel te doen met tevens de suggestie om de Expertgroep Protonentherapie¹ hierin te betrekken. De volgende zaken dienen in het procesvoorstel te worden geadresseerd:

1. De beschikbare capaciteit en de relatie met het aantal patiënten dat zich meldt of gaat melden (behoefteraming) monitoren en zo nodig afspraken maken om tijdig in extra behandelcapaciteit te voorzien.
2. Bespreken en uitwisselen van de vorderingen omtrent richtlijnontwikkeling, onderzoek, technologische ontwikkelingen.
3. Bepalen wie de bijeenkomsten voorbereidt, uitnodigt, de benodigde informatie aanlevert, adviseert, en het proces op bestuurlijk niveau borgt.

Procesvoorstel

VWS heeft APTC verzocht het initiatief te nemen in de voorbereiding van de voortgangsgesprekken van de bestuurlijke partners verenigd in het Bestuurlijk Overleg (BO). Het APTC is hiertoe graag bereid omdat dit de beste mogelijkheid biedt om tijdig te kunnen vaststellen wat het optimale moment is om te besluiten tot de bouw van het protonencentrum in Amsterdam. Aangezien de Expertgroep Protonentherapie een aantal relevante processen reeds monitort, ligt het voor de hand dat het BO zich ook in dit proces door hen laten adviseren. APTC zal met instemming van de BO partners de regie nemen en stelt de agenda van de voortgangsgesprekken op, levert de stukken aan en borgt het proces. Namens APTC is de heer Bos bereid het voorzitterschap op zich te nemen en AvL het secretariaat van het BO.

Procesbeschrijving

Ad 1	Wat	Wie	Proces
	Rapportage werkelijke realisatie protonenbehandelingen afgezet tegen behoefteeraming één en ander met in achtneming van ramp up fasen van de protonenfaciliteiten. Bron: enquête NVRO onder protonenfaciliteiten uitgevoerd onder regie van NVRO - LPPT en geaggregeerd aangeleverd aan Expertgroep Zin	Trusted third Party: Voorstel Zorginstituut Nederland (Zin): expertgroep protonentherapie	Definitieve rapportage aan BO, na consultatie LPPT en Expertgroep Protonentherapie
Ad 2	Wat	Wie	Proces
	- NVRO - LPPT maakt zesmaandelijks rapportage over de voortgang op richtlijnontwikkeling, onderzoek, technologische ontwikkelingen en de invloed hiervan op de behoefteeraming protonentherapie. - Expertgroep protonentherapie formuleert op basis van bovengenoemde rapportage advies aan BO o.a.: - de invloed hiervan op de behoefteeraming protonentherapie, - de noodzaak tot uitbreiding behandelcapaciteit - mogelijke voorkeuren in de wijze van capaciteitsuitbreiding	NVRO Expertgroep protonentherapie	NVRO stuurt rapportage van LPPT aan Zin: Expertgroep protonentherapie. Expertgroep bespreekt en formuleert advies aan BO
Ad 3	Wat	Wie	
	Aanleveren informatie ter voorbereiding op bestuurlijk overleg	Zin	In afstemming met Zin
	Maken van een planning per jaar	Secretariaat BO	
	Vorbereiden agenda en stukken BO	Secretariaat BO	
	Goedkeuren concept-agenda en stukken BO	Voorzitter BO	
	Verzending agenda en stukken	Secretariaat BO	
	Verslaglegging bestuurlijk overleg	Secretariaat BO	
	Indien aan de orde rapportage en advisering BO aan VWS ²	Voorzitter BO	
	Mogelijke aanpassingen aan uitvoering regeling protonentherapie	VWS	VWS na consultatie BO, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars
	Besluitvorming ontwikkeling APTC op basis van de uitkomsten	APTC	Overeenkomstige de samenwerkingsafspraken tussen de APTC-partijen

Capaciteitsmonitoring

Het actualisatie rapport van de Expertgroep Zin dient als uitgangspunt voor de benodigde capaciteit voor protonenbehandelingen in Nederland. Het gezamenlijke bestuurlijke overleg verzoekt de NVRO- LPPT³ twee maal per jaar de 3 protonencentra (HollandPTC, GroningenPTC, ZonPTC, elk vanaf start patiëntenzorg) om hun realisatie in relatie tot ramp up, gerealiseerde patiëntvolume en prognoses van behandelcapaciteit aan te leveren aan Zin (expertgroep Protonentherapie). Deze partij kan t.b.v. het bestuurlijk overleg een managementsamenvatting maken waaruit informatie die vanuit mededingingsrechtelijk oogpunt niet gedeeld mag worden met de partijen die zich - tegen die tijd - op de markt voor protonentherapie begeven, niet vrijgegeven wordt. Extrapolatie van deze gegevens zullen inzicht geven in het moment dat eventuele uitbreiding van behandelcapaciteit nodig is. Aangezien het realiseren van extra capaciteit via de bouw van APTC enige tijd vergt, moet het besluit daartoe tijdig worden genomen om wachttijden te voorkomen.

Richtlijnontwikkeling, onderzoek, technologische ontwikkelingen:

Het BO inventariseert de ontwikkelingen op deze gebieden aan de hand van input en advies aangeleverd vanuit de Expertgroep Protonentherapie gevoed door data verzameld door de NVRO-LPPT.

Toelichten op hierboven aangehaalde gremia:

1. *Expertgroep Protonentherapie: overlegstructuur voorgezeten door ZIN met vertegenwoordigers uit o.a. GR, VWS, NFU, NVZ, NZa, NVRO/LPPT, ZonMW, ZN, patiëntenorganisaties; heeft destijds in aantal rapporten vastgesteld voor welke indicaties protonentherapie verzekerde zorg is; monitort voortgang introductie protonentherapie in Nederland, met name t.a.v. het opstellen van landelijke indicatieprotocollen, het opzetten van landelijke dataregistraties, onderzoek naar kosteneffectiviteit, landelijk inkoopbeleid ZV.*
2. *Rol VWS: lid bestuurlijk overleg (gelijkwaardige bestuurlijke partner in bestuurlijk addendum)*
3. *Landelijk Platform Protonen Therapie (LPPT): NVRO orgaan met vertegenwoordigers van alle afdelingen; houdt zich bezig met het ontwikkelen van landelijke indicatie- en behandelprotocollen op het gebied van protonentherapie i.s.m. de tumorspecifieke platforms; auteur van het Actualisatierapport Signalement Protonenbestraling.*

Zorginstituut Nederland

verslag

Omschrijving Expertgroep Protonentherapie
 Vergaderdatum 18 mei 2017, 16.00 uur
 Vergaderplaats Zorginstituut Nederland

Aanwezig Heer (10)(2e) LPPT
 Heer Rasch, NvRO
 Mevrouw (10)(2e) NFK
 Mevrouw (10)(2e) NFU
 Heer (10)(2e) NZa
 (10) (10)(2e), VWS
 Heer (10)(2e) ZN
 Mevrouw (10)(2e) ZonMw

Telefonisch aanwezig
 Heer (10)(2e) HTA deskundige

Namens Zorginstituut Nederland
 Mevrouw (10)(2e)
 (10)(2e) verslag)

Afwezig Heer (10)(2e) NvRO
 Mevrouw (10)(2e) HTA deskundige
 Heer (10)(2e) NvRO
 Heer (10)(2e) Gezondheidsraad
 Heer (10)(2e) NVZ

Kopie aan

Zorginstituut Nederland
 Zorg I
 Oncologie
 Eekholt 4
 1112 XH Diemen
 Postbus 320
 1110 AH Diemen
 www.zorginstituutnederland.nl
 info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
 (10)(2e)

Datum
 2 november 2017

Onze referentie
 2017022762v4

Actie

1 Opening en mededelingen

Mevrouw (10)(2e) opent de vergadering en heet iedereen welkom.

Er is bericht van verhindering ontvangen van de heer (10)(2e). Hij werkt aan de adviesaanvraag van VWS over protonentherapie, criterium 'hospital based'. Om de schijn van mogelijke beïnvloeding

of partijdigheid te voorkomen heeft hij aangegeven voorlopig niet meer deel te nemen aan deze bijeenkomsten.

Ook mevrouw (10)(2e) (HTA-deskundige) en de heren (10)(2e) (NVZ) en (10)(2e) (NVRO) hebben zich afgemeld.

Verder meldt mevrouw (10)(2e) dat de NVRO de heer (10)(2e) (10)(2e) hoogleraar radiotherapie UMCU, heeft aangewezen als plaatsvervanger (i.p.v. de heer (10)(2e)) in de expertgroep van de heer (10)(2e). De heer (10)(2e) heeft laten weten verhinderd te zijn om vandaag de vergadering bij te wonen.

Op verzoek van (10)(2e) is een agendapunt toegevoegd: 6.2 Reiskostenvergoeding in Nederland. Verder zijn er geen aanvullende opmerkingen bij de agenda.

1 Verslag van de vergadering van 17 januari 2017

Bij punt 4.1 merkt de heer Langendijk op: de werkgroepen zijn ook uitgebreid met ZON-PTC. Daarnaast bij onderdeel Neuro-oncologie: "De praktijkervaring is dat protonentherapie beter is dan fotonentherapie." Dit ligt wat genuanceerder: protonentherapie heeft een veel gunstiger dosisverdeling, maar we kunnen nog niet inschatten wat daar kwantitatief de klinische relevantie van is.

Verder zijn er geen opmerkingen. Het verslag wordt vastgesteld.

2 Bouw protonencentra

De heer Langendijk meldt dat de bouw in Groningen 1 week voor loopt op het schema. Als alles mee zit worden in december 2017 de eerste patiënten verwacht. Delft opent naar verwachting ook in december 2017 de deuren.

2.1 Brief Staatssecretaris Van Rijn aan de Vz van de Tweede kamer van 31 maart 2017 over stand van zaken protonentherapie

De heer Rasch merkt op dat in de brief staat dat APTC uiterlijk 1 oktober 2018 zal laten weten of met de bouw begonnen zal worden. Er is echter in een addendum uitstel verleend tot 2020. Op pagina 2, 2^e alinea staat dat volgens de actuele raming in 2020 mogelijk bij 5800 patiënten baat kunnen hebben bij protonentherapie. De heer (10)(2e) zegt dat dit een feitelijke onjuistheid is: de verwachting is dat 6700 patiënten in 2020 baat kunnen hebben bij protonentherapie.

2.2 Brief VOKK aan de Gezondheidsraad van 5 april 2017

Mevrouw (10)(2e) meldt dat het Zorginstituut een afschrift van deze brief hebben ontvangen. De VOKK dringt er bij de GR op aan het Prinses Maxima Centrum en de VOKK te betrekken bij het opstellen van het advies over het hospital-based criterium. Mevrouw (10)(2e) meldt dat zij heeft begrepen dat de GR een externe secretaris en een onafhankelijke voorzitter heeft aangesteld voor het opstellen van het advies. De verwachting is dat eind december

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
2 november 2017
Onze referentie
2017022762v4

2017 de GR komt met het advies over het hospital-based criterium.

3 Landelijk platform Protonentherapie (LPPT) en NPRO

3.1 Stand van zaken indicatieprotocollen

De heer (10)(2e) geeft de procedure die gevolgd wordt om tot tumor specifieke indicatieprotocollen te komen en de stand van zaken weer aan de hand van een presentatie. *Zie de bijlage.* Vooraf meldt hij dat er afgelopen dinsdag 16 mei jl. een goed bezochte bijeenkomst is geweest van het LPPT en dat toen een goede, brede discussie heeft plaatsvonden over de (wijze van opstellen van de) verschillende indicatieprotocollen.

Tijdens en na afloop van de presentatie zijn er vragen/opmerkingen en punten van discussie. Aan bod komt onder meer:

>>Wat de stand van zaken betreft. Begonnen is met het indicatieprotocol voor hoofd/hals tumoren. Dat is de eerste patiëntengroep die met protonentherapie in Nederland behandeld zal gaan worden. Het eerste concept van dit protocol is naar verwachting eind mei klaar. De heer (10)(2e) vraagt: op welk moment betrekken wij de stakeholders? Mevrouw (10)(2e) antwoordt dat de ervaring van het Zorginstituut is dat het nuttig is dit zo vroeg mogelijk in het traject en met betrokkenheid van alle relevante partijen te doen. Een invitational conference is een goede optie. Vervolgens kan het door NPRO vastgestelde (concept)indicatieprotocol besproken worden in de expertgroep.

>> De klinische implementatie verloopt met behulp van een zogenoemd "Rapid learning health care system" (zie de diapresentatie van de heer Langendijk). Het komt er kort gezegd op neer dat er een infrastructuur voor prospectieve dataverzameling wordt opgezet waarmee een continue kwaliteitsverbetering van radiotherapie wordt verkregen en dat ook input geeft voor een betere selectie tussen de verschillende radiotherapeutische technieken. De heer (10)(2e) geeft een toelichting bij de subsidieaanvraag die is ingediend bij het KWF voor het project ProTRAIT. Verschillende partijen, waaronder het Zorginstituut, hebben een aanbevelingsbrief daarover opgesteld. De aanvraag is door de eerste (externe) ronde gekomen.

>>Voor de neuro-oncologie zijn geen NPTC-modellen voor handen die aan de strenge kwaliteitscriteria voldoen, terwijl het dosisverschil tussen protonentherapie en fotonentherapie wel zodanig groot is dat het aannemelijk is dat toepassing van protonentherapie leidt tot een klinisch relevant voordeel. De heer (10)(2e) vertelt dat recentelijk binnen de LPPT uitgebreid is gesproken over een alternatieve benadering om aannemelijk te kunnen maken welke patiënten met neuro-oncologische tumoren voordeel zullen hebben van protonentherapie. Men denkt nu aan een semi-kwantitatieve model-based selectie. De heer (10)(2e) licht deze benadering met behulp van voorbeelden toe en merkt

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
2 november 2017

Onze referentie
2017022762v4

daarbij op dat deze benadering evidence-based is en dat de inschatting is dat op basis daarvan ongeveer 10-15% van alle hersentumoren in Nederland in aanmerking komt voor protonentherapie (ongeveer 150 patiënten per jaar). Bedoeling is wel dat er uiteindelijk (als gestart is met de behandeling van deze patiënten) toegewerkt wordt naar level 1-modellen. Daarvoor worden programma's opgezet.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
2 november 2017
Onze referentie
2017022762v4

>> Naar aanleiding van vragen van de heer (10)(2e) wordt besproken of er voldoende informatie voor handen zal zijn om eventuele onder- of overcapaciteit (van radiotherapie) in de (nabije) toekomst te onderkennen. In de discussie komt naar voren dat de jaarlijkse monitorgegevens van de NVRO daar onder meer voor kunnen dienen. Verder komt naar voren dat de verwachting is dat het aantal patiënten dat de komende jaren met protonentherapie zal worden behandeld minder zal zijn dan de verwachte toename van het aantal patiënten dat radiotherapeutisch moet worden behandeld (die bedraagt naar schatting 3-4% per jaar). Van afbouw van fotonentherapie zal dan ook waarschijnlijk vooralsnog geen sprake zijn.

>> Toegankelijkheid van zorg is voor de NZa een aandachtspunt (zo brengt de heer (10)(2e) naar voren). Hoe wordt zicht gehouden op het eventueel ontstaan van (te lange) wachttijden? De heer Rasch attendeert erop dat voor doorlooptijden SONCOS-normen zijn gedefinieerd. Voor protonentherapie geldt – net als voor verwijzing naar andere gespecialiseerde centra – dat er extra wachttijd zal zijn die niet in SONCOS-normen zijn meegenomen. Volgens de heer (10)(2e) zal die extra tijd in geval van behandeling van hoofd/hals tumoren in Groningen vooralsnog ongeveer een week zijn. Geconcludeerd wordt dat het zinvol is om doorlooptijden bij de start van behandeling met protonentherapie te gaan monitoren om zicht te krijgen op eventuele vertragingen en om – indien nodig – snel te zoeken naar verbeteringen. Dat er monitorgegevens moeten komen is ook een wens van de minister van VWS (zie de brief van 31 maart 2017).

>> Mevrouw (10)(2e) merkt op dat het aantonen van meerwaarde van protonentherapie één van de vergunningseisen is. Zij vraagt zich af hoe lang het gaat duren om daar zicht op te krijgen. Het hangt af van een aantal aspecten, waaronder de toestroom van patiënten en de termijn waarop relevante complicaties te verwachten zijn. Dat verschilt per tumorsoort. Volgens de heer (10)(2e) is die informatie voor de behandeling van hoofd/hals tumoren over een jaar of twee beschikbaar; voor bijvoorbeeld mammacarcinoom zal een langere periode (misschien wel vijf tot tien jaar) moeten worden afgewacht.

4.2 Neuro-oncologie

In de vorige vergadering is discussie geweest over de vraag of een behandeling met protonentherapie die niet onder de model-based indicaties is te scharen (hetgeen opgaat voor neuro-oncologische

tumoren; zie de presentatie hiervoor van de heer (10)(2e) maar vanwege de toe te passen stralingsdosering wel geïndiceerd is, voor vergoeding ten laste van de basisverzekering in aanmerking komt. Het Zorginstituut heeft toen toegezegd daar op terug te zullen komen.

(10)(2e) memoreert dat het Zorginstituut in 2010 en 2011 heeft geconcludeerd dat protonentherapie bij een aantal indicatiegebieden onderdeel is van het basispakket van de Zorgverzekeringswet *Zie de bijlage*.

Dat betreft de volgende indicatiegebieden:

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

Het Zorginstituut heeft destijds alleen de vier genoemde model-based indicaties beoordeeld. Over die indicaties waren namelijk op dat moment voldoende gegevens van goede kwaliteit beschikbaar over de relatie tussen de radiatiedosis en de kans op (late) radiatie-effecten. Het Zorginstituut heeft toen geconcludeerd dat er voldoende evidence was om voor de vier indicatiegebieden te concluderen dat het zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Aan dit standpunt heeft het Zorginstituut het volgende toegevoegd: voor andere indicaties geldt dat, als er relevante gegevens beschikbaar komen van goede kwaliteit die relatie tussen de radiatie-dosis en de kans op (late) radiatie-effecten beschrijft, zorgverzekeraars in overleg met de zorgaanbieders voor die potentiële model-based indicaties zelf de beoordeling kunnen doen met toepassing van de werkwijze die het Zorginstituut in zijn rapport uit 2011 heeft beschreven.

Het indicatiegebied neuro-oncologie valt niet in deze categorie (aldus de heer (10)(2e)). Dat betekent dat het gewenst is dat het Zorginstituut voor dit indicatiegebied een beoordelingstraject start en de vraag beantwoordt of er bij dit indicatiegebied al dan niet sprake is van verzekerde zorg. Het ligt voor de hand om het nog door de NVRO voor dit indicatiegebied op te stellen indicatieprotocol (met onderliggende systematische review van beschikbare evidence) als start-/uitgangspunt voor deze beoordeling te nemen.

NB Er zijn inmiddels nieuwe ontwikkelingen m.b.t. het onderwerp neuro-oncologie. Wij zullen dhr. (10)(2e) vragen dit in de vergadering van 9 november 2017 van de expertgroep protonentherapie toe te lichten.

De heer (10)(2e) vraagt aandacht voor het feit dat tussen het moment waarop het betreffende indicatiedocument klaar is (en patiënten in beginsel al behandeld zouden kunnen worden) en de datum waarop het Zorginstituut duidelijkheid geeft (of al dan niet sprake is van verzekerde zorg), enige tijd zal zitten.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
2 november 2017

Onze referentie
2017022762v4

Zorgverzekeraars kunnen in die periode wel al geconfronteerd worden met individuele (aanvragen van) patiënten die behandeld (willen) worden. Zorgverzekeraars hebben ruimte om zelf een inschatting en keuze te maken in die situatie: wel al vergoeden of wachten op nadere duidelijkheid van het Zorginstituut. Het kan zijn dat zorgverzekeraars hier verschillend mee omgaan. Dat lijkt de heer (10)(2e) geen ideale situatie.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
2 november 2017
Onze referentie
2017022762v4

Van de zijde van het Zorginstituut wordt opgemerkt dat het open systeem van zorgaanspraken van de Zorgverzekeringswet als consequentie heeft dat het zich kan voordoen dat pas na enige tijd duidelijk wordt dat een door zorgverzekeraars niet-vergoede behandeling al eerder tot het verzekerde pakket is gaan behoren of dat een behandeling die zorgverzekeraars wel vergoeden eigenlijk niet tot het basispakket behoort. Vaste lijn is (die afgestemd is met de NZa) dat als het Zorginstituut in een standpunt vaststelt dat een behandeling op een datum in het verleden tot het verzekerde pakket is gaan behoren, aan dit standpunt terugwerkende kracht wordt verbonden (met als gevolg dat een zorgverzekeraar die de zorg geweigerd heeft te vergoeden, dit alsnog moet corrigeren). Mocht het zo zijn dat het Zorginstituut een negatief standpunt inneemt (de zorg valt niet onder de basisverzekering), dan wordt aan dat standpunt geen terugwerkende kracht verbonden (en dan zullen zorgverzekeraars reeds betaalde zorg niet terugvorderen bij verzekerden).

Na enige discussie wordt afgesproken dat het Zorginstituut, zodra het indicatieprotocol (dat als basis zal dienen voor de duiding) is ontvangen, een planning/tijdpad geeft van het beoordelingstraject. Verder wordt geconcludeerd dat het gewenst is dat zorgverzekeraars in de periode waarin het beoordelingstraject van het Zorginstituut loopt één lijn trekken m.b.t. aanvragen van/vergoedingen aan individuele patiënten. Geopperd wordt dat het Zorginstituut – met raadpleging van de expertgroep – een advies/voorstel daarover aan zorgverzekeraars te doen.

Mevrouw (10)(2e) bedankt de heer (10)(2e) voor zijn heldere presentatie en de expertgroep als geheel voor de goede discussie die mede naar aanleiding daarvan heeft plaatsgevonden.

4 Extra agendapunt: Vervoer bij protonentherapie

(10)(2e) vraagt hoe het vervoer ('zittend ziekenvervoer') is geregeld bij de behandeling met protonentherapie in Nederland. Verder vraagt zij of verblijfskosten worden vergoed. Het kan zich immers voordoen dat men gedurende een aantal weken (vrijwel) dagelijks protonenbestraling moet ondergaan, terwijl men op flinke afstand van het protonencentrum woont. Verblijf in bijv. een hotel ter plaatse ligt dan voor de hand.

De heer (10)(2e) vertelt dat in verband daarmee in Groningen een aantal appartementen beschikbaar is tegen een redelijke prijs.

De heer (10)(2e) merkt op dat vergoeding van vervoerskosten mogelijk is op grond van het Besluit zorgverzekering. Daarvoor geldt wel een beperking van 200 km (enkele reisafstand), zij het dat de regelgeving het wel mogelijk maakt dat met toestemming van de zorgverzekeraar vervoer over een langere afstand wordt vergoed. De heer (10)(2e) voegt toe dat vergoeding van kosten van verblijf niet in de Zvw is geregeld. In sommige aanvullende verzekeringen is vergoeding van verblijf opgenomen. Er kan ook worden vergoed via een coulance regeling, maar dat is niet uniform/verschilt per zorgverzekeraar. Er is op dit moment een uitzondering gemaakt voor behandeling met protonentherapie in het buitenland. Zorgverzekeraars hebben afgesproken om lokale reiskosten en verblijfskosten (die niet onder de basisverzekering vallen) voor eigen rekening te nemen.

(10)(2e) zegt dat er dan - in geval protonenbestraling in Nederland plaatsvindt - voor verzekerden ongelijkheid kan optreden.

Mevrouw (10)(2e) merkt op dat voor de korte termijn de aanvullende verzekering of coulance bij verzekeraars soelaas moet bieden. Op de lange termijn zou het wellicht via wetgeving geregeld kunnen worden, maar aanpassingen in de Zvw is een lang traject.

(10)(2e) oppert nog als optie dat verblijfskosten verdisconteerd worden in de tarieven.

Afgesproken wordt dat dit een aandachtspunt blijft binnen de expertgroep en dat daarom de verdere ontwikkelingen en ervaringen gevolgd moeten worden.

5 Voorstel datum volgende bijeenkomst

Allen aanwezigen stemmen in met de voorgestelde datum: donderdag 9 november 2017. Via outlook wordt deze afspraak bevestigd.

Mevrouw (10)(2e) bedankt iedereen voor zijn/haar bijdrage aan de zeer nuttige vergadering.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
2 november 2017

Onze referentie
2017022762v4

Zorginstituut Nederland

Aan de leden van de Expertgroep Protonentherapie

Concept agenda d.d. 20 april 2017

agenda

Zorginstituut Nederland
 Oncologie
 Eekholt 4
 1112 XH Diemen
 Postbus 320
 1110 AH Diemen
 www.zorginstituutnederland.nl
 info@zinl.nl
 T +31 (0)20 797 89 59
Contactpersoon
 (10)(2e)
 T +31 (0) (10)(2e)

Omschrijving	Expertgroep Protonentherapie
Vergaderdatum en -tijd	Donderdag 18 mei 2017, 16.00 – 18.00 uur Zorginstituut Nederland in Diemen Vergaderzaal Jupiter
Aanwezig	Heer (10)(2e) Gezondheidsraad Heer (10)(2e) LPPT Heer Rasch, NVRO Mevrouw (10)(2e) Leven met kanker Mevrouw (10)(2e) HTA deskundige Mevrouw (10)(2e) NFU Heer (10)(2e) INVZ Heer (10)(2e) NZa (10) (10)(2e) VWS Heer (10)(2e) ZN Mevrouw (10)(2e) ZonMw Heer (10)(2e) HTA deskundige <i>Namens Zorginstituut Nederland</i> (10)(2e)
Afwezig	Heer (10)(2e) NVRO

Datum
20 april 2017

Onze referentie
2017016726

1 Opening en mededelingen

2 Verslag vergadering Expertgroep Protonentherapie van 17 januari 2017 (2017002689) Gaat hierbij
 Ter vaststelling

2 Bouw protonencentra**2.1** *Stand van zaken gestarte initiatieven*

Brief Staatssecretaris Van Rijn aan de Vz van de TK van 31 maart 2017 over stand van zaken protonentherapie

Gaat hierbij

2.2 *Adviesaanvraag VWS aan Gezondheidsraad over protonentherapie, criterium hospital based (brief van 22 december 2016). Stand van zaken*

Ter informatie: Brief ontvangen van VOKK aan de Gezondheidsraad van 5 april 2017

Gaat hierbij

Zorginstituut Nederland
Oncologie

Datum
20 april 2017

Onze referentie
2017016726

3 Landelijk platform Protonentherapie (LPPT) en NVRO. Stand van zaken / bijzonderheden:**3.1** *Behandeling met protonentherapie die niet onder de model-based indicaties is te scharen, maar vanwege de toe te passen stralingsdosering wel geïndiceerd is.*

Introductie Zorginstituut Nederland

Toelichting heer (10)(2e)

3.2 *Stand van zaken indicatieprotocollen*

(wijzigingen ten opzichte van het verslag van 17 januari)

- Hoofdhalstumoren
- Prostaatkanker
- Long- en slokdarmkanker
- Mammacarcinoom
- Neuro-oncologie
- Gynaecologie
- Intra-oculaire tumoren, chordomen/chondrosarcomen en pediatrische tumoren

3.3 *ProTRAIT project*

Brief ZIN aan de heer (10)(2e) van 7 maart 2017

Gaat hierbij

4 Protonentherapie kindertumoren**4.1** *Initiatief nationaal plan kinderradiotherapie: stand van zaken***5 Protonentherapie binnen- en buitenland****5.1** *Inkoop door zorgverzekeraars en verwijzingen naar buitenland: stand van zaken / bijzonderheden*

5 Declaratieregels NZa protocol
5.2 *Zijn er bijzonderheden te melden?*

6 Communicatie rondom Protonentherapie
6.1 *Voor eind 2017 openen Delft en Groningen zijn deuren.*

Toelichting Zorginstituut Nederland

7 Samenvatting en vervolgspraken

8 Voorstel datum volgende bijeenkomst:

Donderdag 9 november 2017, 16.00 – 18.00 uur

9 Rondvraag en sluiting

Zorginstituut Nederland
Oncologie

Datum
20 april 2017
Onze referentie
2017016726

CONCEPT

Verslag bestuurlijk overleg protonentherapie

d.d. 22 september 2017, 10.30-11.30 uur, Oudlaan 4 Utrecht

Leden: bestuurlijke vertegenwoordiging UMC's, vergunninghouders protonentherapie, VWS

Aanwezig:

dhr. W. Bos (VUMC/APTC),
 dhr. H.P.J. Gerla (LUMC/HPTC),
 mw. M. Jacobs (Maastr),
 mw. (10)(2e) (AVL/bestuursondersteuning overleg),
 dhr. F. Krapels (VWS),
 dhr. K.C.A.M. Luyben (TU Delft/HPT),
 dhr. R.H. Medema (AVL/APTC)
 dhr. M. van Vulpen (HPTC)

Afwezig:

(10)(2e) (Radboudumc)
 dhr. E.J. Kuipers (ErasmusMC/HPT)
 (10)(2e) (AMC/APTC)
 mw. A. Vleugels (MUMC)
 dhr. A.G.J. van der Zee (UMCG), met kennisgeving.

1. Welkom & mededelingen

Op verzoek van VWS heeft APTC dit bestuurlijk overleg geïnitieerd ter uitvoering van de afspraken, zoals vastgelegd in het addendum d.d. januari 2017 bij de bestuurlijke afspraak 2013, over monitoring van de voortgang op het gebied van capaciteit, richtlijnontwikkeling, onderzoek, technologische ontwikkelingen ed., en de patiëntenstroom en zo nodig afspraken te maken om in voldoende behandelcapaciteit in Nederland te voorzien.

2. Bespreking concept-procesvoorstel (zie bijlage)

- *Keuze adviseurs & leveranciers benodigde data:*
 - * Aanwezigen gaan akkoord met de voorgestelde adviseurs (Expertgroep Protonentherapie van ZiN) en leveranciers van data (NVRO) met dien verstande dat (1) in de expertgroep niet alle protonencentra vertegenwoordigd zijn en gevraagd wordt een oplossing te zoeken (2) Duproton (een commissie van NVRO) betrokken wordt bij het opstellen van een aanvullende enquête voor data-uitvraag bij protonencentra en het verzamelen van de benodigde data.
 - * Mede op advies van VWS zal aan de hand van de uitgewerkte enquête mededingingsrechtelijke getoetst worden of en zo ja welke informatie gedeeld kan worden met alle deelnemers aan dit overleg. Uitgangspunt is, indien mogelijk / toegestaan, transparantie over informatie en voor alle betrokkenen dezelfde informatie over volumes.
- *Samenstelling overleg (bijv. adviserende partijen en/of inhoudelijke vertegenwoordiging UMC's en vergunninghouders protonentherapie):*
 Afhankelijk van de agenda, kunnen inhoudelijke deskundigen, op uitnodiging van bestuurders deelnemen aan het bestuurlijk overleg.
- *Voorzitterschap & secretariaat, frequentie vergaderingen:*
 Aanwezigen zijn akkoord met voorzitterschap door dhr Bos en bestuursondersteuning door mw. (10)(2e). Het bestuurlijk overleg wordt 2 keer per jaar georganiseerd.

3. Monitoring patiënten aantallen in de randstad in relatie tot landelijke ontwikkeling

Aanwezigen zijn het er over eens dat het verstandig is ook informatie te verzamelen over

CONCEPT

regionale verschillen in patiënten toestroom naar de protonen centra en regionale capaciteitsbehoefte.

4. Vastgestelde data bestuurlijk addendum in relatie tot realisatie planning start protonen centra (o.a. looptijd vergunning APTC)

Gelet op de voortgang van de bouw van protonen centra is te verwachten dat de eerste patiënten later worden behandeld dan ten tijde van het ondertekenen van het addendum verwacht werd. Dhr. Medema informeert hoe de aanwezigen aankijken tegen het opschuiven van de data voor besluitvorming in het addendum, mede om voldoende rust in het veld te bewaren en op basis van voldoende informatie te kunnen besluiten. Dhr. Krapels wijst op de redelijk recente datum van het addendum en dat wijzigen ervan op dit moment niet gewenst is. Van belang is te starten met de monitoring en de stand te bekijken op het moment dat de genoemde besluitdata in beeld zijn. Gebruik maken van de optie tot verlenging van de periode waarbinnen APTC besluit al dan niet gebruik te maken van de vergunning tot 1 januari 2020, past binnen de afspraak en zou voorbereid kunnen worden voor een volgend overleg. Dhr. Van Vulpen merkt op dat de ramp-up periodes van de protonen centra naar verwachting tot 2021 doorlopen en dat dan de techniek pas volledig zal zijn ingeregeld. Bestuurders achten het zinvol een tijdpad voor besluitvorming te spiegelen aan de ontwikkelingen in de ramp-up fases van de protonen centra.

5. Vervolgafspraken:

- *Afstemming Zin Expertgroep Protonen:* wordt opgepakt door mw. (10)(2e) samen met VWS
- *Opdracht ontwikkeling enquête NVRO (met advies van Expertgroep protonen):* wordt opgepakt door mw. (10)(2e)
- *Volgende vergaderdatum:* in maart 2018

6. Rondvraag

Desgevraagd meldt mw. Jacobs dat de bouw van Protonen centrum Maastricht opgeleverd wordt in december 2017 en de eerste patiënt eind 2018 wordt behandeld. Dhr. Van Vulpen verwacht dat HPTC in het 1^e kwartaal van 2018 de eerste patiënt kan behandelen. Het technisch beschikbaar krijgen van de apparatuur door de leverancier blijkt lastig. De ontwikkeling van protocollen verloopt goed, met betrokkenheid van de hele beroepsgroep. Dhr. Luyben meldt dat TU Delft onderzoek doet naar de oplevering van de techniek en is geïnteresseerd ook bij Maastricht betrokken te raken voor onderzoek op dit terrein.

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport



Datum: 9 oktober 2017 Uw kenmerk: 1051948-158558-CZ E-mail: (10)(2e)@gr.nl
 Bijlagen: -- Ons kenmerk: 1080631/1239255/PE/MH/pm/057-C Telefoon: 070 (10)(2e)

Onderwerp: installatie Commissie Protontherapie bij kinderen

Geachte minister,

Op 22 december 2016 heeft u de Gezondheidsraad om advies gevraagd of voor de behandeling van kinderen met protontherapie in Nederland de eis moet blijven gelden dat dit enkel op of nabij het terrein van een ziekenhuis mag plaatsvinden. Op 5 september jl. is de Commissie Protontherapie bij kinderen geïnstalleerd. Graag informeer ik u in deze brief over de samenstelling van deze commissie.

De commissie staat onder voorzitterschap van:

- prof. dr. G. van der Wal, emeritus hoogleraar sociale geneeskunde, VUmc, Amsterdam.

Leden van de commissie zijn:

- (10)(2e) Radboudumc, Nijmegen
- (10)(2e) Radboudumc, Nijmegen
- (10)(2e) Academisch Ziekenhuis Maastricht
- (10)(2e) UMC Utrecht.

Ik heb er vertrouwen in dat deze commissie alle expertise verenigt die nodig is om de vraag te beantwoorden over protontherapie bij kinderen. Bij de installatie hebben alle leden openheid gegeven over hun mogelijke belangen bij het onderwerp van dit advies. Daaruit kwamen geen belangen naar voren die van invloed zijn op deelname aan de commissie. Met deze procedure zijn naar mijn mening goede voorwaarden geschapen voor een onafhankelijke, objectieve en evenwichtige advisering door deze commissie. De belangenverklaringen van de commissieleden zijn te vinden op de website van de raad (www.gezondheidsraad.nl).

Ik verwacht u rond het eind van dit jaar het advies te kunnen aanbieden.

Met vriendelijke groet,

(10)(2e)

prof. dr. W. J. van Gool,
voorzitter

Zorginstituut Nederland

Concept d.d. 26 oktober 2017

agenda

Zorginstituut Nederland
 Zorg I
 Oncologie
 Eekholt 4
 1112 XH Diemen
 Postbus 320
 1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
 T +31 (0)20 797 85 55
Contactpersoon
 (10)(2e)

Omschrijving Expertgroep Protonentherapie
 Vergaderdatum en -tijd 9 november 2017 van 10.00 tot 12.00 uur

Datum
 26 oktober 2017

Vergaderplaats Zorginstituut Nederland in Diemen
 Vergaderzaal Venus

Onze referentie
 2017045911v3

Aanwezig Heer (10)(2e) LPPT
 Heer Rasch, NVRO
 (10)(2e) NVRO
 Mevrouw (10)(2e) NFK
 Mevrouw (10)(2e) NFU
 Heer (10)(2e) NVZ
 Heer (10)(2e) NZa
 (10)(2e) VWS
 Heer (10)(2e) ZN
 Mevrouw (10)(2e) ZonMw
 Heer (10)(2e) HTA deskundige

Namens Zorginstituut Nederland:
 Mevrouw (10)(2e)
 (10)(2e)

Afwezig Heer (10)(2e) Gezondheidsraad (relatie met
 adviesaanvraag van VWS aan GR)
 Heer (10)(2e) ZN
 Mevrouw (10)(2e) HTA deskundige

1 Opening en mededelingen

1 Verslag van de vergadering van 18 mei 2017

Gaat hierbij **Zorginstituut Nederland**
Zorg I
Oncologie

Ter vaststelling

2 Bouw protonencentra

Datum
26 oktober 2017

2.1 Stand van zaken

Onze referentie
2017045911v3

**3 Landelijk platform Protonentherapie (LPPT) en NVRO.
Stand van zaken / bijzonderheden****3.1 Beoordeling (concept) landelijk indicatie protocol
Protonentherapie
hoofd-halstumoren**

Gaat hierbij

Toelichting ZIN: (10)(2e)

Toelichting NFK: (10)(2e)

Toelichting ZN: (10)(2e)

Ter bespreking voor besluitvorming door Expertgroep

3.2 Stand van zaken indicatieprotocollen

- Prostaatkanker
- Long- en slokdarmkanker
- Mammacarcinoom
- Neuro-oncologie
- Gynaecologie
- Intra-oculaire tumoren
- Chordomen/chondrosarcomen
- Pediatrische tumoren

4 Protonentherapie kindertumoren

Zijn er bijzonderheden te melden?

5 Protonentherapie binnen- en buitenland

Zijn er bijzonderheden te melden?

6 Declaratieregels NZa protocol

Zijn er bijzonderheden te melden?

7 Samenvatting en vervolgspraken**8 Voorstel datum volgende vergadering**

(Voor de mei vakantie 2018: 28 april t/m 6 mei)

Dinsdag 17 april 2018, ochtend / middag

9 Rondvraag en sluiting**10 Ter informatie**

Zorgmagazine juni 2017. Artikel over Protonentherapie

Gaat hierbij

Selectie van patiënten met een model-based indicatie voor protonen therapie

Consensus document

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
15 juni 2015 (ALV, Amersfoort)

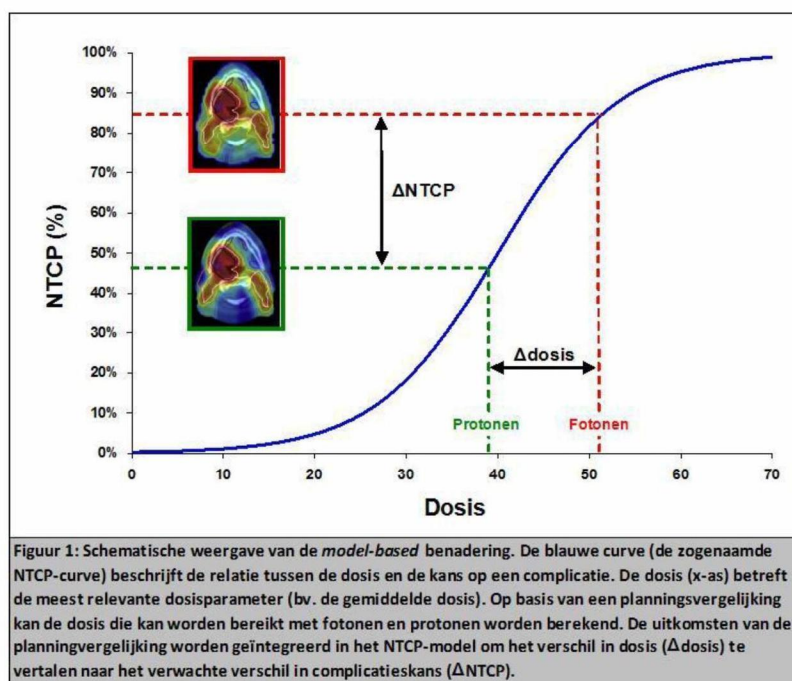
Inhoudsopgave

1	Inleiding	3
2	Gevolgte procedure	5
3	Relevantie van ongewenste effecten	6
3.1	Definitie van ongewenste effecten	6
3.2	Gradering en relevantie van complicaties	6
3.3	Welk verschil is relevant?	6
3.4	Normen	7
3.5	Multipale eindpunten	7
3.6	Interpretatie	8
3.7	Wat te doen met NTCP-modellen o.b.v. andere classificatiesystemen?	8
3.8	Wat te doen met NTCP-modellen o.b.v. patient-rated eindpunten?	8
4	Dynamiek	9
5	Referenties	10

1 Inleiding

In augustus 2012 heeft het Zorginstituut Nederland (ZiN (voormalig CVZ) geoordeeld dat de zogenaamde model-based indicaties voor protonentherapie voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk [1]. Hiermee maken de model-based indicaties deel uit van het basispakket en vallen zij onder de verzekerde zorg.

Van een model-based indicatie voor protonentherapie is sprake als er op basis van een planningsvergelijking tussen protonen en fotonen een relevant verschil in het risico op een ongewenst neveneffect verwacht wordt (Δ NTCP). Het principe van deze model-based selectiemethode staat kort samengevat in Figuur 1.



De model-based indicaties die door het ZiN zijn beoordeeld zijn hoofd-halstumoren, prostaatkarcinoom, longkarcinoom en mammacarcinoom [2]. Het ZiN heeft aangegeven, dat de beoordeling van alleen deze 4 tumorsoorten niet betekent dat de model-based selectiemethode niet voor andere tumorsoorten kan worden gebruikt. Dit zal door de beroepsgroep zelf nader moeten worden uitgewerkt.

Eén van de voorwaarden die door ZiN is gesteld is dat er per model-based indicatie een indicatieprotocol wordt ontwikkeld waarin meer gedetailleerd wordt aangegeven

op basis van welke criteria patiënten in aanmerking kunnen komen voor protonentherapie.

De vraag is nu welke minimale waarden voor ΔNTCP moeten worden gehanteerd voor de selectie van patiënten met een model-based indicatie voor protonentherapie.

2 Gevolgde procedure

Conform het Reglement Platforms van de NVRO (zoals vastgesteld op de ALV van 28-11-2014) is het LPPT gemandateerd om te komen tot richtlijnen met betrekking tot protonentherapie.

Dit document is tot stand gekomen na de volgende procedure:

1. Eerste brainstormsessie in de vergadering van het LPPT d.d. 26-03-2014.
2. Bespreking 1^{ste} concept in de vergadering van het LPPT d.d. 02-09-2014.
3. Ter commentaar voorgelegd aan de leden van de Expertgroep Protonen van ZiN en besproken op de vergadering van deze groep d.d. 24-11-2014.
4. Vaststellen van het 2^{de} concept door het bestuur van het LPPT in de telefonische vergadering d.d. 17-12-2014.
5. Schriftelijke commentaarronde via de formele vertegenwoordigers van de bij het LPPT aangesloten radiotherapie instellingen. Concept verstuurd d.d. 18-12-2014.
6. Verzoek om schriftelijk commentaar van 'Leven met Kanker' (patiënt belangenorganisatie) verstuurd d.d. 18-12-2014.
7. Definitieve versie vastgesteld op de vergadering van het LPPT d.d. 12-01-2015.
8. Dit document is tevens aangenomen in de Algemene Ledenvergadering van de NVRO op 5 juni 2015.

3 Relevantie van ongewenste effecten

3.1 Definitie van ongewenste effecten

Voor de model-based selectie zal de Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAEv4.0) als uitgangspunt worden gebruikt.

In de CTCAEv4.0 wordt gesproken over "Adverse Events (AE)", of te wel "Ongewenste Effecten (OE)". Een OE is gedefinieerd als een ongewenst en onbedoeld effect (bv. abnormale laboratoriumwaarde), symptoom of aandoening die is gerelateerd aan een behandeling of procedure.

In deze notitie zal steeds worden gesproken over complicaties. Een complicatie kan specifiek zijn voor radiotherapie (bv. radiatie pneumonitis), maar ook aspecifiek (bv. myocardinfarct).

De keuze voor de CTCAEv4.0 is gebaseerd op het feit dat dit classificatiesysteem internationaal is geaccepteerd voor het bepalen van toxiciteit die is gerelateerd aan alle vormen van behandeling tegen kanker. Bovendien wordt dit classificatiesysteem in vrijwel alle nieuwe klinische studies gebruikt. Een ander voordeel is dat de gradering is gebaseerd op de klinische relevantie zoals vastgesteld door een panel van professionals met expertise op het gebied van toxiciteit. M.a.w. de gradering is een maat voor klinische relevantie.

3.2 Gradering en relevantie van complicaties

In de CTCAE wordt voor alle mogelijke complicaties een gradering gegeven. De gradering verwijst naar de ernst van complicaties. Voor de meeste complicaties wordt een indeling gehanteerd van graad 1 t/m graad 5, waarbij de volgende algemene richtlijnen gelden:

Graad 1	Mild; asymptomatische of milde symptomatologie, gebaseerd op klinische diagnostische observaties; interventies zijn niet geïndiceerd.
Graad 2	Matig; minimale, lokale of non-invasieve interventie is geïndiceerd; beperking van "instrumental ADL". ¹
Graad 3	Ernstig of medisch significant maar niet direct levensbedreigend; klinische opname of verlenging van klinisch opname geïndiceerd; invaliderend; beperking van "self care ADL". ²
Graad 4	Levensbedreigend; onmiddellijke interventie geïndiceerd.
Graad 5	Dood

1. Instrumental ADL verwijst naar bereiden maaltijden, winkelen, telefoongebruik, beheer financiën, etcetera.

2. Self care ADL verwijst naar baden, aan- en uitkleden, zelfstandig eten, toiletgang, medicatie, en niet bedlegerig.

3.3 Welk verschil is relevant?

Bij de vaststelling van de mate van relevantie kunnen verschillende aspecten een rol spelen, bv. het tijdstip waarop een complicatie optreedt, de ernst, duur en het beloop

van de complicatie. Deze factoren bepalen uiteindelijk in welke mate het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven van patiënten wordt beïnvloed. In feite zijn deze aspecten al verweven in de gradering van de CTCAEv4.0. Het LPPT heeft geconcludeerd dat de gradering zoals aangegeven in de CTCAEv4.0 een goed uitgangspunt vormt om de relevantie van complicaties vast te stellen. De vraag welk verschil in het risico op complicaties nu precies als relevant is niet eenduidig te beantwoorden. Het begrip relevant is een min of meer normatief begrip dat door verschillende belanghebbenden (artsen, patiënten, zorgverzekeraars) anders kan worden beleefd en beoordeeld. Ook binnen deze groepen is er verschil van inzicht over welk verschil nu relevant is of niet. De LPPT heeft daarom besloten tot een in eerste instantie pragmatische relatief eenvoudige benadering waarbij de gradering van de complicatie bepaalt welk verschil relevant is.

3.4 Normen

Om in aanmerking te komen voor bestraling met protonen volgens de model-based selectie methode moet in ieder geval worden voldaan aan een van de volgende criteria:

- Graad 1: De milde complicaties worden niet meegenomen in de model-based selectie.
- Graad ≥ 2 : Voor de matige complicaties dient $\Delta NTCP$ minimaal 10% te zijn. Bij de overwegingen speelt mee dat graad 2 complicaties optreden bij ongeveer 20% van alle patiënten die met curatieve radiotherapie worden behandeld.
- Graad ≥ 3 : Voor de ernstige complicaties dient $\Delta NTCP$ minimaal 5% te zijn. Bij de overwegingen speelt mee dat graad 3 complicaties optreden bij ongeveer 5-10% van alle patiënten die met curatieve radiotherapie worden behandeld.
- Graad ≥ 4 : Voor de levensbedreigende en letale complicaties dient $\Delta NTCP$ minimaal 2% te zijn. Dit zal per complicatie moeten worden bepaald. Bij de overwegingen speelt mee dat graad 4 en 5 complicaties zelden optreden bij patiënten die curatief worden behandeld met radiotherapie. In deze gevallen gaat het meestal om zeer late effecten, zoals cardiale complicaties en de ontwikkeling van secundaire tumoren.

3.5 Multipale eindpunten

Het is mogelijk dat voor een aantal indicaties meerdere eindpunten per patiënt meegewogen worden. In dat geval wordt er per patiënt een *NTCP-profiel* bepaald, waarbij twee of meer complicaties worden meegewogen. Het kan voorkomen dat bij één patiënt de minimale $\Delta NTCP$ drempels voor individuele eindpunten niet worden gehaald, maar dat de som van de individuele $\Delta NTCP$ ($\Sigma \Delta NTCP$) wel als relevant wordt beschouwd. In deze gevallen moet minimaal aan een van de volgende criteria worden voldaan:

- Graad ≥ 2 : In geval van meer dan één graad ≥ 2 complicaties dient $\sum \Delta \text{NTCP}$ voor deze complicaties minimaal 15% te zijn, waarbij alleen graad ≥ 2 complicaties meetellen waarbij het verschil minimaal 5% is.
- Graad ≥ 3 : In geval van meer dan één graad ≥ 3 complicaties dient $\sum \Delta \text{NTCP}$ voor deze complicaties minimaal 7.5% te zijn, waarbij alleen graad ≥ 3 complicaties meetellen waarbij het verschil minimaal 3.75% is.
- Graad ≥ 4 : In geval van meer dan één graad ≥ 4 complicaties dient $\sum \Delta \text{NTCP}$ minimaal 3% te zijn. Gezien de ernst tellen alle graad 4-5 complicaties hierin mee.

3.6 Interpretatie

Bovengenoemde criteria moet worden gezien als de minimale voorwaarde waaraan moet worden voldaan om de indicatie voor protonentherapie te kunnen stellen. Deze algemene richtlijn betekent niet dat alle patiënten die aan de minimale voorwaarden voldoen met protonen *moeten* worden behandeld.

3.7 Wat te doen met NTCP-modellen o.b.v. andere classificatiesystemen?

De keuze voor de CTCAEv4.0 kent ook nadelen. Ten eerste is de CTCAEv4.0 relatief nieuw waardoor er nog niet veel NTCP-modellen voorhanden zullen zijn die zijn gebaseerd op dit classificatiesysteem. Bij de beoordeling van welke NTCP-modellen kunnen worden gebruikt voor de model-based selectie zal een vertaalslag moeten worden gemaakt naar de CTCAEv4.0. De wijze waarop deze vertaalslag wordt gemaakt moet worden weergegeven in de indicatieprotocollen worden weergegeven in een conversietabel.

3.8 Wat te doen met NTCP-modellen o.b.v. patient-rated eindpunten?

Behalve objectieve en zogenaamde physician-rated eindpunten van toxiciteit is er in toenemende mate consensus dat patient-rated eindpunten relevant zijn voor de uitkomsten van behandeling. In de literatuur zijn inmiddels verschillende NTCP-modellen voorhanden. Voor het gebruik t.b.v. de model-based selectie geldt hetzelfde als voor de NTCP-modellen die niet zijn gebaseerd op de CTCAEv4.0. Ook voor deze eindpunten moet een conversie worden gemaakt naar de CTCAEv4.0 die moet worden vastgelegd in het indicatieprotocol.

4 Dynamiek

Het voordeel van bovengenoemde werkwijze is dat de Δ NTCP is gekoppeld aan de mate van relevantie van een complicatie en niet direct aan een NTCP-model zelf. Dit is van belang omdat de verwachting is dat de komende jaren nieuwe of verbeterde NTCP-modellen voor een specifiek eindpunt beschikbaar komen, die de thans geselecteerde NTCP-modellen zullen gaan vervangen. Bij vervanging van een NTCP-model met hetzelfde eindpunt hoeft dan niet opnieuw de relevantie bepaald te worden.

De mogelijkheid bestaat ook dat er nieuwe NTCP-modellen worden toegevoegd aan bestaande indicatieprotocollen maar met een ander eindpunt, bv. omdat er op dit moment geen geschikt NTCP-model voor een bepaalde complicatie voorhanden is. Bij toevoeging van een nieuw NTCP-model met een nieuw of ander eindpunt zal wel de volledige werkwijze moeten worden doorlopen.

Dit betekent dat indicatieprotocollen ten behoeve van model-based selectie voor protonentherapie dynamisch zijn en in de loop van de tijd zullen veranderen op basis van verbeterde NTCP-modellen of door toevoeging van nieuwe NTCP-modellen voor relevante complicaties.

5 Referenties

1. Rapport Protonentherapie. College voor zorgverzekeringen (9 maart 2009).
2. Rapport Indicaties voor protonentherapie (deel 2): Model-based indicaties. College voor zorgverzekeringen (22 augustus 2011).

Landelijk Indicatie Protocol Protonen Therapie

Algemene Inleiding

Landelijk Platform Protonentherapie (LPPT)

1 september 2017

Inhoudsopgave

1	Inleiding	3
2	Wijze van opstellen indicatieprotocollen	4
3		5
4	Bijzondere situaties	6
4.1	Overschrijden tolerantiedosis kritieke organen	6
4.2	Potentiele indicaties	6
4.3	Preventie secundaire tumoren	6
5	Klinische implementatie en evaluatie	7
6	Database infrastructuur (ProTRAIT)	8
7	Procedure totstandkoming indicatieprotocollen	9
8	Logistiek planningsvergelijking en verwijzing patiënt	11
9	Referenties	12

1 Inleiding

In augustus 2012 bepaalde Zorginstituut Nederland (ZiN) dat de zogenaamde model-based indicaties voor protonentherapie voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk.^{1,2} Hiermee maken de door het ZiN beoordeelde model-based indicaties (i.e. hoofdhalshkanker, borstkanker, longkanker en prostaatkanker) deel uit van het basispakket en zijn daarmee verzekerde zorg. Van een model-based indicatie voor protonentherapie is sprake als er op basis van een verschil in dosisverdeling tussen protonen en fotonen (Δ Dosis) een klinisch relevant verschil in de risico's op radiatie-geïnduceerde complicaties (Δ NTCP) verwacht wordt. Indien aan deze voorwaarde wordt voldaan, kan een patiënt worden verwezen voor protonentherapie.

De beoordelingswijze die ZiN heeft gehanteerd voor de beoordeling van de genoemde model-based indicaties geldt ook voor andere, niet door ZiN beoordeelde indicaties.² Zorgverzekeraars en zorgaanbieders kunnen volgens deze zelfde systematiek tot het oordeel komen dat protonentherapie voor een bepaalde indicatie tot de verzekerde zorg behoort en vervolgens of een individuele patiënt op protonentherapie is aangewezen. Deze beoordelingswijze wordt in dit document toegelicht.

ZiN heeft er bij de NVRO op aangedrongen dat er per tumorsoort een landelijk indicatieprotocol wordt ontwikkeld. In deze indicatieprotocollen worden per tumorsoort de inclusiecriteria aangegeven, inclusief op basis van welke NTCP-modellen patiënten zullen worden geselecteerd voor protonentherapie. Het beschikbaar zijn van indicatieprotocollen is een voorwaarde om te bepalen of een individuele patiënt terecht in aanmerking komt voor behandeling met deze therapie ten laste van de basisverzekering.²

De NVRO heeft het Landelijk Platform Protonentherapie (LPPT) gemandateerd om de indicatieprotocollen te ontwikkelen. Hiertoe zijn voor iedere tumorsoort werkgroepen gevormd die bestaan uit vertegenwoordigers van het LPPT en vertegenwoordigers van de tumor-specifieke NVRO-platforms. Om uniformiteit tussen deze werkgroepen te garanderen en de ervaringen die worden opgedaan optimaal te benutten, worden deze werkgroepen gecoördineerd door de Stuurgroep Indicatie Protocollen Protonentherapie (SIPP).

2 Wijze van opstellen indicatieprotocollen

Voor het opstellen van de Landelijke Indicatieprotocollen Protonentherapie wordt voor de model-based indicaties dezelfde wijze gevolgd als door Zorginstituut Nederland is gehanteerd voor de beoordeling van Protonentherapie. Volgens deze beoordelingswijze dient het indicatieprotocol voor de betreffende indicatie te voldoen aan de volgende criteria:

1. Het betreft een klinisch relevante uitkomstmaat;
2. Voor de bepaling van dosis-volume-effect relaties zijn NTCP-modellen beschikbaar van voldoende kwaliteit;
3. Het is mogelijk een schatting van het te verwachten klinisch relevante voordeel (meerwaarde) te bepalen en inzichtelijk te maken, op basis van een planningsvergelijking bij iedere individuele patiënt.

Ad 1: Het algemene uitgangspunt is dat patiënten alleen in aanmerking komen voor protonentherapie indien een klinisch relevant verschil in complicatierisico is te verwachten. De algemene criteria voor model-based selectie zijn op 5 juni 2015 door de NVRO vastgesteld op basis van de CTCAEv4.0, een internationaal classificatiesysteem voor aan kankerbehandelingen gerelateerde toxiciteit.³ Dit classificatiesysteem is gekozen omdat het internationaal is geaccepteerd voor het bepalen van toxiciteit gerelateerd aan alle vormen van behandeling tegen kanker en omdat dit de CTCAEv4.0 in vrijwel alle nieuwe klinische studies wordt gebruikt voor het scoren van toxiciteit. De gradering is bovendien gebaseerd op de klinische relevantie en vastgesteld door een panel van professionals met expertise op het gebied van toxiciteit. M.a.w. de gradering is een maat voor klinische relevantie. Aangezien de CTCAEv4.0 relatief kort bestaat, zijn er nog niet veel NTCP-modellen waarbij eindpunten uit de CTCAEv4.0 als eindpunt zijn meegenomen. Bij de beoordeling van NTCP-modellen waarbij andere classificatiesystemen zijn gebruikt en/of waarbij Patient Reported Outcome Measures (PROM's) zijn gebruikt, zullen worden geconverteerd naar de CTCAEv4.0.

Ad 2: Per tumorsoort is bepaald welke NTCP-modellen worden gebruikt voor model-based selectie. Hiertoe is per tumorsoort een Werkgroep Selectie NTCP-modellen gevormd uit leden van het LPPT en uit leden van de tumor-specifieke NVRO-platforms. De selectie heeft plaatsgevonden op basis van een systematische review van de literatuur. Voor een bepaalde uitkomstmaat (complicatie) kan eveneens bepaald worden of in de literatuur NTCP-modellen van goede kwaliteit voor model-based selectie aanwezig zijn. Als is vastgesteld dat de gegevens in de literatuur over dosis-volume-effect relaties van voldoende kwaliteit zijn om te gebruiken in een planningsstudie, kan deze ook gelden voor andere tumorlokalisaties. Bijvoorbeeld: blaastoxiciteit kan optreden na bestraling wegens prostaatcarcinoom maar ook na bestraling wegens blaascarcinoom of wegens een gynaecologische tumor. Om te komen tot een uniforme beoordeling van de literatuur is een beoordelingsformulier ontwikkeld waarmee de kwaliteit van NTCP-modellen kan worden bepaald. Voorbeelden van kwaliteitscriteria zijn:

- Een NTCP-model moet bij voorkeur zijn ontwikkeld op basis van een prospectieve (cohort) studie. Andere studie designs (retrospectief cohortonderzoek of nested case control studies) zijn acceptabel in gevallen waarbij prospectieve studies moeilijk uitvoerbaar zijn, bv. indien sprake is van complicaties met een zeer lange latentietijd (> 5 jaar), zoals in geval van cardiale complicaties en/of inductie van secundaire tumoren;
- Het aantal patiënten en het aantal events moeten voldoende hoog zijn;
- Bij voorkeur een multivariabele analyse gedaan waarin voor de relatie tussen

dosisvolume factoren en complicaties is gecorrigeerd voor andere predictoren in het model;

- Het moet duidelijk zijn hoe goed de voorspellingen van het model zijn. Dit kan worden beoordeeld door het toetsen van de model performance, zoals discriminatie (i.e. de mate waarin een model onderscheid kan maken tussen patiënten die wel of geen complicaties krijgen) en kalibratie (i.e. de mate waarin voorspelde risico's en geobserveerde prevalentie of incidentie met elkaar overeenkomen). Vooral deze laatste test is van belang voor het gebruik als selectiecriteria voor protonentherapie.
- De modellen zijn intern gevalideerd met behulp van moderne statistische technieken, zoals bootstrapping en/of cross-validatie.
- De modellen zijn extern gevalideerd.

Voor model-based selectie wordt gekozen voor het NTCP-model met de hoogste mate (Level 1a) van evidentie (Tabel 1)

Ad 3: Het moet mogelijk zijn om op basis van een formule, nomogram of grafiek, de complicatiekans te berekenen voor iedere individuele patiënt en voor ieder bestralingsplan te berekenen.

Tabel 1: Level of evidence voor NTCP-modellen

Level	Omschrijving
Level 1a	Externe validatie van NTCP-model in onafhankelijke dataset in een ander centrum <i>en</i> met de nieuwe techniek (protonen)
Level 1b	Externe validatie van NTCP-model in onafhankelijke dataset in een ander centrum met dezelfde techniek (fotonen) <i>of</i> in hetzelfde centrum met de nieuwe techniek (protonen)
Level 1c	NTCP-model o.b.v. meta-analyse van goede kwaliteit
Level 2a	Externe validatie van NTCP-model in onafhankelijke dataset waarbij de dataset <i>non-random</i> is gesplitst in twee groepen: één voor NTCP-model ontwikkeling en één voor de evaluatie van model performance (externe validatie)
Level 2b	De dataset is at <i>random</i> gesplit in twee groepen: één voor NTCP-model ontwikkeling en één voor de evaluatie van model performance (externe validatie)
Level 3	NTCP-model met alleen interne validatie
Level 4a	Multivariabel NTCP-model zonder interne of externe validatie
Level 4b	Univariabel NTCP-model zonder interne of externe validatie

4 Bijzondere situaties

4.1 Overschrijden tolerantiedosis kritieke organen

Bij sommige patiënten is het niet mogelijk om de voorgeschreven dosis ter plaatse van de tumor toe te dienen zonder de tolerantiedosis van de kritieke structuren te overschrijden. Overschrijding van de tolerantiedosis van kritieke structuren geeft een onacceptabel risico op ernstige complicaties (bv. dwarslaesie bij overschrijden van de tolerantiedosis van het ruggenmerg; blindheid bij het overschrijden van de tolerantiedosis van de oogzenuwen, etcetera). Met de huidige techniek wordt in deze gevallen de voorgeschreven dosis op (een deel van) het doelgebied of de tumor verlaagd totdat de maximale tolerantiedosis wordt bereikt, waarbij een hogere kans op recidief wordt geaccepteerd. In deze gevallen kan protonentherapie geïndiceerd zijn indien met protonen een hogere dosis ter plaatse van het doelgebied/tumor wel kan worden bereikt zonder daarbij de tolerantiedosis van kritieke structuren te overschrijden. De tolerantiedosis van vrijwel alle kritieke structuren zijn vastgelegd door de zogenaamde QUANTEC-groep en zijn binnen de radiotherapie algemeen geaccepteerd.

4.2 Potentiele indicaties

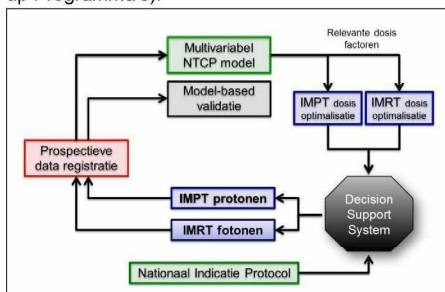
Protonentherapie kan ook worden toegepast voor dosisesescalatie ter plaatse van de tumor ter verbetering van lokale controle zonder dat dit gepaard gaat met onacceptabele toxiciteit. Dit zijn de zogenaamde potentiele indicatie. Acceptatie van potentiele indicaties vereist resultaten van prospectief gerandomiseerde (fase III) studies. Deze zijn vooralsnog niet voorhanden.

4.3 Preventie secundaire tumoren

In het Signalement Protonentherapie van de Gezondheidsraad (Den Haag, 2009) wordt ook preventie van secundaire tumoren genoemd als mogelijke indicatie voor protonentherapie. In principe kan voor de inductie van secundaire tumoren eenzelfde model-based systematiek voor selectie van patiënten worden toegepast. Een secundaire tumor wordt volgens de CTCAEv4.0 beschouwd als een graad 3 (niet levensbedreigend) of graad 4 (levensbedreigend) complicatie. De term levensbedreigend is hierin niet nader gedefinieerd. Gezien de ernst van deze complicatie en het feit dat de prognose van een secundaire tumor na eerdere kankerbehandeling doorgaans slechter is, wordt de ontwikkeling van secundaire tumoren beschouwd als een graad 4 complicatie.

5 Klinische implementatie en evaluatie

Volgens het Planningsbesluit Protonentherapie zijn centra voor protonentherapie verplicht om prospectieve dataregistratie programma's op te zetten waarin de resultaten, vooral wat betreft complicaties, worden vastgelegd. In een aantal centra is al gestart met deze prospectieve registratie van gegevens, zowel binnen de kaders van verplichte landelijke registraties (bv. DICA), als op eigen initiatief (bv. UMBRELLA-protocollen, Standaard Follow up Programma's).



Figuur 1: Rapid Learning Health Care systeem. De kern van dit systeem wordt gevormd door het prospectieve dataregistratie programma, waarin een breed spectrum van zowel baseline patiënt-, tumor- en behandelkarakteristieken (w.o. 3D dosisverdelingen) als follow up gegevens (acute en late toxiciteit, Patient Reported Outcome Measures (PROMs), locoregionale controle en overleving) systematisch worden vastgelegd. Indien multicentrisch uitgevoerd kunnen deze data worden gebruikt voor zowel de ontwikkeling van nieuwe NTCP-modellen als de externe validatie van nieuwe en bestaande NTCP-modellen. De dosisfactoren in deze modellen kunnen worden gebruikt voor: (1) model-based dosioptimalisatie van zowel fotonen als protonen; (2) model-based selectie, en; (3) model-based validatie.

Het streven is de introductie van protonentherapie plaats te laten vinden binnen een Rapid Learning Health Care (RLHR) systeem (**Figuur 1**). De kern van dit systeem wordt gevormd door het prospectieve dataregistratie programma, waarin een zowel baseline patiënt-, tumor- en behandelkarakteristieken (w.o. 3D-dosisverdelingen) als follow up gegevens (acute en late toxiciteit, Patient Reported Outcome Measures (PROMs), locoregionale controle en overleving) systematisch worden vastgelegd. Indien multicentrisch uitgevoerd kunnen deze data worden gebruikt voor zowel de ontwikkeling van nieuwe NTCP-modellen als de externe validatie van nieuwe en bestaande NTCP-modellen. De dosisfactoren in deze modellen kunnen worden gebruikt voor: (1) model-based dosioptimalisatie van zowel fotonen als protonen; (2) model-based selectie, en; (3) model-based validatie. Dit betekent dat de komende jaren doorlopend nieuwe data beschikbaar komen over complicaties van radiotherapie die kunnen worden gerelateerd aan 3D-dosisverdelingen. De consequentie hiervan is dat de NTCP-modellen die worden gebruikt voor de selectie van patiënten regelmatig zullen worden bijgesteld.

Het RLHC-systeem kan zowel worden gebruikt voor doorlopende externe validatie van geselecteerde NTCP-modellen als voor het actualiseren re-kalibratie van de NTCP-modellen. Naar verwachting zal hierdoor de precisie en de betrouwbaarheid van de modellen toenemen. Tijdens de introductie van protonentherapie zal een frequente analyse plaatsvinden van de uitkomsten, waarbij vooral gekeken zal worden of de NTCP-modellen moeten worden aangepast indien patiënten met protonen worden behandeld. Hiervoor zal de 'closed testing procedure' worden gebruikt.⁵

De eindpunten van de NTCP-modellen die worden geselecteerd, evenals de prognostische factoren in deze NTCP-modellen zullen worden opgenomen in het verplichte prospectieve dataregistratie programma's.

6 Database infrastructuur (ProTRAIT)

Recent is door het KWF (KWF project 8254) een subsidie toegekend voor het opzetten van een multicentrische database infrastructuur. De drie belangrijkste doelstellingen van dit project zijn:

1. De realisatie tumor-specifieke registraties voor alle groepen kankerpatiënten die in Nederland met protonentherapie behandeld gaan worden.
2. De realisatie van een IT-infrastructuur die de model-based approach op nationaal niveau mogelijk maakt wat betreft prospectieve data registratie (klinische, data en DICOM RT data), koppeling van data van verschillende aard en koppeling van data vanuit verschillende centra;
3. De realisatie van een IT-infrastructuur die een snelle ontwikkeling, actualisatie en externe validatie van NTCP-modellen ondersteunt;
4. De realisatie van een IT-infrastructuur ten behoeve van quality assurance (QUART) binnen klinische studies, waaronder RCT's.

Er is reeds een bestaande, mede door KWF gefinancierde infrastructuur, genaamd TralT. ProTRAIT zal geheel worden geïntegreerd in TralT, een Translationeel Research IT-project (www.ctmm-TralT.nl). TralT faciliteert de verzameling, opslag, analyse en archivering van data die worden gegenereerd in biomedische onderzoeksprojecten. Door ProTRAIT geheel te integreren in TralT, wordt optimaal gebruik gemaakt van reeds bestaande tools waardoor niet alleen kosten worden bespaard maar ook unieke mogelijkheden ontstaan voor het koppelen van ProTRAIT data aan andere data binnen en buiten TralT. Het project zal nog dit jaar starten en zal binnen 3 jaar worden afgerond.

7 Procedure totstandkoming indicatieprotocollen

De coördinatie van de totstandkoming van de indicatieprotocollen protonentherapie ligt bij de SIPP, die als taak heeft zorg te dragen voor een systematische en uniforme werkwijze en tevens tot taak heeft de tumor specifieke werkgroepen te ondersteunen en te faciliteren.

Bij de totstandkoming van het indicatieprotocol is de volgende vaste procedure gevolgd:

- Samenstelling Werkgroep Indicatieprotocol Protonentherapie uit leden van het LPPT en het desbetreffende tumor specifieke NVRO Platform;
- Op basis van een systematische review van de literatuur een selectie gemaakt van de NTCP-modellen die gebruikt kunnen worden voor model-based selectie. Hierbij wordt per complicatie gekozen voor het NTCP-model met het beste evidentie niveau;
- Op basis hiervan en op basis van de algemene richtlijnen voor model-based selectie wordt een concept indicatieprotocol vastgesteld;³
- Na vaststelling wordt dit concept voorgelegd aan de leden van het LPPT en van het tumor-specifieke NVRO Platform, alsmede aan de leden van de Expertgroep Protonentherapie van het ZiN voor schriftelijk commentaar;
- Dit commentaar wordt besproken op een invitation conference waarvoor de leden van beide platforms en andere stakeholders worden uitgenodigd. Op basis hiervan zal een definitieve versie worden opgesteld die moet worden geaccordeerd door zowel het LPPT als het tumor specifieke NVRO Platform;
- Het definitieve concept wordt voorgelegd aan het Bestuur van de NVRO en ter informatie besproken in de Huishoudelijke Vergadering van de NVRO.
- Parallel hieraan zal het definitieve concept worden voorgelegd aan ZiN:
 - o Voor de model-based indicaties die eerder door het ZiN zijn beoordeeld (hoofdhals-, long-, borst- en prostaatkanker) geldt dat ZiN een globale toetsing van het concept indicatieprotocol op hoofdlijnen zal doen volgens eerdergenoemde beoordelingswijze. Omdat de indicatieprotocollen als leidraad dienen om te bepalen of protonentherapie voor een individuele patiënt verzekerde zorg is, ligt het in de rede om de toetsing van het indicatieprotocol in samenspraak met de verzekeraars te doen binnen de Expertgroep Protonentherapie. In de Expertgroep Protonentherapie zijn tevens meerdere belanghebbende partijen vertegenwoordigd, zoals de koepelorganisatie van patiëntenverenigingen, de NZa, de NVRO en ZONmW. Om voor verzekerde zorg in aanmerking te komen dient namelijk op individueel niveau inzichtelijk gemaakt te worden aan de hand van een planningsvergelijking hoe de indicatiestelling verloopt, en met name wat de klinisch relevante gezondheidswinst is voor de individuele patiënt. Op deze manier kunnen zorgaanbieders en zorgverzekeraars samen tot een oordeel komen of protonentherapie voor een bepaalde indicatie voor een individuele verzekerde zorg is.
 - o Voor de overige model-based indicaties, die niet door ZiN zijn beoordeeld, geldt eveneens dat ZiN het concept indicatieprotocol zal toetsen op hoofdlijnen in samenspraak met zorgverzekeraars binnen de expertgroep Protonentherapie. Voorwaarde is dat het concept indicatieprotocol overeenkomstig de beoordelingswijze die gehanteerd is door ZiN tot is stand gekomen (zie 2). Ook hier geldt dat pas tot verzekerde zorg kan worden overgegaan als inzichtelijk gemaakt wordt aan de verzekeraar aan de hand van een planningsvergelijking wat de klinisch relevante gezondheidswinst is voor een individuele patiënt. Op deze manier kunnen zorgaanbieders en zorgverzekeraars samen tot een oordeel

komen of protonentherapie voor een bepaalde indicatie voor een individuele verzekerde verzekerde zorg is.

- Voor de indicatie preventie van secundaire tumoren geldt dat dezelfde model-based systematiek voor selectie van patiënten kan worden toegepast. ZIN zal de indicatieprotocollen toetsen op hoofdlijnen overeenkomstig de (overige) model-based indicaties, zijnde in samenspraak met zorgverzekeraars binnen de expertgroep Protonentherapie.
- Voor potentiële indicaties waar het doel is om dosisescalatie ter plaatse van de tumor te bewerkstelligen, zal ZiN de protonentherapie beoordelen aan de hand van de stand van de wetenschap en praktijk. Een beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk vindt plaats om een gefundeerd oordeel te formuleren over de mate van zekerheid van de meerwaarde van dosisescalatie door protonentherapie. Ook in dit geval kan door de beroepsgroep overwogen worden een landelijke indicatieprotocol op te stellen voor de selectie van patiënten voor protonentherapie ten behoeve van dosisescalatie.
- Voor indicaties die niet volledig voldoen aan de eerder beschreven beoordelingssystematiek voor model-based selectie van patiënten voor protonentherapie (zie 2), en waarvan de beroepsgroep van mening is dat er een meerwaarde te verwachten is van protonentherapie op basis van een surrogaat voor Δ NTCP, zal een beoordeling van de wetenschap en praktijk plaatsvinden door ZiN, bij voorkeur aan de hand van een door de beroepsgroep onderbouwd indicatieprotocol. Een beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk vindt plaats om een gefundeerd oordeel te formuleren over de mate van zekerheid van risicoreductie op late complicaties.

8 Logistiek planningsvergelijking en verwijzing patiënt

Om te bepalen of er bij een individuele patiënt sprake is van een indicatie voor protonentherapie dient de volgende procedure te worden gevolgd:

1. Informed consent van de patiënt waarbij deze instemt met het opsturen van de noodzakelijke medische gegevens naar een protonencentrum voor het maken van een planningsvergelijking;
2. De planningsvergelijking wordt 'in silico' uitgevoerd, waarbij het fotonenplan van de verwijzer wordt vergeleken met het protonenplan van het protonencentrum waar de behandeling gaat plaatsvinden. Een planningsvergelijking ter besluitvorming dient bij voorkeur plaats te vinden in een protonencentrum (zeker in de opstartfase), maar kan ook worden gedaan in een verwijzend centrum, onder voorwaarde dat: 1) bij iedere patiënt een representatief protonenplan wordt gemaakt; 2) het protonencentrum waarnaar men verwijst hiermee instemt, en 3) afspraken zijn gemaakt over hoe de representativiteit van de protonenplannen is geborgd.
 - 2.1. De verwijzer verstuurt de gegevens die nodig zijn voor een planningsvergelijking en het berekenen van het Δ NTCP-profiel digitaal naar het protonencentrum van keuze, d.w.z.:
 - De plannings-CT met ingetekende doelgebieden en ingetekende relevante organs-at-risk;
 - Het fotonenplan waarmee de patiënt in het verwijzende instituut daadwerkelijk bestraald zou gaan worden;
 - De variabelen die nodig zijn voor het berekenen van de NTCP-waarden.
 - 2.2. De resultaten van de planningsvergelijking worden teruggekoppeld naar de verwijzer. Deze terugkoppeling bevat de volgende onderdelen:
 - De plannings-CT met dosisverdeling protonen;
 - Het Δ NTCP-profiel van het fotonenplan van de verwijzer met het protonenplan
3. De resultaten van de planningsvergelijking kunnen met de patiënt worden besproken door de verwijzend radiotherapeut-oncoloog of door een radiotherapeut-oncoloog van het protonencentrum. De protonencentra maken hierover zelf afspraken met hun verwijzers. Bij een negatieve uitslag (i.e. geen indicatie voor protonentherapie) wordt de patiënt behandeld met fotonen in het verwijzende centrum. Bij een positieve uitslag (i.e. er is een indicatie voor protonentherapie) wordt de mogelijkheid van verwijzing naar het protonencentrum aan de hand van de uitslag van de planningsvergelijking met de patiënt besproken en vindt daadwerkelijke verwijzing plaats nadat de patiënt hiermee heeft ingestemd.

9 Referenties

- 1 Rapport Protonentherapie. College voor Zorgverzekeringen (9 maart 2009).
- 2 Rapport Indicaties voor Protonentherapie (deel 2): Model-based indicaties. College voor Zorgverzekeringen (12 augustus 2011).
- 3 Algemene criteria voor model-based selectie van patienten voor protonentherapie (NvRO, Amersfoort 15 juni 2015).
- 4 Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD). *Ann Intern Med.* 2015 May 19;162(10):735-6.
- 5 Vergouwe Y, Nieboer D, Oosterbrink R, Debray TP, Murray GD, Kattan MW, Koffijberg H, Moons KG, Steyerberg EW. A closed testing procedure to select an appropriate method for updating prediction models. *Stat Med.* 2016 Nov 28; 7179 [Epub ahead of print].

Landelijk Indicatie Protocol Protonen Therapie

HOOFD-HALSTUMOREN

Landelijk Platform Protonentherapie (LPPT)

2 november 2017

Concept	1 september 2017
Verstuurd naar leden LPPT en LPRHHT	4 september 2017
Deadline schriftelijk commentaar	28 september 2017
Invitational Conference	4 oktober 2017
Definitieve versie	18 oktober 2017
Vastgesteld in LPRHHT	26 oktober 2017
Toegestuurd aan ZiN	3 november 2017
Goedgekeurd door ZiN	

Inhoudsopgave

1	Inleiding.....	2
2	Indicatie protocol	3
2.1	Samenvatting selectie NTCP-modellen.....	3
2.2	Bepaling Δ NTCP-profiel.....	3
2.3	Indicatie planningsvergelijking.....	3
2.4	Indicatie protonentherapie.....	5
3	Selectie NTCP-modellen	8
3.1	Droge mond	8
3.1.1	Definitie CTCAEv4.0	8
3.1.2	Patiënt-gerapporteerde droge mond	8
3.1.3	Verminderde speekselproductie.....	11
3.1.4	Uiteindelijke keuze.....	13
3.2	Slikproblemen	15
3.2.1	Definitie CTCAEv4.0	15
3.2.2	Selectie NTCP-modellen.....	15
3.2.3	Arts-gescoorde slikproblemen graad II of hoger	15
3.2.4	Sondevoeding afhankelijkheid.....	18
3.2.5	Patiënt-gerapporteerde slikproblemen	21
3.2.6	Aspiratie	21
4	Prospectieve data registratie	23
	Referenties	24
	Bijlage 1: External validation of NTCP-model for patient-rated xerostomia after head and neck radiotherapy.....	28
	Bijlage 2: Development and external validation of NTCP-model for salivary flow after definitive or postoperative head and neck radiotherapy.....	39
	Bijlage 3 External validation of an NTCP-model for grade II-IV dysphagia after head and neck radiotherapy.....	48
	Bijlage 4 External validation of NTCP-model for tube feeding dependence (TFD) after head and neck radiotherapy.....	59
	Bijlage 5: Procedure totstandkoming indicatieprotocol	69
	Bijlage 6: Samenstelling werkgroep NTCP-model selectie	70

1 Inleiding

Voor de selectie van patiënten met een hoofd-halstumor zijn voor de model-based selectie NTCP-modellen (Normal Tissue Complication Probability) nodig om de verschillen in dosis tussen fotonen en protonen te vertalen naar verschillen in complicatiekansen (i.e. Δ NTCP). Op deze wijze kan voor iedere individuele patiënt een zogenaamde Δ NTCP-profiel worden berekend, dat kan worden beschouwd als een biomarker, die (1) aangeeft welk voordeel er van protonentherapie in termen van vermindering van complicatierisico's verwacht wordt ten opzichte van bestraling met fotonen, en (2) of een patiënt voldoet aan de minimale voorwaarden om in aanmerking te komen voor protonentherapie, zoals vastgelegd in het '*Consensus document voor selectie van patiënten met een model-based indicatie voor protonentherapie (Amersfoort, 5 juni 2015)*'.

In dit landelijk indicatieprotocol staat beschreven welke NTCP-modellen gebruikt kunnen worden voor het bepalen van het Δ NTCP-profiel, welke aanvullende analyses zijn gedaan, op welke wijze de NTCP-waarden per individuele patiënt en voor ieder bestralingsplan kunnen worden berekend en op welke wijze kan worden bepaald of een patiënt in aanmerking komt voor protonentherapie.

Voor de werkwijze en selectieprocedure van de NTCP-modellen wordt verwezen naar het document *Indicatieprotocol Protonen: Algemene tekst*.

De werkgroep *Selectie NTCP-modellen Hoofdhals* heeft eerst een PubMed-search verricht ter identificatie van artikelen die rapporteren over NTCP-modellen voor radiatiegeïnduceerde toxiciteit na bestraling in het hoofdhalsgebied. Deze publicaties zijn door de leden van de werkgroep geëvalueerd aan de hand van een checklist die is afgeleid van de TRIPOD-checklist.¹ Op basis hiervan zijn de artikelen geclassificeerd volgens de TRIPOD-criteria, is vervolgens van ieder artikel het evidentie niveau bepaald en is tot slot aangegeven of het gepubliceerde NTCP-model geschikt was voor model-based selectie.

Indien mogelijk zijn aanvullende analyses verricht om het model te verbeteren, is een externe validatie verricht voor het verkrijgen van een hoger evidentie niveau en/of is het model gereviseerd of uitgebreid. De aanvullende analyses zijn gedaan door The Health INnovation Center (THINC) in Utrecht (onderdeel van het Julius Centrum), waarbij gebruik is gemaakt van bestaande prospectieve data sets, die aan THINC beschikbaar zijn gesteld. De validatiemethode is uitgevoerd volgens de methode zoals beschreven in het document *Indicatieprotocol Protonen: Algemene tekst*.

In hoofdstuk 2 is het landelijk indicatie protocol samengevat. Dit hoofdstuk bevat alle informatie die nodig is om model-based selectie van patiënten met een hoofd-halstumor uit te kunnen voeren. In hoofdstuk 3 worden de geselecteerde NTCP-modellen meer in detail beschreven en worden de overwegingen voor de keuze van deze modellen besproken. In hoofdstuk 4 wordt aangegeven welke gegevens minimaal moeten worden verzameld in de prospectieve dataregistratie voor protonentherapie.

De resultaten van de externe validatie zijn per eindpunt in artikelvorm beschreven, getoetst aan de TRIPOD-criteria en als bijlage aan dit protocol toegevoegd.¹ Voor deze vorm van rapportage is gekozen omdat de verwachting is dat de NTCP-modellen op basis van het prospectieve dataregistratie programma regelmatig aangepast zullen gaan worden. Het is niet aannemelijk dat alle (jaarlijkse) model revisies in de toekomst in peer-reviewed tijdschriften gepubliceerd kunnen worden, dan wel omdat dit te veel tijd in beslag zal gaan nemen.

2 Indicatie protocol

2.1 Samenvatting selectie NTCP-modellen

Op basis van het literatuuroverzicht en de post-hoc verrichte externe validaties en model revisies zijn 4 eindpunten voor model-based selectie vastgesteld (**Tabel 2.1**), waarvan er drie (matige-tot-ernstige droge mond, dysfagie en sondevoeding afhankelijkheid) gebruikt kunnen worden bij patiënten die met primaire radiotherapie, chemoradiatie of bioradiatie behandeld worden, en waarvan er een (speekselproductie parotis) gebruikt kan worden bij patiënten die met postoperatieve radiotherapie of chemoradiatie behandeld worden.

Tabel 2.1: Samenvatting model performance

Variabelen	NTCP-modellen			
	Primaire radiotherapie, chemoradiatie of bioradiatie			Postoperatieve (chemo)radiatie
	Matige-ernstige droge mond 6 maanden Graad II-III	Dysfagie 6 maanden Graad II-IV	Sondevoeding afhankelijkheid 6 maanden Graad III-IV	Speeksel productie parotis 12 maanden Graad II-III
Discriminatie (c-statistic)	0.72	0.81	0.87	0.87
Kalibratie:				
Hosmer-Lemeshow test	P=0.930	P=0.042	P=0.104	P=0.740
Intercept	-0.001	0.120	0.000	0.003
Slope	1.110	1.200	1.000	1.020
TRIPOD-type	Type 4	Type 4	Type 4	Type 4
Evidentie niveau	Niveau 2a	Niveau 1a	Niveau 2a	Niveau 1b
ANTCP-drempel	≥10%	≥10%	≥5%	≥10%

2.2 Bepaling ΔNTCP-profiel

In de primaire setting wordt het ΔNTCP-profiel voor de drie complicaties bepaald aan de hand van de model parameters zoals genoemd in **Tabel 2.2**. De exacte formules staan vermeld in hoofdstuk 4.

In de postoperatieve setting wordt het ΔNTCP-profiel bepaald door slechts een complicatie (**Tabel 2.2**).

2.3 Indicatie planningsvergelijking

In het kader van de model-based selectie dient eerst een planningsvergelijking te worden gedaan. Het is niet zinvol om bij iedere patiënt met een hoofd-halstumor een planningsvergelijking aan te vragen. Een planningsvergelijking kan worden aangevraagd indien aan de volgende voorwaarden wordt voldaan (**Figuur 2.1** en **Figuur 2.2**):

Voor de primaire en postoperatieve setting:

- Primaire tumor uitgaande van nasofarynx, orofarynx, larynx, hypofarynx, mondholte, neus, neusbijholten, binnenoor of speekselklieren;
- Geen metastasen op afstand (M0);
- Behandeling met curatieve intentie;

- De patiënt is in principe bereid om behandeling in een protonencentrum te ondergaan;
- De patiënt geeft toestemming om zijn/haar gegevens die noodzakelijk zijn voor de planningsvergelijking te delen met het protonencentrum;
- Voor Δ NTCP worden de drempels aangehouden zoals weergegeven in het *Consensusdocument voor selectie van patiënten met een model-based indicatie*.

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

- Het aanvragen van een planningsvergelijking is alleen zinvol als het NTCP-profiel voor het fotonenplan minimaal aan een van de volgende voorwaarden voldoet:
 - o De NTCP-waarde voor tenminste een van de twee graad ≥ 2 complicaties (matige-tot-ernstige droge mond en dysfagie) is $>10\%$;
 - o De Σ NTCP voor de twee graad ≥ 2 complicaties (matige-tot-ernstige droge mond, en dysfagie) is $>15\%$ en voor beiden geldt dat de NTCP $>5\%$ is;
 - o De NTCP-waarde voor sondevoeding afhankelijkheid is $>5\%$
 - NOOT: dit NTCP-model kan alleen worden gebruikt indien *geen* sprake is van sondevoeding afhankelijkheid voor start behandeling. *Profylactische* PEG-sonde plaatsing geldt in dit kader niet als sondevoeding afhankelijkheid.

Tabel 2.2: Samenvatting regressie coëfficiënten voor het bepalen van het Δ NTCP-profiel

Variabelen	Eindpunten			
	Primaire setting			Postoperatieve setting
	Matige-ernstige droge mond	Dysfagie	Sondevoeding afhankelijkheid	Speeksel productie parotis ¹
	6 maanden Graad 2-3	6 maanden Graad 2-4	6 maanden Graad 3-4	12 maanden Graad 2-3
Constante (B0)	-1.507	-3.303	-6.849	-4.519
D _{mean} parotis ipsilateraal				0.113
D _{mean} parotis contralateraal	0.052		0.022	0.113
D _{mean} mondholte		0.024		
D _{mean} PCM superior		0.024	0.030	
D _{mean} PCM inferior			0.013	
D _{mean} cricofaryngeus			0.008	
Baseline droge mond: matig (EORTC QLQ-H&N35 - Q40: score 3)	0.525			
Baseline droge mond: ernstig (EORTC QLQ-H&N35 - Q40: score 4)	1.482			
Baseline graad II-III dysfagie		0.967		
T-stadium: T3-T4			0.680	
Gewichtsverlies 1-10%			0.317	
Gewichtsverlies $>10\%$			1.178	
Geaccelereerde radiotherapie			0.198	
Chemoradiatie			1.101	
Radiotherapie + cetuximab			1.716	

¹ Voor de berekening van deze NTCP wordt het gemiddelde NTCP genomen van de ipsilaterale en contralaterale parotis.

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

- Het aanvragen van een planningsvergelijking is alleen zinvol als de NTCP-waarde voor speekselproductie parotis gemiddeld (d.w.z. gemiddelde van NTCP linker en rechter parotis) $>10\%$ is;

2.4 Indicatie protonentherapie

Patiënten komen in aanmerking voor protonentherapie als na de planningsvergelijking (protonen versus fotonen) aan de volgende aanvullende criteria is voldaan:

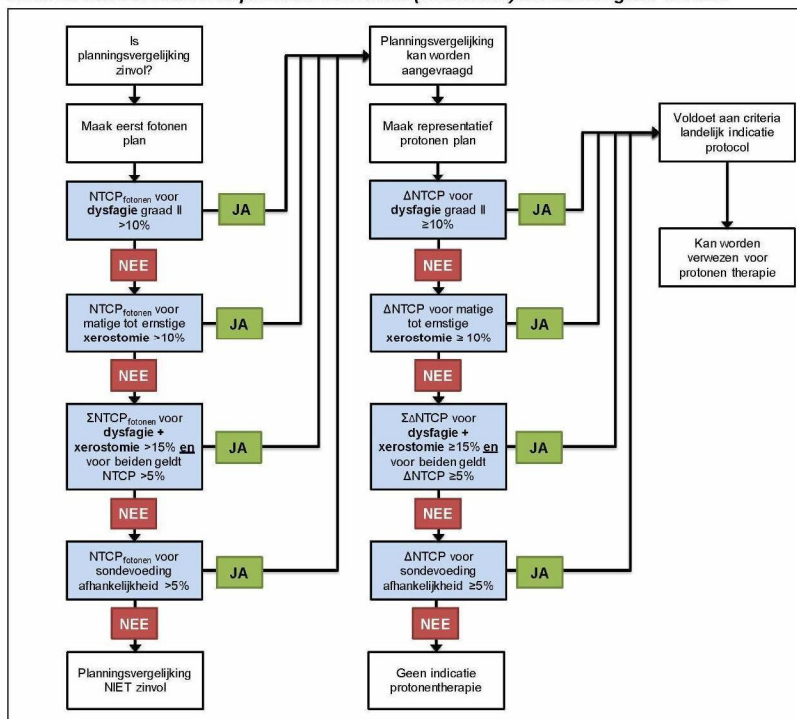
Voor de primaire setting (radiotherapie, chemoradiatie en/of bioradiatie) (Figuur 2.1):

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

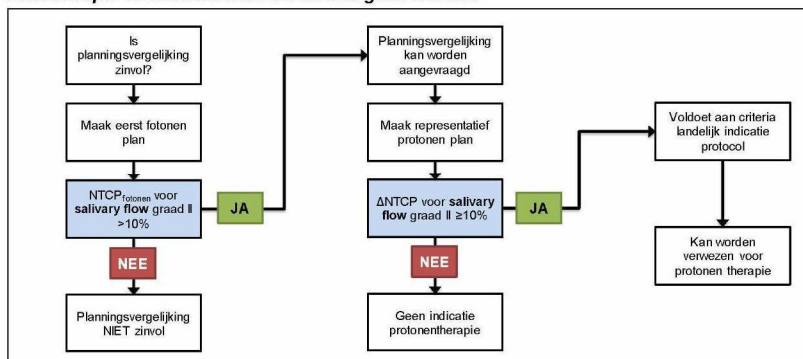
Voor de postoperatieve setting (postoperatieve (chemo)radiotherapie)(Figuur 2.2):

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

Figuur 2.1: Beslisboom ter beoordeling of aanvraag planningsvergelijking zinvol is en of op basis van planningsvergelijking wordt voldaan aan de minimale criteria om voor protonentherapie in aanmerking te komen bij patiënten die met PRIMAIRE radiotherapie, chemoradiatie of radiotherapie i.c.m. cetuximab (bioradiatie) behandeld gaan worden.



Figuur 2.2: Beslisboom ter beoordeling of aanvraag planningsvergelijking zinvol is en of op basis van planningsvergelijking wordt voldaan aan de minimale criteria om voor protonentherapie in aanmerking te komen bij patiënten die met POSTOPERATIEVE radiotherapie of chemoradiatie behandeld gaan worden.



3 Selectie NTCP-modellen

Radiotherapie in het hoofdhalssgebied kan leiden tot een breed spectrum aan acute (tijdens en tot 3 maanden na behandeling) en late complicaties (> 3 maanden na behandeling). De meest voorkomende acute complicaties zijn acute mucositis, acute speekselklierdysfunctie pijn, dysfagie (slikproblemen) en smaakverlies. De meest voorkomende late complicaties zijn xerostomie (droge mond syndroom) en dysfagie (slikproblemen), maar daarnaast kunnen er ook andere minder voorkomende late complicaties optreden zoals hypothyreoïdie, osteoradionecrose, fibrose, weke delen necrose, radiatie-ulcera, etcetera.

Veruit de meeste NTCP-modellen zijn ontwikkeld voor de twee meest voorkomende late complicaties: xerostomie en dysfagie. Omdat model-based selectie voor protontherapie nieuw is en hiermee nog geen praktische ervaring is opgedaan, beperkt deze eerste versie van het indicatieprotocol zich tot deze twee meest voorkomende late complicaties.

3.1 Droge mond

3.1.1 Definitie CTCAEv4.0

De definities van de CTCAEv4.0 graad II-III droge mond ("Dry mouth") staan vermeld in **Tabel 3.1**. Er zijn geen studies waarin CTCAEv4.0 xerostomie als eindpunt is gebruikt voor de ontwikkeling van NTCP-modellen.

Tabel 3.1: Gradering voor droge mond volgens de CTCAEv4.0

Gradering	Definitie
Graad II	Matige symptomen: orale intake is veranderd (bv. copieus gebruik van water of andere lubricatie, gepureerd of zacht dieet)
	Ongestimuleerde speekselproductie 0.1-0.2 ml/min
Graad III	Adequate orale intake is niet meer mogelijk; sondevoeding afhankelijk
	Ongestimuleerde speekselproductie: < 0.1 ml/min

Wel werd in 2 studies de relatie onderzocht tussen gemiddelde dosis in de glandula parotis en andere arts-gescorede scoringsystemen voor radiatie-geïnduceerde toxiciteit, waaronder LENT-SOMA graad ≥ 2 en RTOG graad ≥ 3 .^{2,3} In beide studies was de gemiddelde dosis in de glandula parotis gerelateerd aan de verschillende uitkomstmaten, maar de kwaliteit van deze studies was niet optimaal, zeker niet in vergelijking met studies waarin naar andere eindpunten voor speekselklier complicaties is gekeken (**Tabel 3.2**).

In de CTCAEv4.0 is *droge mond* gedefinieerd als een samengesteld eindpunt, waarin zowel subjectieve (droogheid van de mond), functionele consequenties (impact op eetpatroon) als objectieve (speekselproductie) eindpunten meetellen voor de uiteindelijke gradering. De correlatie tussen objectieve en subjectieve xerostomie is niet in alle studies even sterk en de NTCP-modellen voor deze eindpunten zijn ook verschillend.^{4,5}

In eerste instantie zijn de NTCP-modellen voor patiënt-gerapporteerde droge mond en speekselproductie apart bekeken.

3.1.2 Patiënt-gerapporteerde droge mond

3.1.2.1 Selectie NTCP-modellen

Er zijn 7 studies die rapporteren over de relatie tussen dosis en matige-tot-ernstige droge mond als eindpunt op 3, 6 en/of 12 maanden na behandeling (**Tabel 3.3**).⁶⁻¹² In alle studies

werd de ernst van door de patiënt-gerapporteerde droge mond bepaald met behulp van de gevalideerde EORTC QLQ-H&N35 vragenlijst. In de meeste studies wordt dit als een graad III geclassificeerd, maar volgens de definities van de CTCAEv4.0 komt dit eindpunt meer overeen met graad $\geq$ II droge mond (i.e. matige symptomen).

Door de werkgroep werd op basis van de literatuurreview het NTCP-model van Beetz, *et al* geselecteerd (Tabel 3.3),⁶ vanwege het feit dat de patiënten werden behandeld met een moderne bestralingstechniek (IMRT), inclusie van voldoende patiënten met voldoende events, de multivariabele analyse met interne validatie door middel van bootstrapping, de goede performance van het model en de mogelijkheid om dit model extern te valideren en te reviseren in een onafhankelijke dataset en de oorspronkelijke dataset.

3.1.2.2 Beschrijving geselecteerde model en model revisie

Beetz, *et al* ontwikkelde een NTCP-model voor matige-tot-ernstige droge mond bij patiënten die behandeld waren met 3D-CRT.⁸ De model performance van dit op 3D-CRT gebaseerde NTCP-model bleek echter minder goed bij patiënten die met IMRT behandeld werden.⁷ Op basis hiervan werd in een prospectieve cohortstudie een nieuw NTCP-model ontwikkeld bij 161 patiënten met hoofdhalshkanker die behandeld waren met primaire IMRT $\pm$ systemische therapie.⁶ Er werd nog geen externe validatie gepubliceerd.

Classificatie o.b.v. literatuuroverzicht: TRIPOD type 1b / niveau van evidentie: 3.

Vanuit het UMCG werd zowel nieuwe data van een opeenvolgend onafhankelijk cohort van hoofdhalshkanker patiënten, als data van het oorspronkelijke cohort op basis waarvan het NTCP-model werd ontwikkeld, beschikbaar gesteld aan THINC. Met deze gegevens kon het model extern worden gevalideerd en het model worden gereviseerd. De patiënten in het validatie cohort werden allen behandeld met IMRT en/of VMAT. De resultaten van deze externe validatie en model revisie zijn weergegeven in Bijlage 1. De prognostische factoren in het model bleven ongewijzigd, maar de regressie coëfficiënten en indeling werden aangepast. Voor het effect van de gemiddelde contralaterale parotis dosis bleek een natuurlijke logtransformatie een betere predictie te geven, vooral in het lagere dosisgebied. Uiteindelijk werd toch gekozen voor het lineaire model, omdat het gebruik van het log-getransformeerde model zou resulteren in selectie van patiënten voor protonentherapie die al een relatief lage kans hebben op xerostomie (bv. in geval van unilaterale bestraling). Daarnaast werd aan de variabele baseline xerostomie de categorie matige-tot-ernstige droge mond toegevoegd, aangezien een relatief groot aantal patiënten herstelden afhankelijk van de dosis in de contralaterale parotis. Het uiteindelijke gereviseerde model werd vastgesteld op basis van een gecombineerd cohort (ontwikkel cohort + validatie cohort). De model performance was goed (AUC: 0.72; Hosmer-Lemeshow test: $p=0.930$).

Classificatie na model revisie: TRIPOD type 4 / niveau van evidentie: 2a.

Δ NTCP-drempel: $\geq 10\%$ (graad ≥ 2 volgens CTCAEv4.0)

Tabel 3.2: Overzicht van studies naar NTCP-modellen met arts-gescorede xerostomie als eindpunt.

Referentie	Beschrijving studie			Beoordeling kwaliteit model										Niveau van evidentie	Bruikbaar voor model-based selectie	Opmerking
	Eindpunt	Tijdstip na radiotherapie	Setting	RT techniek	Studie design	Aantal patiënten	Aantal events	Analyse	Discriminatie (c-statistic)	Kalibratie (HL-test)	Interne validatie	Externe validatie	Individuele NTCP-bepaling mogelijk?			
Marzi 2009	RTOG grade ≥ III, based on questions and salivary flow	3 maanden	Primair + Postoperatief	IMRT	Prospectieve cohort studie	59	39	LKB en RS	0.76-0.73	Nee	Nee	Nee	Ja	Level 4	NEE	
Marzi 2009	RTOG grade ≥ III, based on questions and salivary flow	6 maanden	Primair + Postoperatief	IMRT	Prospectieve cohort studie	51	25	LKB en RS	0.67-0.66	Nee	Nee	Nee	Ja	Level 4	NEE	
Marzi 2009	RTOG grade ≥ III, based on questions and salivary flow	12 maanden	Primair + Postoperatief	IMRT	Prospectieve cohort studie	37	10	LKB en RS	0.70-0.71	Nee	Nee	Nee	Ja	Level 4	NEE	
Buetner 2012	LENT-SOMA graad ≥ 2	12 maanden	Primair + Postoperatief	IMRT	RCT comparing 3D-CRT versus IMRT	36	12	UV	0.66	Nee	Nee	Nee	Nee	Level 4	NEE	
Buetner 2012	LENT-SOMA graad ≥ 2	12 maanden	Primair + Postoperatief	3D-CRT	RCT comparing 3D-CRT versus IMRT	27	20	UV	0.71	Nee	Nee	Nee	Nee	Level 4	NEE	

RT techniek: IMRT = Intensiteitsgemoduleerde radiotherapie; 3D-CRT = 3 D-conformatie radiotherapie

Aantal patiënten: ng = niet genoemd in artikel; groen = minimaal 150; geel = 50-149; rood = minder dan 50.

Analyse: MV = multivariabel logistisch regressie model; UV = univariate analyse; ; LKB = Lyman Kutcher Burman model; RS = Relative Seriality model.

Bruikbaar voor model-based selectie: Groen = ja; Geel = ja, maar aanvullende data geven; Rood = nee.

Verklaring kleuren: Groen = publicatie voldoet aan criterium; Rood = publicatie voldoet niet aan criterium; Geel = publicatie voldoet gedeeltelijk aan criterium.

3.1.2.3 Klinische relevantie

Dit betreft een NTCP-model met als primair eindpunt matige tot ernstige droge mond 6 maanden na het einde van de radiotherapie. Ondanks nieuwe radiotherapietechnieken, zoals IMRT en VMAT is dit nog steeds de meest frequent gerapporteerde klacht na radiotherapie. De mate van xerostomie na 6 maanden is sterk gerelateerd aan de mate van xerostomie één tot vijf jaar na radiotherapie (**Bijlage 1**). Xerostomie heeft bovendien een negatieve invloed op enkele algemene dimensies van kwaliteit van leven en deze invloed lijkt toe te nemen met de tijd.^{13,14}

3.1.2.4 Berekening NTCP

Voor het berekenen van de kans op een matige-tot-ernstige droge mond kan de volgende formule worden gebruikt:

NTCP matige tot ernstige droge mond = $(1 + e^{-S})^{-1}$

Waarbij, indien baseline xerostomie: 'helemaal niet':

$$S = -1.507 + (0.052 * D_{\text{mean contralaterale parotis}})$$

Waarbij, indien baseline xerostomie: 'een beetje':

$$S = -1.507 + (0.052 * D_{\text{mean contralaterale parotis}}) + 0.525$$

Waarbij, indien baseline xerostomie: 'nogal of heel erg':

$$S = -1.507 + (0.052 * D_{\text{mean contralaterale parotis}}) + 1.482$$

3.1.2.5 Intekenen risico-organen

Voor het intekenen van de glandula parotis wordt verwezen naar de meest recent gepubliceerde internationale consensus.¹⁵

3.1.3 Verminderde speekselproductie

3.1.3.1 Selectie NTCP-model

In 7 studies werd verminderde speekselproductie door de glandula parotis als primair eindpunt gebruikt, gemeten 6 weken tot 12 maanden na radiotherapie (**Tabel 3.4**).^{3,16-20} Het eindpunt verminderde speekselproductie is gebaseerd op graad IV xerostomie volgens de RTOG/EORTC Late Effect Consensus Conference (1995) en is gedefinieerd als <25% gestimuleerde parotis productie na behandeling in vergelijking met baseline. In de CTCAEv4.0 is dit eindpunt anders geformuleerd en komt het beste overeen met graad $\geq$ II droge mond. Voor dit eindpunt wordt daarom een Δ NTCP drempel gebruikt van $\geq 10\%$. In alle studies is de gemiddelde dosis in de glandula parotis de belangrijkste risicofactor voor een verminderde speekselproductie door deze klier. Door de werkgroep werd, op basis van het literatuuroverzicht, het NTCP-model van Dijkema, *et al* geselecteerd (**Tabel 3.4**), aangezien dit het enige model was dat in een onafhankelijke dataset is gevalideerd.¹⁸

Classificatie o.b.v. literatuuroverzicht: TRIPOD type 4 / niveau van evidentie: 1b.

Tabel 3.3: Overzicht van studies naar NTCP-modellen voor patiënt-gerapporteerde droogheid van de mond. Het NTCP-model van Beetz, et al bleek het meest optimale model en is vervolgens extern gevalideerd en gereviseerd in een gecombineerde dataset van 669 patiënten.

Referentie	Beschrijving studie			Beoordeling kwaliteit model										Niveau van evidentie	Bruikbaar voor model-based selectie	Opmerking
	Eindpunt	Tijdstip na radiotherapie	Setting	RT techniek	Studie design	Aantal patiënten	Aantal events	Analyse	Discriminatie (c-statistic)	Kalibratie (HL-test)	Interne validatie	Externe validatie	Individuele NTCP-bepaling mogelijk?			
Externe validatie THINC (Bijlage)	Matige-ernstige xerostomie EORTC QLQ-HN35	6 maanden	Primair	IMRT	Prospectieve cohort studie	669	338	MV	0.72	p=0.50	Ja	Ja	Ja	Level 2a	Ja	Gereviseerd model
Beetz 2012c IMRT model development	Matige-ernstige xerostomie EORTC QLQ-HN35	6 maanden	Primair	IMRT	Prospectieve cohort studie	161	83	MV	0.69	p=0.84	Ja	Nee	Ja	Level 3	Ja	Geselecteerd voor verdere analyse
Lee 2014	Matige-ernstige xerostomie EORTC QLQ-HN35	3 maanden	Primair + Postoperatief	IMRT	Prospectieve cohort studie	185	87	MV	0.86	Nee	Ja	Nee	Ja	Level 3	Ja	Niet-Westerse populatie
Lee 2014	Matige-ernstige xerostomie EORTC QLQ-HN35	12 maanden	Primair + Postoperatief	IMRT	Prospectieve cohort studie	117	43	MV	0.86	Nee	Ja	Nee	Ja	Level 3	Ja	Niet-Westerse populatie
Lee 2013 R&O	Matige-ernstige xerostomie EORTC QLQ-HN35	3 maanden	Primair	IMRT	Prospectieve cohort studie	237	89	LKB	0.68	Nee	Nee	Nee	Ja	Level 4	Ja	Niet-Westerse populatie
Lee 2013 R&O	Matige-ernstige xerostomie EORTC QLQ-HN35	12 maanden	Primair	IMRT	Prospectieve cohort studie	146	49	LKB	0.73	Nee	Nee	Nee	Ja	Level 4	Ja	Niet-Westerse populatie
Lee 2012	Matige-ernstige xerostomie EORTC QLQ-HN35	12 maanden	Primair + Postoperatief	IMRT	Prospectieve cohort studie	31	ng	UV	0.75	p=0.46	Nee	Nee	Ja	Level 4	Ja	Niet-Westerse populatie
Beetz 2012b 3D-CRT model validatie in IMRT patiënten	Matige-ernstige xerostomie EORTC QLQ-HN35	6 maanden	Primair	IMRT	Prospectieve cohort studie / validatie 3D-CRT model	161	83	MV	0.66	p=0.04	Ja	Nee	Nee	Level 3	Nee	3D-CRT model minder goed met IMRT
Jellema 2005	Matige-ernstige xerostomie EORTC QLQ-HN35	6 maanden	Primair + Postoperatief	3D-CRT	Prospectieve cohort studie	113	46	MV	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Level 4	Nee	
Jellema 2005	Matige-ernstige xerostomie EORTC QLQ-HN35	12 maanden	Primair + Postoperatief	3D-CRT	Prospectieve cohort studie	94	35	MV	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Level 4	Nee	
Beetz 2012a 3D-CRT model development	Matige-ernstige xerostomie EORTC QLQ-HN35	6 maanden	Primair	3D-CRT	Prospectieve cohort studie	165	86	MV	0.82	Nee	Ja	Nee	Ja	Level 3	Nee	

RT techniek: IMRT = Intensiteitsgemoduleerde radiotherapie; 3D-CRT = 3 D-conformatie radiotherapie

Aantal patiënten: ng = niet genoemd in artikel; groen = minimaal 150; geel = 50-149; rood = minder dan 50.

Analyse: MV = multivariabel logistisch regressie model; UV = univariate analyse; LKB = Lyman Kutcher Burman model; RS = Relative Seriality model.

Bruikbaar voor model-based selectie: Groen = ja; Geel = ja, maar aanvullende data gewenst; Rood = nee.

Verklaring kleuren: Groen = publicatie voldoet aan criterium; Rood = publicatie voldoet niet aan criterium; Geel = publicatie voldoet gedeeltelijk aan criterium.

3.1.3.2 Beschrijving geselecteerde model en model revisie

Dijkema, *et al* ontwikkelde een NTCP-model voor verminderde gestimuleerde speekselproductie gemeten één jaar na behandeling met IMRT of 3D-CRT bij patiënten die werden behandeld met primaire of postoperatieve radiotherapie al of niet in combinatie met chemotherapie.¹⁸ Het artikel van Dijkema, *et al* geeft echter geen informatie over model performance. Een deel van de data van deze publicatie werd echter beschikbaar gesteld aan THINC waardoor nadere analyses konden worden verricht. De dataset van het UMCU werd gebruikt voor model ontwikkeling van het NTCP-model en werd vervolgens extern gevalideerd in een onafhankelijke dataset afkomstig uit de University of Michigan (Bijlage 2).

De NTCP-curve van dit gevalideerde en gereviseerde model is vrijwel identiek aan de oorspronkelijk gepubliceerde NTCP-curve.¹⁸

Classificatie na model revisie: TRIPOD type 4 / niveau van evidentie: 1b.

ΔNTCP-drempel: ≥10% (graad II of hoger volgens CTCAEv4.0)

3.1.3.3 Klinische relevantie

Verminderde speekselproductie (hyposalivatie) leidt tot de subjectieve beleving van een droge mond (Vissink 2015). Daarnaast kan hyposalivatie leiden tot een aantal secundaire effecten zoals problemen met spreken, verhoogde kans op orale infecties, cariës, problemen met slikken en kauwen, verminderde smaak, nachtelijke onrust, slaapproblemen en moeheid.²¹⁻²⁶ Hyposalivatie geeft een negatief effect op een aantal dimensies van kwaliteit van leven.^{12,27}

3.1.3.4 Berekening NTCP

De kans op een graad ≥ II verminderde speekselklierproductie kan worden berekend met behulp van de volgende formule:

$$NTCP = (1 + e^{-S})^{-1}$$

Waarbij: $S_{ipsilateraal} = -4,519 + 0.113 * D_{mean\ parotis\ ipsilateraal}$

Waarbij: $S_{contralateraal} = -4,519 + (0.113 * D_{mean\ parotis\ contralateraal})$

NOOT: Voor de berekening van de ΔNTCP wordt voor ieder plan de NTCP berekend per klier en wordt vervolgens de gemiddelde NTCP van de beide speekselklieren genomen. Indien nog slechts één speekselklier aanwezig is, wordt de ΔNTCP berekend over de dosisverdeling in de overgebleven klier.

3.1.3.5 Intekenen risico-organen

Voor het intekenen van de glandula parotidea wordt verwezen naar de meest recent gepubliceerde internationale consensus.¹⁵

3.1.4 Uiteindelijke keuze

Op basis van de discussie tijdens de Invitational Conference (4 oktober 2017) is besloten om per patiëntengroep te kiezen voor slechts een eindpunt gerelateerd aan speekseldysfunctie van de parotidea. Voor de primaire setting werd gekozen voor het eindpunt matige-tot-ernstige patiënt-gerapporteerde droge mond, omdat dit eindpunt gemakkelijk is te meten en een hoge compliance kent, dit in tegenstelling tot salivary flow. Dit model is echter nog niet getest in de postoperatieve setting. Daarom werd voor de postoperatieve setting gekozen voor het model voor graad ≥ II verminderde speekselklierproductie.

Tabel 3.4: Overzicht van studies naar NTCP-modellen voor speekselproductie door de glandula parotis Het NTCP-model van Dijkema, et al bleek het meest optimale model en is vervolgens extern gevalideerd en gereviseerd in een gecombineerde dataset.

Referentie	Beschrijving studie			Beoordeling kwaliteit model										Niveau van evidentie	Bruikbaar voor model-based selectie	Opmerking
	Eindpunt	Tijdstip na radiotherapie	Setting	RT techniek	Studie design	Aantal patiënten	Aantal events	Analyse	Discriminatie (-statistic)	Kalibratie (HL-test)	Interne validatie	Externe validatie	Individuele NTCP-bepaling mogelijk?			
Externe validatie THINC (Bijlage)	Gestimuleerde speekselproductie ≤ 25%	6 maanden	Primair + Postoperatief	3D-CRT/IMRT	Prospectieve cohort studie	235 klieren	151	UV	0.87	p=0.83	Ja	Ja	Ja	Level 1b	Ja	Geselecteerd model
Dijkema 2010	Gestimuleerde speekselproductie ≤ 25%	6 maanden	Primair + Postoperatief	3D-CRT/IMRT	Prospectieve cohort studie	235 klieren	ng	LKB	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Level 1b	Ja	Gevalideerd door THINC
Houweling 2010	Gestimuleerde speekselproductie ≤ 25%	12 maanden	Primair + Postoperatief	3D-CRT/IMRT	Prospectieve cohort studie	347	ng	LKB	0.86	Nee	Nee	Nee	Ja	level 1b	Ja	Geen verschil tussen 3D-CRT en IMRT
Dijkema 2008	Gestimuleerde speekselproductie ≤ 25%	6 weken	Primair + Postoperatief	3D-CRT/IMRT	Prospectieve cohort studie	237 klieren	131	LKB	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Level 4	Nee	Verschil NTCP model 3D-CRT vs. IMRT
Dijkema 2008	Gestimuleerde speekselproductie ≤ 25%	6 maanden	Primair + Postoperatief	3D-CRT/IMRT	Prospectieve cohort studie	189 klieren	74	LKB	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Level 4	Nee	Verschil NTCP model 3D-CRT vs. IMRT
Dijkema 2008	Gestimuleerde speekselproductie ≤ 25%	12 maanden	Primair + Postoperatief	3D-CRT/IMRT	Prospectieve cohort studie	174 klieren	61	LKB	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Level 4	Nee	Geen verschil tussen 3D-CRT en IMRT
Moiseenko 2011	Gestimuleerde speekselproductie ≤ 25%	3 maanden	Primair + Postoperatief	3D-CRT/IMRT	Prospectieve cohort studie	66	ng	UV	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Level 4	Nee	
Moiseenko 2011	Gestimuleerde speekselproductie ≤ 25%	12 maanden	Primair + Postoperatief	3D-CRT/IMRT	Prospectieve cohort studie	66	ng	UV	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Level 4	Nee	
Semenenko 2008	Gestimuleerde speekselproductie ≤ 25%	12 maanden	Primair + Postoperatief	3D-CRT/IMRT	Meta-analysis	423 klieren	2014	UV	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	-	Nee	Meta-analyse
Marzi 2009	Gestimuleerde speekselproductie ≤ 25%	3 maanden	Primair + Postoperatief	IMRT	Prospectieve cohort studie	59	ng	LKB en RS	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Level 4	Nee	
Marzi 2009	Gestimuleerde speekselproductie ≤ 25%	6 maanden	Primair + Postoperatief	IMRT	Prospectieve cohort studie	51	ng	LKB en RS	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Level 4	Nee	
Marzi 2009	Gestimuleerde speekselproductie ≤ 25%	12 maanden	Primair + Postoperatief	IMRT	Prospectieve cohort studie	37	ng	LKB en RS	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Level 4	Nee	
Eisbruch 1999	Gestimuleerde speekselproductie ≤ 25%	12 maanden	Primair + Postoperatief	3D-CRT/IMRT	Prospectieve cohort studie	92 glands	34	LKB	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	level 4	Nee	

RT techniek: IMRT = Intensiteitsgereduceerde radiotherapie; 3D-CRT = 3 D-conformatie radiotherapie

Aantal patiënten: ng = niet genoemd in artikel; groen = minimaal 150; geel = 50-149; rood = minder dan 50.

Analyse: MV = multivariabel logistisch regressie model; UV = univariate analyse; ; LKB = Lyman Kutcher Burman model; RS = Relative Seriality model.

Bruikbaar voor model-based selectie: Groen = ja; Geel = ja, maar aanvullende data geven; Rood = nee.

Verklaring kleuren: Groen = publicatie voldoet aan criterium; Rood = publicatie voldoet niet aan criterium; Geel = publicatie voldoet gedeeltelijk aan criterium.

3.2 Slikproblemen

3.2.1 Definitie CTCAEv4.0

De definities van de CTCAEv4.0 graad I-IV slikproblemen ("Dysphagia") staan vermeld in **Tabel 3.5**.

3.2.2 Selectie NTCP-modellen

Er zijn een groot aantal studies gepubliceerd waarin naar eindpunten voor verschillende aspecten van slikproblemen is gekeken, zoals patiënt-gerapporteerde slikproblemen (EORTC QLQ-H&N35), dysfagie gescoord door artsen volgens de EORTC/RTOG Late Morbidity Scoring System of de DAHANCA en sondevoeding afhankelijkheid. In sommige studies is gekeken naar de relatie tussen dosis op slikorganen en aspiratie of met objectieve bevindingen op basis van slikonderzoek (bv. videofluoroscopie) als eindpunt.²⁸⁻³³

Tabel 3.5: Gradering voor dysfagie volgens de CTCAEv4.0

Gradering	Definitie
Graad I	Symptomatisch maar normaal dieet mogelijk
Graad II	Symptomatisch en veranderd eet- en slikpatroon
Graad III	Ernstig veranderd eet- en slikpatroon
	Afhankelijk van sondevoeding of TPN
	Ziekenhuisopname noodzakelijk
Graad IV	Levensbedreigende consequenties
	Acute interventie geïndiceerd

3.2.3 Arts-gescoorde slikproblemen graad II of hoger

In de literatuur zijn geen studies gevonden waarbij CTCAEv4.0 slikproblemen als eindpunt is gekozen. In sommige gepubliceerde studies is wel gekeken naar de relatie tussen de dosis in slikstructuren en de kans op graad II of hoger volgens andere scoringssystemen (**Tabel 3.6**).³⁴⁻³⁷ Deze laatste studies zijn meegenomen in de selectieprocedure.

3.2.3.1 Selectie NTCP-model

Op basis van de kwalitatieve kenmerken (**Tabel 3.6**) werd het model van Christianen, *et al* als beste geclassificeerd.³⁶ Voor dit NTCP-model werd gekozen omdat het was ontwikkeld in een prospectieve cohort studie met inclusie van een relatief groot aantal patiënten met voldoende events, de multivariabele analyse met interne validatie met bootstrapping, de goede performance van het model en de mogelijkheid om dit model extern te valideren en te reviseren in een onafhankelijke dataset. De definitie van de gebruikte slikstructuren en de intekenrichtlijnen hiervoor werden bovendien uitgebreid beschreven.³⁸

Daarnaast werd in een prospectieve vervolgstudie aangetoond, dat slik-sparende IMRT waarbij de dosisparameters van dit model werden gebruikt voor dosisoptimalisatie, ook daadwerkelijk leidde tot vermindering van de prevalentie van dysfagie graad II of hoger (**Tabel 3.6**).³⁷ In een recente studie bleek ook dat dit NTCP-model de kans op dysfagie graad II of hoger goed bleek te voorspellen na protontherapie.³⁹

Classificatie o.b.v. literatuur: TRIPOD type 4 / niveau van evidentie: 1a.
--

3.2.3.2 Beschrijving NTCP-model en model-revisie

Christianen, *et al* ontwikkelde een NTCP-model voor graad ≥ 2 dysfagie RTOG/EORTC Late Morbidity Scoring System, bepaald op 6 maanden na het einde van de radiotherapie in een prospectieve cohort studie met in totaal 353 patiënten die met zowel 3D-CRT als IMRT waren behandeld.³⁶ Het uiteindelijke model bestond uit 2 predictoren: de gemiddelde dosis in de musculus pharyngeus constrictor superior (PCM superior) en de gemiddelde dosis in de supraglottische regio. De model performance in termen van discriminatie (AUC: 0.80) en kallibratie (Hosmer-Lemeshow test: $p=0.40$) was goed.

In een vervolgstudie werd vastgesteld dat het sparen van deze twee organs-at-risk (OAR's) inderdaad leidt tot minder dysfagie graad ≥ 2 .³⁷ De model performance in deze studie was vergelijkbaar als die in de studie waarin het model werd ontwikkeld (AUC: 0.75; Hosmer-Lemeshow test: $p=0.74$).

Dit NTCP-model werd ook getoetst in een prospectief cohort met een vergelijkbare patiëntengroep die met protonentherapie werd behandeld.³⁹ In deze relatief kleine studie van 89 patiënten bleek de performance van dit model vergelijkbaar met die in de studie waarin het model werd ontwikkeld (AUC: 0.70; Hosmer-Lemeshow test: $p=0.23$).

Vanuit het UMCG werd zowel de data van het oorspronkelijke cohort als die van een opeenvolgend onafhankelijk cohort van hoofdhalsskanker patiënten beschikbaar gesteld aan THINC waardoor nadere analyses konden worden verricht (Bijlage 3).³⁶ De patiënten in dit validatiecohort werden allen behandeld met slik-sparende IMRT en/of VMAT.

De aanvullende analyse toont dat de model performance van het NTCP-model in termen van discriminatie en kallibratie in het validatie cohort weliswaar goed was, maar dat de relatie met de gemiddelde dosis in de supraglottische regio nu niet meer aanwezig was en dat de PCM superior als enige factor overbleef. Dosisoptimalisatie op basis van slechts één relatief klein OAR draagt het risico met zich mee dat de dosis hierin wordt verlaagd ten koste van andere structuren die relevant zijn voor het ontwikkelen van toxiciteit, zoals bv. acute mucositis van de mondholte.⁴⁰⁻⁴³ Om deze reden werd besloten om het model uit te breiden met predictoren vastgesteld in een gecombineerd cohort van 813 patiënten, (Bijlage 3). Deze analyse leverde een model op met drie prognostische factoren: de gemiddelde dosis in de mondholte en de PCM superior en slikproblemen bij baseline. De performance van dit model in termen van discriminatie en kallibratie zijn goed.

De predictoren die in deze aanvullende analyse werden gevonden, komen overeen met die van andere studies.^{29,32,34,35,39,44,45} Van belang is te noemen dat de mondholte-dosis bij de ontwikkeling van het oorspronkelijke model niet als kandidaat variabele was meegenomen.³⁶ Bijkomend voordeel van het sparen van de mondholte is overigens dat hiermee ook de kans en ernst van acute mucositis en dysgeusie kan worden verminderd. Uit een aantal studies blijkt immers dat de dosis in de orale mucosa een belangrijke prognostische factor is voor de ernst en de duur van acute mucositis als van dysgeusie.⁴⁰⁻⁴³

Tabel 3.6: Overzicht van studies naar NTCP-modellen voor arts-gescorede graad II of hogere slikproblemen.

Referentie	Beschrijving studie			Beoordeling kwaliteit model										Niveau van evidentie	Bruikbaar voor model-based selectie	Opmerking
	Eindpunt	Tijdstip na radiotherapie	Setting	RT techniek	Studie design	Aantal patiënten	Aantal events	Analyse	C-statistics	HL-test	Interne validatie	Externe validatie	Individuele NTCP-bepaling mogelijk?			
Externe validatie en revisie THINC (Bijlage)	Graad 2-4 slikdysfunctie RTOG/EORTC	6 maanden	Primair	IMRT	Prospectieve cohort studie						Ja	Ja	Ja	Level 1b	Ja	Gereviseerd Christianen model
Christianen 2016	Graad 2-4 slikdysfunctie RTOG/EORTC	6 maanden	Primair	SW-IMRT	Prospectieve cohort studie	186	59	MV	0.75	p=0.19	Nee	Ja	Ja	Level 2a	Ja	Externe validatie Christianen 2012
Blanchard 2016	Graad 2-4 slikdysfunctie RTOG/EORTC	6 maanden	Primair	Protonen	Prospectieve cohort studie	89	27	MV	0.70	p=0.23	Ja	Ja	Ja	Level 1a	Ja	Externe validatie Christianen 2012 met protonen
Christianen 2012	Graad 2-4 slikdysfunctie RTOG/EORTC	6 maanden	Primair	3D-CRT/IMRT	Prospectieve cohort studie	354	ng	MV	0.80	ng	Ja	Nee	Ja	Level 3	Ja	Extern gevalideerd in andere studies (z. b.)
Dirix 2009	Graad 2-4 slikdysfunctie RTOG/EORTC	Variabel	Primair	3D-CRT/IMRT	Cross-sectionele studie	53	14	MV	ng	ng	Nee	Nee	Nee	Level 4	Nee	
Mazzola 2014	Dyspgahia grade ≥2	acute (<3 months)	Primair	IMRT	Retrospectieve cohort studie	56	46	UV	ng	ng	Nee	Nee	Nee	Level 4	Nee	
		3 months					23							Level 4	Nee	
		late (>6 months)					13							Level 4	Nee	

Eindpunt: VFS = Videofluoroscopie

RT techniek: IMRT = Intensiteitsgemoduleerde radiotherapie; 3D-CRT = 3 D-conformatie radiotherapie

Aantal patiënten: ng = niet genoemd in artikel, groen = minimaal 150, geel = 50-149, rood = minder dan 50.

Analyse: MV = multivariabel logistisch regressie model, UV = univariate analyse, LKB = Lyman Kutcher Burman model, RS = Relative Seriality model.

Bruikbaar voor model-based selectie: Groen = ja, Geel = ja, maar aanvullende data gewenst, Rood = nee.

Verklaring kleuren: Groen = publicatie voldoet aan criterium; Rood = publicatie voldoet niet aan criterium; Geel = publicatie voldoet gedeeltelijk aan criterium.

Classificatie na model revisie: TRIPOD type 4 / niveau van evidentie: 1b

Δ NTCP-drempel: $\geq 10\%$ (graad II of hoger volgens CTCAEv4.0)

3.2.3.3 Klinische relevantie

Diverse studies laten zien dat dysfagie een negatieve impact heeft op de algemene dimensies van kwaliteit van leven.¹⁴ Het effect van slikproblemen op kwaliteit van leven is zelfs groter dan van xerostomie.¹⁴ De aanwezigheid van dysfagie op 6 maanden na behandeling is bovendien voorspellend voor de mate van dysfagie in de periode 1-5 jaar na radiotherapie. Er zijn tevens aanwijzingen dat ernstige slikproblemen na behandeling zijn gerelateerd aan een slechtere overleving.⁴⁶

3.2.3.4 Berekening NTCP

De kans op een graad ≥ 2 dysfagie kan worden berekend met behulp van de volgende formule:

$$\text{NTCP} = (1 + e^{-S})^{-1}$$

Waarbij: $S_{\text{dysfagie}} = -3.303 +$
 $(0.024 * D_{\text{mean oral cavity}}) +$
 $(0.024 * D_{\text{mean superior-PCM}}) +$
 $(0.967 * \text{dysfagie graad 2-3})$

3.2.3.5 Intekenen risico-organen

Voor het intekenen van de PCM superior en de mondholte wordt verwezen naar de meest recent gepubliceerde internationale consensus.¹⁵ Voor de beschrijving van de definities voor de PCM superior wordt verwezen naar Christianen, et al.³⁸

3.2.4 Sondevoeding afhankelijkheid

3.2.4.1 Selectie NTCP-model

In vijf studies is de relatie beschreven tussen dosisverdelingen in OAR's en sondevoeding afhankelijkheid.^{32,45,47-49} Het eindpunt in deze studies was afhankelijkheid van sondevoeding tijdens de radiotherapie, en 6 tot 12 maanden en na meer dan 12 maanden na het einde van de radiotherapie. Van dit eindpunt is sprake als een patiënt niet meer in staat is zijn voedingstoestand op peil te houden zonder neussonde of PEG-sonde. Dit eindpunt komt overeen met graad ≥ 3 ('Dysphagia') volgens de CTCAEv4.0.

Op basis van de evaluatie van de Werkgroep werd het model van Wopken, et al als beste geselecteerd (Tabel 3.7), vanwege het feit dat dit de enige prospectieve cohortstudie was, het relatief groot aantal patiënten en events, het gebruik van een geavanceerde multivariate analysetechniek, de uitstekende model performance en mogelijkheid om dit model extern te valideren en te reviseren in een onafhankelijke en de oorspronkelijke dataset.⁴⁷

3.2.4.2 Beschrijving geselecteerde model en model revisie

Wopken, et al ontwikkelde een NTCP-model voor sondevoeding afhankelijkheid bij 355 patiënten die behandeld waren met radiotherapie al of niet in combinatie met chemotherapie of cetuximab.⁴⁷ Het model werd ontwikkeld met behulp van een LASSO-procedure en bestaat uit 7 prognostische factoren, inclusief 4 dosisvolume factoren. Het model werd intern gevalideerd d.m.v. cross-validatie en bootstrapping. De model performance in termen van

kalibratie (Hosmer-Lemeshow test: $p=0.70$) en discriminatie (AUC: 0.88) was goed. Er werd nog geen externe validatie verricht

Classificatie o.b.v. literatuur: TRIPOD type 1b / niveau van evidentie: 3.

Vanuit het UMCG zijn data van een opeenvolgend onafhankelijk cohort van hoofdhalsskanker patiënten beschikbaar gesteld aan THINC voor een externe validatie. De patiënten in dit validatiecohort werden allen behandeld met IMRT en/of VMAT. De resultaten van deze externe validatie analyse zijn weergegeven in **Bijlage 4**. De analyse gaf aan dat gebruik van een gereviseerd model de voorkeur had boven het oorspronkelijke model. Dit nieuwe gereviseerde model bevat dezelfde prognostische factoren maar met aangepaste regressie coëfficiënten.

Classificatie model na model revisie: TRIPOD-type 4 / Evidentieniveau 2a.

Δ NTCP-drempel: $\geq 5\%$ (graad III of hoger volgens CTCAEv4.0)

3.2.4.3 Klinische relevantie

Diverse studies laten zien dat sondevoeding afhankelijkheid een negatieve impact heeft op de algemene dimensies van kwaliteit van leven, vooral wat betreft fysisch en sociaal functioneren evenals op moeheid en globale kwaliteit van leven.¹⁴ De aanwezigheid van sondevoeding afhankelijkheid op dit tijdstip is bovendien zeer voorspellend voor de mate van dysfagie in de periode 1-5 jaar na radiotherapie (**Bijlage 4**).

3.2.4.4 Berekening NTCP

Deze analyse heeft geresulteerd in het volgende gerefite NTCP-model voor het berekenen van de kans op sondevoeding afhankelijkheid:

$$NTCP = (1 + e^{-LP})^{-1}$$

Waarbij:

$$LP = -6.849 + (0.030 * D_{\text{mean superior PCM}}) + (0.013 * D_{\text{mean inferior PCM}}) + (0.022 * D_{\text{mean contralaterale parotis}}) + (0.008 * D_{\text{mean cricofaryngeus}}) + (0.680 * T3-T4) + (0.198 * \text{geaccelereerde radiotherapie}) + (1.101 * \text{chemoradiatie}) + (1.716 * \text{bioradiatie}) + (0.317 * \text{gewichtsverlies 1-10\%}) + (1.178 * \text{gewichtsverlies >10\%})$$

3.2.4.5 Intekenen risico-organen

Voor het intekenen van de PCM superior en de mondholte wordt verwezen naar de meest recent gepubliceerde internationale consensus.¹⁵ Voor de beschrijving van de definities voor de PCM superior wordt verwezen naar Christianen, et al.³⁸

Tabel 3.7: Overzicht van studies naar NTCP-modellen voor sondevoeding afhankelijkheid.

Referentie	Beschrijving studie			Beoordeling kwaliteit model									Niveau van evidentie	Bruikbaar voor model-based selectie	Opmerking	
	Eindpunt	Tijdstip na radiotherapie	Setting	RT techniek	Studie design	Aantal patiënten	Aantal events	Analyse	C-statistics	HL-test	Interne validatie	Externe validatie				Individuele NTCP-bepaling mogelijk?
Externe validatie en revisie THINC (Bijlage)	Voedingssonde afhankelijkheid	6 maanden	Primair	3D-CRT/IMRT	Prospectieve cohort studie	867	102	MV	0.87	p=0.104	Ja	Ja	Ja	Level 1b	Ja	Gereviseerd model Wopken 2014
Wopken 2014	Voedingssonde afhankelijkheid	6 maanden	Primair	3D-CRT/IMRT	Prospectieve cohort studie	355	38	MV	0.88	p=0.70	Ja	Nee	Ja	Level 3	Ja	Extern gevalideerd door THINC
Caudell 2009	PEG- sonde afhankelijkheid	12 maanden	Primair	IMRT	Retrospectieve cohort studie	83	18	UV	ng	ng	Nee	Nee	Nee	Level 4	Nee	
Vlach 2013	PEG- sonde afhankelijkheid	>12 maanden	Primair	IMRT	Retrospectieve cohort studie	141	18	UV	ng	ng	Nee	Nee	Nee	Level 4	Nee	
Sanguineti 2011	PEG- sonde afhankelijkheid	Tijdens RT	Primair	IMRT	Retrospectieve cohort studie	59	22	MV	ng	ng	Nee	Nee	Ja	Level 4	Nee	
Li 2009	Langdurige PEG-sonde afhankelijkheid	> 6 maanden	Primair	IMRT	Retrospectieve cohort studie	39	ng	UV	ng	ng	Nee	Nee	Nee	Level 4	Nee	

Eindpunt: VFS = Videofluoroscopie

RT techniek: IMRT = Intensiteitsgemoduleerde radiotherapie; 3D-CRT = 3D-conformatie radiotherapie

Aantal patiënten: ng = niet genoemd in artikel; groen = minimaal 150; geel = 50-149; rood = minder dan 50

Analyse: MV = multivariabel logistisch regressie model; UV = univariate analyse; LKB = Lyman Kutcher Burman model; RS = Relative Sensitivity model

Bruikbaar voor model-based selectie: Groen = ja, Geel = ja, maar aanvullende data gewenst; Rood = nee

Verklaring kleuren: Groen = publicatie voldoet aan criterium; Rood = publicatie voldoet niet aan criterium; Geel = publicatie voldoet gedeeltelijk aan criterium

3.2.5 Patiënt-gerapporteerde slikproblemen

Er werden vijf studies geïdentificeerd waarin is gekeken naar de relatie tussen de dosis in slikstructuren en de kans op patiënt-gerapporteerde slikproblemen (**Tabel 3.8**).^{28,35,36,50,51} In alle studies werd gebruik gemaakt van de EORTC QLQ-H&N35, waarbij matige-tot-ernstige problemen met slikken van vast, zacht of vloeibaar voedsel als eindpunt was gebruikt. De studie van Christianen, *et al* scoorde op grond van de kwaliteitskenmerken het beste.³⁶ Uit nader onderzoek is echter gebleken dat de wijze waarop de vragen in de EORTC-QLQ-H&N35 zijn geformuleerd, interpretatie van de uitkomsten moeilijk maakt en kan leiden tot een onderschatting van slikproblematiek. Daarom werd besloten om voor model-based selectie vooralsnog geen gebruik te maken van patiënt-gerapporteerde slikproblematiek, omdat dit probleem eerst nadere analyse vereist.

3.2.6 Aspiratie

Over de relatie tussen dosis in slikorganen en aspiratie (verslikken) is gerapporteerd in zes studies.²⁸⁻³³ In de meeste studies is een relatief klein aantal patiënten geïncludeerd en is het aantal events klein. Daarom werd besloten om dit eindpunt niet mee te nemen in deze versie van het indicatieprotocol.

Tabel 8: Overzicht van studies naar NTCP-modellen voor patiënt-gerapporteerde slikproblemen.

Referentie	Beschrijving studie			Beoordeling kwaliteit model										Niveau van evidentie	Bruikbaar voor model-based selectie	Opmerking
	Eindpunt	Tijdstip na radiotherapie	Setting	RT techniek	Studie design	Aantal patiënten	Aantal events	Analyse	C-statistics	HL-test	Interne validatie	Externe validatie	Individuele NTCP-bepaling mogelijk?			
Christianen 2012	Matig-tot-ernstig verslikken EORTC QLQ-H&N35	6 maanden	Primair	3D-CRT/IMRT	Prospectieve cohort studie	354	ng	MV	0.77	ng	Ja	Nee	Ja	Level 3	Ja	Nedere analyse volgt later
	Matig-tot-ernstige problemen vloeibaar voedsel EORTC QLQ-H&N35								0.75					Level 3	Nee	Probleem met scoren door patiënt
	Matig-tot-ernstige problemen zacht voedsel EORTC QLQ-H&N35								0.79					Level 3	Nee	Probleem met scoren door patiënt
	Matig-tot-ernstige problemen vast voedsel EORTC QLQ-H&N35								0.77					Level 3	Nee	Probleem met scoren door patiënt
Hunter 2012a	Overall QOL - HN-QOL en UWQOL scores als continue variabele	≥ 3 maanden	Primair	IMRT	Prospectieve cohort studie	72	ng	MV	ng	ng	Nee	Nee	Ja	Level 4	Nee	Dysfagie gebruikt als continue variabele
Dirix 2009	Dysfagie EORTC QLQ-H&N35 slikproblemen als continue variabele	variabel	Primair	3D-CRT/IMRT	Cross-sectional studie	53	14	MV	ng	ng	Nee	Nee	Ja	Level 4	Nee	
	Dysfagie PSSl als continue variabele													Level 4	Nee	
	Dysfagie MDADI als continue variabele													Level 4	Nee	
Levendag 2007	EORTC QLQ-H&N35 slikproblemen als continue variabele	≥ 3 maanden	Primair + Postoperatief	3D-CRT/IMRT/brachy	Cross-sectional studie	64	14	MV	ng	ng	Nee	Nee	Ja	Level 4	Nee	
Teguh 2008 UROBP	Matig-tot-ernstige problemen vloeibaar voedsel EORTC QLQ-H&N35	variabel	Primair	3D-CRT/IMRT/brachy / cyberknife	Cross-sectional studie	81		UV	ng	ng	Nee	Nee	Nee	Level 4	Nee	
	Matig-tot-ernstige problemen zacht voedsel EORTC QLQ-H&N35													Level 4	Nee	
	Matig-tot-ernstige problemen vast voedsel EORTC QLQ-H&N35													Level 4	Nee	
	Dysfagie PSS ≤ 50 punten													Level 4	Nee	
	Dysfagie MDADI ≤ 50 punten													Level 4	Nee	

Eindpunt: VFS = Videofluoroscopie

RT techniek: IMRT = Intensiteitsgemoduleerde radiotherapie; 3D-CRT = 3 D-conformatie radiotherapie

Aantal patiënten: ng = niet genoemd in artikel; groen = minimaal 150; geel = 50-149; rood = minder dan 50

Analyse: MV = multivariabel logistisch regressie model; UV = univariabele analyse; LKB = Lyman Kutcher Burman model; RS = Relative Seriality model.

Bruikbaar voor model-based selectie: Groen = ja; Geel = ja, maar aanvullende data gewenst; Rood = nee.

Verklaring kleuren: Groen = publicatie voldoet aan criterium; Rood = publicatie voldoet niet aan criterium; Geel = publicatie voldoet gedeeltelijk aan criterium.

4 Prospectieve data registratie

Het prospectieve dataregistratieprogramma voor protonen kent twee niveaus, namelijk een verplichte dataset van variabelen en eindpunten die door alle protonen centra worden vastgelegd en onderdeel uitmaken en direct worden opgenomen in een nationale database (niveau 1) en een optionele dataset (niveau 2). De prognostische factoren, dosisvariabelen en eindpunten van het Δ NTCP-profiel worden toegevoegd aan niveau 1 (**Tabel 4.1**).

Tabel 4.1: Variabelen die deel uitmaken van niveau 1 (verplicht) dataset van het prospectief dataregistratie programma voor protonentherapie

Variabelen	Tijdstippen						
	T0	W6	M6	M12	M18	M24	jaar
Fotonen plan							
D _{mean} parotis ipsilateraal	+						
D _{mean} parotis contralateraal	+						
D _{mean} mondholte	+						
D _{mean} PCM superior	+						
D _{mean} PCM inferior	+						
D _{mean} cricofaryngeus	+						
Protonen plan							
D _{mean} parotis ipsilateraal	+						
D _{mean} parotis contralateraal	+						
D _{mean} submandibularis ipsilateraal	+						
D _{mean} submandibularis contralateraal	+						
D _{mean} mondholte	+						
D _{mean} PCM superior	+						
D _{mean} PCM inferior	+						
D _{mean} cricofaryngeus	+						
PROM's							
EORTC QLQ-C30	+	+	+	+	+	+	+
EORTC QLQ-H&N35	+	+	+	+	+	+	+
Toxiciteit (arts-gescoord)							
Salivary flow (alleen postoperatieve setting)	+		+	+		+	
Dysfagie volgens CTCAEv4.0	+	+	+	+	+	+	+
Baseline factoren							
T-stadium	+						
Gewichtsverlies voor start behandeling	+						
Behandelmodaliteit	+						

Referenties

1. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):55-63.
2. Buettner F, Miah AB, Gulliford SL, Hall E, Harrington KJ, Webb S, Partridge M, Nutting CM. Novel approaches to improve the therapeutic index of head and neck radiotherapy: an analysis of data from the PARSPORT randomised phase III trial. *Radiother Oncol*. 2012 Apr;103(1):82-7.
3. Marzi S, Iaccarino G, Pasciuti K, Soriani A, Benassi M, Arcangeli G, Giovino G, Benassi M, Marucci L. Analysis of salivary flow and dose-volume modeling of complication incidence in patients with head-and-neck cancer receiving intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Mar 15;73(4):1252-9.
4. Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Jul 1;50(3):695-704.
5. Franzén L, Funegård U, Ericson T, Henriksson R. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. *Eur J Cancer*. 1992;28(2-3):457-62.
6. Beetz I, Schilstra C, van der Schaaf A, van den Heuvel ER, Doornaert P, van Luijk P, Vissink A, van der Laan BF, Leemans CR, Bijl HP, Christianen ME, Steenbakkers RJ, (10)(2e). NTCP models for patient-rated xerostomia and sticky saliva after treatment with intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: the role of dosimetric and clinical factors. *Radiother Oncol*. 2012 Oct;105(1):101-6.
7. Beetz I, Schilstra C, van Luijk P, Christianen ME, Doornaert P, Bijl HP, Chouvalova O, van den Heuvel ER, Steenbakkers RJ, (10)(2e). External validation of three dimensional conformal radiotherapy based NTCP models for patient-rated xerostomia and sticky saliva among patients treated with intensity modulated radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2012 Oct;105(1):94-100.
8. Beetz I, Schilstra C, Burlage FR, Koken PW, Doornaert P, Bijl HP, Chouvalova O, Leemans CR, de Bock GH, Christianen ME, van der Laan BF, Vissink A, Steenbakkers RJ, (10)(2e). Development of NTCP models for head and neck cancer patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy for xerostomia and sticky saliva: the role of dosimetric and clinical factors. *Radiother Oncol*. 2012 Oct;105(1):86-93.
9. Lee TF, Chao PJ, Wang HY, Hsu HC, Chang P, Chen WC. Normal tissue complication probability model parameter estimation for xerostomia in head and neck cancer patients based on scintigraphy and quality of life assessments. *BMC Cancer*. 2012 Dec 4;12:567.
10. Lee TF, Fang FM. Quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC) guideline validation using quality of life questionnaire datasets for parotid gland constraints to avoid causing xerostomia during head-and-neck radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2013 Mar;106(3):352-8.
11. Lee TF, Chao PJ, Ting HM, Chang L, Huang YJ, Wu JM, Wang HY, Horng MF, Chang CM, Lan JH, Huang YY, Fang FM, Leung SW. Using multivariate regression model with least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) to predict the incidence of Xerostomia after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *PLoS One*. 2014 Feb 28;9(2):e89700.
12. Jellema AP, (10)(2e), Doornaert P, Leemans CR, (10)(2e). Impact of radiation-induced xerostomia on quality of life after primary radiotherapy among patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Nov 1;69(3):751-60.
13. Jellema AP, (10)(2e), Doornaert P, Leemans CR, (10)(2e). Impact of radiation-induced xerostomia on quality of life after primary radiotherapy among patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Nov 1;69(3):751-60.

14. (10)(2e), Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Aaronson NK, (10)(2e). Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 1;26(22):3770-6.
15. Brouwer CL, Steenbakkers RJ, Bourhis J, Budach W, Grau C, Grégoire V, van Herk M, Lee A, Maingon P, Nutting C, O'Sullivan B, Porceddu SV, Rosenthal DI, Sijtsema NM, (10)(2e). CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol*. 2015 Oct;117(1):83-90.
16. Moiseenko V, Wu J, Hovan A, Saleh Z, Apte A, Deasy JO, Harrow S, Rabuka C, Muggli A, Thompson A. Treatment planning constraints to avoid xerostomia in head-and-neck radiotherapy: an independent test of QUANTEC criteria using a prospectively collected dataset. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Mar 1;82(3):1108-14.
17. Dijkema T, Terhaard CH, Roesink JM, Braam PM, van Gils CH, Moerland MA, Raaijmakers CP. Large cohort dose-volume response analysis of parotid gland function after radiotherapy: intensity-modulated versus conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Nov 15;72(4):1101-9.
18. Dijkema T, Raaijmakers CP, Ten Haken RK, Roesink JM, Braam PM, Houweling AC, Moerland MA, Eisbruch A, Terhaard CH. Parotid gland function after radiotherapy: the combined michigan and utrecht experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Oct 1;78(2):449-53.
19. Houweling AC, Philippens ME, Dijkema T, Roesink JM, Terhaard CH, Schilstra C, Ten Haken RK, Eisbruch A, Raaijmakers CP. A comparison of dose-response models for the parotid gland in a large group of head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 15;76(4):1259-65.
20. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Oct 1;45(3):577-87.
21. Bansal M, Mohanti BK, Shah N, Chaudhry R, Bahadur S, Shukla NK. Radiation related morbidities and their impact on quality of life in head and neck cancer patients receiving radical radiotherapy. *Qual Life Res*. 2004 Mar;13(2):481-8.
22. Bjordal K, Kaasa S, Mastekaasa A. Quality of life in patients treated for head and neck cancer: a follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Mar 1;28(4):847-56.
23. Jensen AB, Hansen O, Jørgensen K, Bastholt L. Influence of late side-effects upon daily life after radiotherapy for laryngeal and pharyngeal cancer. *Acta Oncol*. 1994;33(5):487-91.
24. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(3):199-212. Review.
25. Jansma J, Vissink A, Bouma J, Vermey A, Panders AK, Gravenmade EJ. A survey of prevention and treatment regimens for oral sequelae resulting from head and neck radiotherapy used in Dutch radiotherapy institutes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;24(2):359-67.
26. Vissink A, van Luijk P, (10)(2e), Coppes RP. Current ideas to reduce or salvage radiation damage to salivary glands. *Oral Dis*. 2015 Jan;21(1):e1-10.
27. Palma LF, Gonnelli FAS, Marcucci M, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, Segreto HRC. Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Lasers Med Sci*. 2017 May;32(4):827-832. doi: 10.1007/s10103-017-2180-3.
28. Hunter KU, Schipper M, Feng FY, Lyden T, Haxer M, Murdoch-Kinch CA, Cornwall B, Lee CS, Chepeha DB, Eisbruch A. Toxicities affecting quality of life after chemo-IMRT of oropharyngeal cancer: prospective study of patient-reported, observer-rated, and objective outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Mar 15;85(4):935-40.
29. Eisbruch A, Kim HM, Feng FY, Lyden TH, Haxer MJ, Feng M, Worden FP, Bradford CR, Prince ME, Moyer JS, Wolf GT, Chepeha DB, Ten Haken RK. Chemo-IMRT of oropharyngeal cancer

- aiming to reduce dysphagia: swallowing organs late complication probabilities and dosimetric correlates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 1;81(3):e93-9.
30. Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, Dawson LA, Haxer MJ, Miller AE, Teknos TN, Chepeha DB, Hogikyan ND, Terrell JE, Wolf GT. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 May 1;53(1):23-8.
 31. Feng FY, Kim HM, Lyden TH, Haxer MJ, Feng M, Worden FP, Chepeha DB, Eisbruch A. Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: early dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Aug 1;68(5):1289-98.
 32. Caudell JJ, Schaner PE, Desmond RA, Meredith RF, Spencer SA, Bonner JA. Dosimetric factors associated with long-term dysphagia after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Feb 1;76(2):403-9.
 33. Caglar HB, Tishler RB, Othus M, Burke E, Li Y, Goguen L, Wirth LJ, Haddad RI, Norris CM, Court LE, Aninno DJ, Posner MR, Allen AM. Dose to larynx predicts for swallowing complications after intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Nov 15;72(4):1110-8.
 34. Mazzola R, Ricchetti F, Fiorentino A, Fersino S, Giaj Levra N, Naccarato S, Sicignano G, Albanese S, Di Paola G, Alterio D, Ruggieri R, Alongi F. Dose-volume-related dysphagia after constrictor muscles definition in head and neck cancer intensity-modulated radiation treatment. *Br J Radiol*. 2014 Dec;87(1044):20140543.
 35. Dirix P, Abbeel S, Vanstraelen B, Hermans R, Nuyts S. Dysphagia after chemoradiotherapy for head-and-neck squamous cell carcinoma: dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Oct 1;75(2):385-92.
 36. Christianen ME, Schilstra C, Beetz I, Muijs CT, Chouvalova O, Burlage FR, Doornaert P, Koken PW, Leemans CR, Rinkel RN, de Bruijn MJ, de Bock GH, Roodenburg JL, van der Laan BF, (10)(2e), Verdonck-de Leeuw IM, Bijl HP, (10)(2e). Predictive modelling for swallowing dysfunction after primary (chemo)radiation: results of a prospective observational study. *Radiother Oncol*. 2012 Oct;105(1):107-14.
 37. Christianen ME, van der Schaaf A, van der Laan HP, Verdonck-de Leeuw IM, Doornaert P, Chouvalova O, Steenbakkers RJ, Leemans CR, Oosting SF, van der Laan BF, Roodenburg JL, (10)(2e), Bijl HP, (10)(2e). Swallowing sparing intensity modulated radiotherapy (SW-IMRT) in head and neck cancer: Clinical validation according to the model-based approach. *Radiother Oncol*. 2016 Feb;118(2):298-303.
 38. Christianen ME, (10)(2e), Westerlaan HE, van de Water TA, Bijl HP. Delineation of organs at risk involved in swallowing for radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol*. 2011 Dec;101(3):394-402.
 39. Blanchard P, Garden AS, Gunn GB, Rosenthal DI, Morrison WH, Hernandez M, Crutison J, Lee JJ, Ye R, Fuller CD, Mohamed AS, Hutcheson KA, Holliday EB, Thaker NG, Sturgis EM, Kies MS, Zhu XR, Mohan R, Frank SJ. Intensity-modulated proton beam therapy (IMPT) versus intensity-modulated photon therapy (IMRT) for patients with oropharynx cancer - A case matched analysis. *Radiother Oncol*. 2016 Jul;120(1):48-55.
 40. Sapir E, Tao Y, Feng F, Samuels S, El Naqa I, Murdoch-Kinch CA, Feng M, Schipper M, Eisbruch A. Predictors of Dysgeusia in Patients With Oropharyngeal Cancer Treated With Chemotherapy and Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Oct 1;96(2):354-61.
 41. Strigari L, Pedicini P, D'Andrea M, Pinnarò P, Marucci L, Giordano C, Benassi M. A new model for predicting acute mucosal toxicity in head-and-neck cancer patients undergoing radiotherapy with altered schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1;83(5):e697-702.

42. Mazzola R, Ricchetti F, Fersino S, Fiorentino A, Giaj Levra N, Di Paola G, Ruggieri R, Alongi F. Predictors of mucositis in oropharyngeal and oral cavity cancer in patients treated with volumetric modulated radiation treatment: A dose-volume analysis. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E815-9.
43. Bhide SA, Gulliford S, Schick U, Miah A, Zaidi S, Newbold K, Nutting CM, Harrington KJ. Dose-response analysis of acute oral mucositis and pharyngeal dysphagia in patients receiving induction chemotherapy followed by concomitant chemo-IMRT for head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2012 Apr;103(1):88-91.
44. De Ruyck K, Duprez F, Werbrout J, Sabbe N, Sofie de L, Boterberg T, Madani I, Thas O, Wilfried de N, Thierens H. A predictive model for dysphagia following IMRT for head and neck cancer: introduction of the EMLasso technique. *Radiother Oncol*. 2013 Jun;107(3):295-9.
45. Sanguineti G, Gunn GB, Parker BC, Endres EJ, Zeng J, Fiorino C. Weekly dose-volume parameters of mucosa and constrictor muscles predict the use of percutaneous endoscopic gastrostomy during exclusive intensity-modulated radiotherapy for oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jan 1;79(1):52-9.
46. Shune SE, Karnell LH, Karnell MP, Van Daele DJ, Funk GF. Association between severity of dysphagia and survival in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2012 Jun;34(6):776-84.
47. Wopken K, Bijl HP, van der Schaaf A, van der Laan HP, Chouvalova O, Steenbakkers RJ, Doornaert P, (10)(2e), Oosting SF, Christianen ME, van der Laan BF, Roodenburg JL, Leemans CR, Verdonck-de Leeuw IM, (10)(2e). Development of a multivariable normal tissue complication probability (NTCP) model for tube feeding dependence after curative radiotherapy/chemo-radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2014 Oct;113(1):95-101.
48. Vlach G, Spratt DE, Diaz R, Phillips JG, Crass J, Li Cl, Shyr Y, Cmelak AJ. Dose to the inferior pharyngeal constrictor predicts prolonged gastrostomy tube dependence with concurrent intensity-modulated radiation therapy and chemotherapy for locally-advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2014 Mar;110(3):435-40.
49. Li B, Li D, Lau DH, Farwell DG, Luu Q, Rocke DM, Newman K, Courquin J, Purdy JA, Chen AM. Clinical-dosimetric analysis of measures of dysphagia including gastrostomy-tube dependence among head and neck cancer patients treated definitively by intensity-modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy. *Radiat Oncol*. 2009 Nov 12;4:52.
50. Levendag PC, Teguh DN, Voet P, van der Est H, Noever I, de Kruif WJ, Kolkman-Deurloo IK, Prevost JB, Poll J, Schmitz PI, Heijmen BJ. Dysphagia disorders in patients with cancer of the oropharynx are significantly affected by the radiation therapy dose to the superior and middle constrictor muscle: a dose-effect relationship. *Radiother Oncol*. 2007 Oct;85(1):64-73.
51. Teguh DN, Levendag PC, Sewnaik A, Hakkesteegt MM, Noever I, Voet P, van der Est H, Sipkema D, van Rooij P, Baatenburg de Jong RJ, Schmitz PI. Results of fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing vs. radiation dose in the swallowing muscles after radiotherapy of cancer in the oropharynx. *Radiother Oncol*. 2008 Oct;89(1):57-63.

Bijlage 1: External validation of NTCP-model for patient-rated xerostomia after head and neck radiotherapy

Johannes A. Langendijk¹, Henk P. Bijl¹, Roel J.H.M. Steenbakkers¹, Johanna G.M. Vemer-van den Hoek¹, Aagje G. Bouma¹, Johannes B. Reitsma², Arjen van der Schaaf¹, Ewoud Schuit².

¹. Department of Radiation Oncology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

². Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands.

Abstract

Objective: To externally validate a previously published multivariable Normal Tissue Complication Probability (NTCP) model for moderate-to-severe xerostomia in head and neck cancer patients 6 months after treatment (XER_{M6}) with Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) or Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT).

Study design: The validation population of this prospective cohort study was composed of 438 subsequent head and neck cancer patients treated with definitive radiotherapy, chemoradiation or brachytherapy, using modern photon techniques such as IMRT or VMAT. The primary endpoint was patient-rated xerostomia at 6 months after radiotherapy (XER_{M6}), assessed with the EORTC QLQ-H&N35. Predictors in the original model included baseline xerostomia (XER_{baseline}) and the mean dose to the contralateral parotid gland (D_{mean-PARC}). Missing data in the validation cohort was accounted for using multiple imputation. Model performance was assessed in terms of discrimination and calibration for four scenarios with increasing levels of model adjustment to the validation population (original, intercept recalibration, intercept plus slope recalibration, and model revision). A closed testing procedure was used to decide if the original model had to be updated. The final model was developed after combining the development (n=161) and extended validation (n=508) cohorts (total: n=669).

Results: XER_{M6} was observed in 200 out of 438 patients (45.7%) developed XER_{M6}. The original model performed well in the validation cohort, with comparable discrimination as found in the development set. Since the development cohort was limited in size, the original model was revised in a combined cohort, including patients of the development and validation cohort, supplemented with 70 patients who had moderate-to-severe xerostomia at baseline. This final model consists of D_{mean-PARC} and baseline xerostomia (none (reference) vs. minor vs. moderate-to-severe) and performed well in terms of discrimination and calibration.

Conclusion: The original model performed well in this validation set and was revised in a combined dataset to increase precision and clinical application. The revised model can be used for model-based selection for proton therapy.

Introduction

For the selection of patients for proton therapy, the model-based approach will be used, a methodology designed to yield evidence to inform rational selection of patients who would most likely derive a clinically relevant benefit from proton therapy.¹ Proton therapy is only expected to improve clinical outcome, when two essential requirements are met: (1) normal tissue sparing can be obtained with protons (ΔDose); and (2) this ΔDose results in clinically significant lower complication risks (ΔNTCP).

To transform ΔDose into ΔNTCP , multivariable Normal Tissue Complication Probability (NTCP) models are required. Multivariable NTCP-models are prediction models describing the relationship between dose parameters and other predictors and the risk on a given complication.

In 2012, Beetz, *et al.* published a multivariable NTCP-model for moderate-to-severe patient rated xerostomia 6 months (XER_{M6}) after definitive radiotherapy either or not combined with concurrent chemotherapy or cetuximab.² All patients were treated with IMRT. The multivariable NTCP-model consisted of two prognostic factors, including the mean dose to the contralateral parotid gland ($\text{D}_{\text{mean-PARC}}$) and xerostomia at baseline ($\text{XER}_{\text{baseline}}$). To date, this NTCP-model has not been externally validated yet.

Therefore, the objective of this study was to externally validate this multivariable NTCP-model for XER_{M6} in an independent subsequent cohort and to revise the model if necessary. In addition, the relevance of patient-rated xerostomia at 6 months for xerostomia at subsequent time points was investigated.

Materials and methods

Study design

This is a retrospective analysis of prospectively collected data. Patients were treated at the department of Radiation Oncology of the University Medical Center Groningen (UMCG) from January 2011 to December 2016. All patients were consecutively included in a data registration program with prospective assessment of patient, treatment and tumour characteristics, as well as physician-rated acute and late toxicity and patient-reported outcome measures (PROM's) by means of the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-H&N35. Toxicity and PROM's were assessed at baseline, weekly during treatment and at 6 weeks and 6, 12, 18, 24, 36, 48 and 60 months after completion of treatment. The prospective registration program used in this validation cohort was similar as used in the development set.² The accrual rate of this program is 95% and compliance rates at different time points are around 85%. Given that the UMCG is one of the eight certified head and neck cancer centres in the Netherlands, the high accrual rate and high compliance, the data from this registry can be considered representative for head and neck cancer patients in the Netherlands.

Eligibility criteria

For this study, initially, two different cohorts were used.

The original data of the 161 patients included in the development set as published by Beetz, *et al.* were available [Beetz 2012c] and is referred as 'development cohort'.²

Patients were eligible for external validation in case of the following inclusion criteria: squamous cell head and neck cancer; primary tumour site in oral cavity, nasopharynx, oropharynx, hypopharynx and larynx; stage I-IV but no distant metastases (M0); definitive

radiotherapy either or not with concomitant chemotherapy or cetuximab; treated between January 2011 and December 2015; treated with IMRT or VMAT; not included in previous analysis for model development [Beetz 2012c], and no previous head and neck cancer treatment.² This cohort used for the external validation and referred to as 'validation cohort'. Patients treated with palliative intent were excluded.

Treatment

Details on the treatment modalities have been described extensively in previous reports [Christianen, Wopken, Beetz, Beetz].³⁻⁶ In summary, patients were treated with curative intent to a total dose of 70 Gy in 6 or 7 weeks, using 2 Gy fractions, 5 or 6 times per week on the primary tumour and pathological lymph nodes and with 1.55 Gy per fraction to a total dose of 54.25 Gy on the elective nodal areas. All patients were treated with IMRT or VMAT. In general, patients below 70 years of age received accelerated radiotherapy in case of stage I-II disease, while those with locally advanced disease (stage III-IV) were treated with concurrent chemoradiation. Elderly patients beyond 70 years of age were treated with conventional fractionation. Bio-radiation (accelerated radiotherapy + cetuximab) was reserved for younger patients deemed unfit for chemotherapy or for elderly patients considered in good general condition with locally advanced disease. In general, patients were treated according the Dutch guidelines for head and neck cancer patients.

Primary endpoint

The primary endpoint was identical as defined in the study in which the NTCP-model was developed, i.e. moderate-to-severe xerostomia at 6 months after completion of radiotherapy (XER_{m6}) as assessed by the EORTC QLQ-H&N35 questionnaire. Secondary endpoints were the mean questionnaire scores for xerostomia at 6 months and at subsequent time points up to 5 years after completion of treatment. For this purpose, the 4-point response format of the questionnaire was converted into a 0 to 100 continuous scale according to the guidelines of the EORTC, in which higher scores represent more complaints.

Original NTCP-model

The original model consisted of 2 prognostics factors including the D_{mean-PARC} and XER_{baseline} [Beetz 2012c]. The relationship between these two prognostic factors and XER_{m6} was described by the following regression formula:

$$\text{NTCP XER}_{m6} = (1 + e^{-LP})^{-1},$$

$$\text{where, } LP = 1.443 + (0.047 * D_{\text{mean-PARC}}) + 0.720 * \text{minor XER}_{\text{baseline}}.$$

In the development set, the c-statistic of this model was 0.68 (95% CI: 0.60-0.77) and calibration was good (Hosmer-Lemeshow test: χ^2 4.24; p=0.84).

Statistical analysis

In the development cohort, only complete cases were included, which was not the case in the validation cohort. To account for missing values of XER_{baseline} and XER_{m6} in the validation set, multiple imputation was performed. Multiple imputation refers to the process of replacing missing data with substitute values and consists of three steps: 1) Fill in missing data of the incomplete data set 10 times; 2) Analysis in each of the 10 datasets, and finally: 3) Pooling of 10 analyses into one combined analysis. The imputation model included the outcome, both predictors, and additional parameters initially considered for model development or parameters potentially related to other parameter in the imputation model, including age,

gender, primary tumour site (nasopharynx vs. oropharynx vs. hypopharynx vs. larynx vs. oral cavity), target volume (local/unilateral vs. bilateral), N-stage, T-stage, $XER_{baseline}$, XER_{M6} , treatment modality (conventional RT vs. accelerated RT vs. chemoradiation vs. bioradiation), D_{mean} ipsilateral and contralateral parotid glands, D_{mean} oral cavity, D_{mean} ipsilateral and contralateral submandibular gland, D_{mean} base of tongue, D_{mean} cricopharyngeal muscle, esophageal inlet muscle, superior, middle and inferior pharyngeal constrictor muscles, D_{mean} thyroid, D_{mean} glottic area and D_{mean} supraglottic area.

First, the development and validation cohorts were compared for the outcome and predictor values using descriptive statistics. Then, external validation was performed by applying the original model to the individuals in the validation cohort. Model performance was tested in terms of discrimination and calibration. Discrimination refers to the ability of the model to distinguish between patients with and without the outcome, and is quantified with the c-statistic. Model calibration refers to the agreement between predicted risks and observed proportions, and was evaluated with the Hosmer–Lemeshow test, and by assessing the calibration intercept and slope, and calibration plots. To account for multiple imputation, model performance was assessed in each imputed dataset separately. Afterwards, the c-statistic, calibration intercept and slope, and the Hosmer–Lemeshow test statistic were pooled over imputed datasets using Rubin's rules [Rubin 1987].⁷ For the calibration plot, the first imputed dataset was used.

A closed testing procedure was then performed to test the need for model updating, either by recalibration-in-the-large (re-estimation of model intercept), recalibration (re-estimation of intercept and slope) or model revision (re-estimation of all coefficients) [Vergouwe 2016].⁸ To account for multiple imputation, the closed testing procedure was applied to each imputed dataset. To decide on the need for updating of the original model we used the majority method; i.e. the decision to update the model was based on the scenario that was most often indicated by the closed testing procedure [Vergouwe 2010].⁹

Depending on the results of the closed testing procedure the original model was updated or, alternatively revised in the combined cohort. Note that the latter is not part of the closed testing procedure as the closed testing procedure assumes the development data is not available to those performing the validation study.

When revising the model, the original predictors were retained but their coefficients were re-estimated depending on the results of the closed testing procedure and no other new predictors were selected. However, we allowed for the possibility of adjusting these variables, e.g. through transformation of continuous variables or changing or adding categories of categorical variables if appropriate. We tested the possibility of a non-linear association between $D_{mean-PARC}$ and the outcome XER_{M6} using multifractional polynomials.

To account for potential heterogeneity across the development and validation cohorts, a dummy variable for cohort was added to a no intercept model to allow for a stratified intercept per cohort (baseline risk) to assess heterogeneity in terms of baseline risk. To assess heterogeneity in predictor effects, an interaction term between the predictors and the dummy variable was added to the model. Model fit improvement was tested using ANOVA when using a stratified intercept instead of an overall intercept, or when interaction terms were added.

To account for potential optimism of the derived predictor effects when revising the model, a Ridge regression was applied using a penalty parameter λ derived from using a 10-fold cross-validation. Internal validity was assessed using bootstrapping techniques in which model performance was assessed in 100 bootstrap samples that were drawn with

replacement. Again, all of these steps were performed within each imputed dataset separately after which decisions (e.g. non-linearity) were made based on the majority method and results were pooled using Rubin's rules.

To investigate the relevance of xerostomia at 6 months for xerostomia at subsequent time points, a general linear model analysis with repeated measures was performed.

The statistical analysis was performed by the Julius Center in Utrecht.

Results

Patient characteristics

Patient characteristics are listed in **Table 1**. The development cohort consisted of the 161 patients already included in the publication of Beetz et al. [Beetz 2012c] (**Table 1, column A**). Information on the predictors nor the outcome was missing in the development cohort.

Table 1 Baseline characteristics of the different patient cohorts.

Variables		COLUMN A		COLUMN B		COLUMN C		COLUMN D	
		Development set (n=161)		Validation cohort (n=438)		Cohort with moderate-to-severe xerostomia at baseline (70)		Combined cohort (n=669)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Age	18-65 years	113	70%	259	59%	41	59%	413	62%
	> 65 years	48	30%	179	41%	29	41%	256	38%
Gender	Male	114	71%	334	76%	38	54%	486	73%
	Female	47	29%	104	24%	32	46%	183	27%
Target volume	Local or unilateral	22	14%	90	21%	11	16%	119	18%
	Bilateral	139	86%	348	79%	59	84%	550	82%
Tumour site	Oral cavity	8	5%	28	6%	6	9%	42	6%
	Oropharynx	59	37%	167	38%	27	39%	253	38%
	Nasopharynx	7	4%	15	3%	5	7%	27	4%
	Hypopharynx	20	12%	54	12%	7	10%	81	12%
	Larynx	60	37%	174	40%	24	34%	259	39%
	Paranasal sinus / nasal cavity	2	1%	0	0%	0	0%	2	0%
	Ear	2	1%	0	0%	0	0%	2	0%
Treatment modality	Miscellaneous	3	2%	0	0%	0	0%	3	0%
	Conventional radiotherapy	25	16%	124	28%	24	34%	174	26%
	Accelerated radiotherapy	63	39%	126	29%	17	24%	206	31%
	Chemoradiation	65	40%	169	39%	24	34%	256	39%
N-stage	Bioradiation	7	4%	19	4%	5	7%	31	5%
	N0	59	37%	184	42%	31	44%	277	41%
T-stage	N-plus	102	63%	254	58%	39	56%	392	59%
	T0-T2	69	43%	211	48%	26	37%	306	46%
Baseline xerostomia	T3-T4	92	57%	227	52%	44	63%	363	54%
	None	112	70%	302	69%	0	0%	414	62%
Xerostomia at 6 months (primary endpoint)	A bit	49	30%	137	31%	0	0%	186	28%
	Moderate-to-severe	0	0%	0	0%	70	100%	70	10%
Xerostomia at 6 months (primary endpoint)	None-to-a bit	78	48%	238	54%	15	21%	331	49%
	Moderate-to-severe	83	52%	200	46%	55	79%	338	51%

The validation cohort consisted of 508 patients. Before imputation, information on baseline xerostomia was missing in 20 patients, while information on xerostomia 6 months after treatment was missing in 120 patients because of death, lost to follow up or due to administrative failure. After imputing these missing data, seventy patients with moderate-to-severe xerostomia at baseline were excluded because the original model was not applicable to these patients. This left 438 patients for analysis in the validation cohort (Table 1, column B).

External validation

In the imputed validation set, 200 out of 438 patients (45.7%; 95%-CI: 42.0%-49.2%) developed XER_{m6}, which was somewhat lower than observed in the development set, in which 83 patients (51.6%; 95%-CI: 45.6%-57.5%) developed XER_{m6} (p=0.201).

The median D_{mean-PARC} in the validation cohort was 24.2 Gy (Interquartile range (IQR) 15.3-30.7 Gy) and was significantly lower than that in the development cohort (25.6 Gy; IQR 18.8-35.4 Gy; p<0.001). The distributions of D_{mean-PARC} between the validation and development cohort were comparable. In the development cohort, 49 patients (30.4%) reported 'a bit' xerostomia at baseline compared to 131 of the evaluable patients (31.1%) in the validation cohort (p=0.874) (Table 1).

The results of the external validation procedure are depicted in Table 2. The calibration plots are shown in Figure 1. Model performance did not improve after recalibration of the intercept only, recalibration of the slope and intercept and model revision. Because of the difference in outcome incidence between both cohort, the closed testing procedure indicated that the intercept of the original model needed updating in 8 out of 10 imputed datasets before the model can be used in the validation cohort.

Table 2: Model performance for the different scenarios

Model	Validation cohort (n=438)					Validation and development cohort (n=599)		Final model in combined cohort (n=669)
	Original model	Recalibrated intercept	Recalibrated intercept and slope	Refit	Refit log *	Refit	Refit log *	
Model parameters								
Intercept	-1.443	-1.482	-1.683	-1.737	-2.553	-1.671	-2.669	-1.507
D _{mean} contralateral parotid gland	0.047	0.047	0.054	0.060	-	0.057	-	0.052
Log (D _{mean} contralateral parotid gland)	-	-	-	-	0.780	-	0.807	-
Baseline xerostomia (a bit vs. none)	0.720	0.720	0.820	0.561	0.558	0.596	0.619	0.525
Baseline xerostomia (moderate-to-severe vs. none)	-	-	-	-	-	-	-	1.482
Model performance								
C-statistic	0.696	0.696	0.696	0.696	0.700	0.693	0.696	0.720
Expected NTCP	46.4%	45.6%	45.6%	45.6%	45.6%	45.6%	47.2%	50.5%
Observed NTCP	45.6%	45.6%	45.6%	45.6%	45.6%	47.2%	47.2%	50.5%
Hosmer-Lemeshow test	0.003	0.003	0.002	0.006	0.701	0.009	0.653	0.930
Intercept	-0.021	0.024	0.000	0.000	0.000	0.000	-0.015	-0.001 **
Slope	1.152	1.152	1.000	0.999	0.999	1.000	0.999	1.11 ***

* Refit log refers to refitting the model with log transformation of D_{mean}

** Pooled results from 10 imputed datasets

*** Obtained using bootstrapping techniques

Although the original model performed well in the validation cohort in terms of discrimination, the observed rate of XER_{m6} differed significantly from the expected rate based on the original NTCP-formula as indicated by the Hosmer-Lemeshow test ($p=0.009$) (**Table 2**). Additional analysis using multifractional polynomials showed a non-linear relationship between $D_{mean-PARC}$ and XER_{m6} and that a natural log-transformation of $D_{mean-PARC}$ resulted in a significant improvement of model calibration (HL-test: $p=0.436$). Eventually, it was decided not to use the natural log-transformed model, based on two arguments. First, using a log-transformed dose parameter means that a small change in the low dose area has a large influence on the predicted complication risk. Consequently, the threshold for proton therapy will become substantially lower in comparison to using a regular linear transformation. Second, individuals who are planned for unilateral irradiation with the lowest risk on xerostomia will have a much higher probability to qualify for protons than those planned for bilateral irradiation with a much higher risk of xerostomia. This was considered counterintuitive and not to make sense from a clinical point of view. Therefore, the regular linear transformation was preferred.

Model revision in the combined dataset

Given the relatively small dataset on which the original model was developed and the number of missing data in the validation set, we decided to refit the model in a combined dataset. The combined cohort (**Table 1, column D**) was composed of the patients included in the development and validation cohorts, supplemented with patients that had moderate-to-severe xerostomia at baseline (**Table 1, column C**). We decided to include these patients as well to increase the clinical applicability of the model and because there was a considerable number of patients that did not end up with XER_{m6} in this group. As the main objective was to externally validate the original model, only the two prognostic factors of this original model were used and no additional candidate variables were added in the analysis.

In this combined cohort, 338 out of 669 patients (50.5%) had XER_{m6} . One hundred eighty-six (27.8%) and 70 patients (10.4%) suffered from minor xerostomia and moderate-to-severe xerostomia at baseline, respectively.

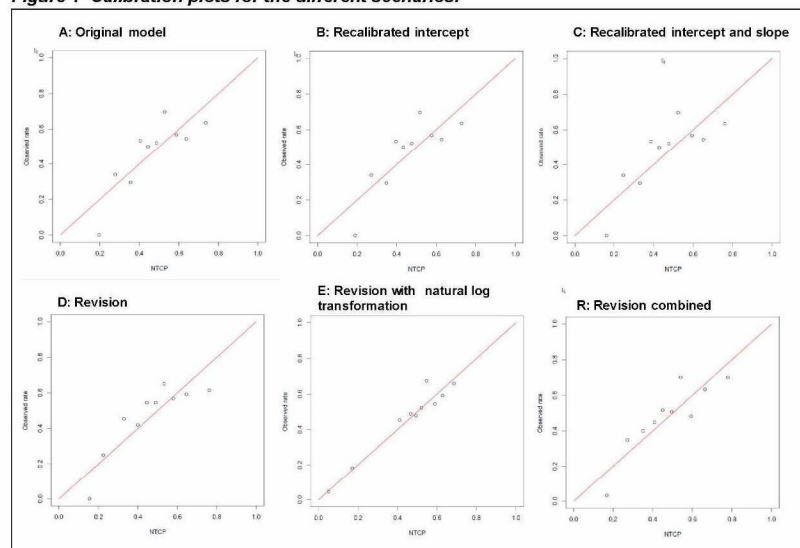
First, differences in intercept between development and validation set was assessed by adding a study indicator to the regression model. This indicated that the study indicator was not significantly associated with the outcome. An ANOVA comparing models with an overall intercept and separate intercepts per cohort also indicated a better model fit with one overall intercept ($p > 0.05$ in all 10 imputation sets).

When combining all variables and interaction terms in the model, no significant interactions between predictors and cohort were found. Again, using ANOVA analyses in which interaction terms were added separately indicated no significant interaction between cohort and $D_{mean-PARC}$ and $XER_{baseline}$ ($p > 0.05$ in all 10 imputed datasets). Therefore, both datasets could be pooled without accounting for any type of heterogeneity across populations.

Ridge regression was applied to each imputation set separately resulting in 10 models. In this analysis, the candidate variables were $D_{mean-PARC}$ and baseline xerostomia (none (reference) *versus* minor *versus* moderate-to-severe). The final model was determined by pooling the estimates over the imputation sets according to Rubin's rules. The mean penalty parameter of the pooled analysis was 0.0186. We compared the model parameters of this final model with those of a refit made on the subset of complete cases in the validation cohort ($n=319$). This comparison showed that the final model was, apart from the additional

XER_{baseline} category moderate-to-severe, not that different from the model that was found before using imputation.

Figure 1 Calibration plots for the different scenarios.



The mean predicted risk of XER_{m6} in the imputed dataset was 50.5% and corresponded well with the observed rate of 50.5%. The Hosmer-Lemeshow test had a p-value of <0.05 in 5 out of 10 imputation sets, with a pooled X-square of 14.6, corresponding to a p-value of 0.93 (8 DF). Bootstrap validation was also performed in which the model was refitted in bootstrap samples (n=100) and consecutively applied to the original combined dataset. This was done in each imputation set separately and the results were combined afterwards. This resulted in a c-statistic of 0.72 (95% CI: 0.67-0.76) with a calibration intercept of -0.001 and a calibration slope of 1.11. Based on these results, no adjustments were made to the model as the Ridge procedure already shrunk the model regression coefficients.

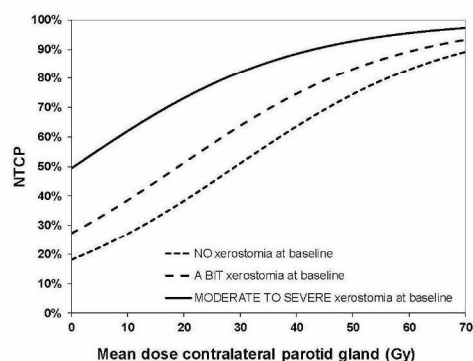
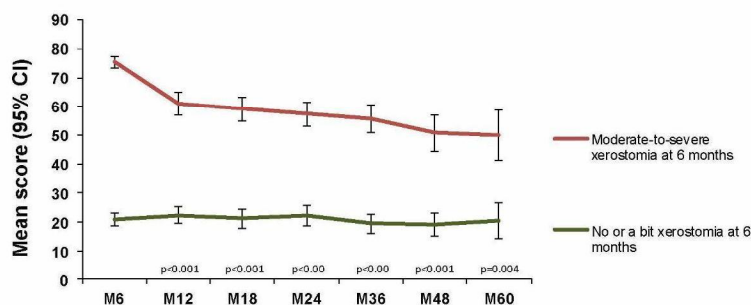
The revised model for XER_{m6} can be described by the following regression formula (Figure 2):

$$\text{NTCP XER}_{m6} = (1 + e^{-\text{LP}})^{-1},$$

where LP (Linear Predictor) = $-1.507 + (0.0052 * D_{\text{mean-PARC}}) + (0.525 * \text{minor baseline xerostomia}) + (1.482 * \text{moderate-to-severe baseline xerostomia})$

Xerostomia at 6 month in relation to xerostomia at subsequent time points

The combined set was used to determine the relation between XER_{m6} and patient-rated xerostomia at subsequent time points. Patients with XER_{m6} reported significantly more xerostomia at all subsequent time points than patients with no XER_{m6} (Figure 3), although some recovery was observed.

Figure 2: Revised NTCP-model**Figure 3: Mean score of xerostomia (scale: 0-100) at 12 to 60 months after treatment as a function of moderate-to-severe xerostomia as assessed at 6 months after radiotherapy.**

Discussion

This analysis was performed to externally validate a previously published multivariable NTCP-model for moderate-to-severe xerostomia 6 months (XER_{t6}) after definitive radiotherapy either or not combined with concurrent systemic treatment, including chemotherapy or cetuximab.

The current analysis on the imputed validation cohort showed that the original NTCP-model as reported by Beetz et al. performed reasonably well but that adjustment of the intercept as required in 8 out of 10 imputed datasets.² Although, the revised model based on the combined dataset performed better after natural log transformation of the dose variable, it was decided to use the linear transformed model. The practical consequence of using a log-transformed dose parameter would be that individuals who are planned for unilateral irradiation with the lowest risk on xerostomia would have a much higher probability to qualify for protons than those planned for bilateral irradiation, while the latter group has a much

higher risk of xerostomia. This was considered counterintuitive and not to make sense from a clinical point of view.

This XER_{m6} endpoint is relevant as several studies showed that xerostomia has a significant impact on quality of life.^{10,11} In addition, the current analysis showed that the severity of xerostomia as reported by patients is highly predictive for xerostomia at subsequent time points up to 60 months after treatment.

Patients in the development set were generally treated with the same technique (IMRT) as patients in the validation set. However, significantly lower dose levels were observed in the plans from patients treated with the validation set. These dose differences may be explained by either change in patient mix or gradual improvements in radiotherapy treatment planning. In that period, we changed from standard IMRT, mainly aiming at lower dose levels in the parotid glands, to swallowing-sparing IMRT in which dose constraints to the swallowing structures were added. Moreover, we gradually changed from IMRT to VMAT which also resulted in better sparing of relevant normal tissues, such as the parotid glands. Although all patients were treated with intensity modulating photon techniques, gradual stepwise improvements were made resulting in better dose confirmation over time.

In the development and validation cohorts, patients with moderate-to-severe xerostomia at baseline were excluded. Additional analysis showed that these patients did not all classify as responder at 6 months after completion of treatment and that the average $D_{mean-PARC}$ among responders was significantly higher than that in the non-responders. In addition, adding patients with moderate-to-severe xerostomia at baseline to the model, did not affect the regression coefficients and thus the effects of the other predictors on XER_{m6} . Therefore, these patients were added to the combined dataset, increasing model precision and offering the possibility to extend clinical application to all patients treated with definitive radiotherapy with or without systemic treatment.

Conclusion

The NTCP-model for XER_{m6} after radiotherapy was externally validated and revised in an independent cohort using the same technique in the same centre. This endpoint is relevant as it has a significant impact on patient-reported general dimensions of quality of life and strongly predicts moderate-to-severe at subsequent endpoints up to 5 years after completion of treatment. According to the levels of evidence as defined by the LPPT, the validated NTCP-model for XER_{m6} can be regarded as level 2a, i.e., non-random external validation of an NTCP-model in an independent dataset using the same technique (i.e. IMRT with photons). As such, the revised model can be used for model-based selection.

References

1. (10)(2e), Lambin P, De Ruyscher D, Widder J, Bos M, Verheij M. Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: the model-based approach. *Radiother Oncol.* 2013 Jun;107(3):267-73.
2. Beetz I, Schilstra C, van der Schaaf A, van den Heuvel ER, Doornaert P, van Luijk P, Vissink A, van der Laan BF, Leemans CR, Bijl HP, Christianen ME, Steenbakkers RJ, (10)(2e). NTCP models for patient-rated xerostomia and sticky saliva after treatment with intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: the role of dosimetric and clinical factors. *Radiother Oncol.* 2012 Oct;105(1):101-6. doi: 10.1016/j.radonc.2012.03.004.

3. Wopken K, Bijl HP, van der Schaaf A, van der Laan HP, Chouvalova O, Steenbakkers RJ, Doornaert P, (10)(2e), Oosting SF, Christianen ME, van der Laan BF, Roodenburg JL, Leemans CR, Verdonck-de Leeuw IM, (10)(2e). Development of a multivariable normal tissue complication probability (NTCP) model for tube feeding dependence after curative radiotherapy/chemo-radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2014 Oct;113(1):95-101.
4. Beetz I, Schilstra C, Burlage FR, Koken PW, Doornaert P, Bijl HP, Chouvalova O, Leemans CR, de Bock GH, Christianen ME, van der Laan BF, Vissink A, Steenbakkers RJ, (10)(2e). Development of NTCP models for head and neck cancer patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy for xerostomia and sticky saliva: the role of dosimetric and clinical factors. *Radiother Oncol*. 2012 Oct;105(1):86-93.
5. Beetz I, Schilstra C, van Luijk P, Christianen ME, Doornaert P, Bijl HP, Chouvalova O, van den Heuvel ER, Steenbakkers RJ, (10)(2e). External validation of three dimensional conformal radiotherapy based NTCP models for patient-rated xerostomia and sticky saliva among patients treated with intensity modulated radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2012 Oct;105(1):94-100.
6. Christianen ME, Schilstra C, Beetz I, Muijs CT, Chouvalova O, Burlage FR, Doornaert P, Koken PW, Leemans CR, Rinkel RN, de Bruijn MJ, de Bock GH, Roodenburg JL, van der Laan BF, (10)(2e), Verdonck-de Leeuw IM, Bijl HP, (10)(2e). Predictive modelling for swallowing dysfunction after primary (chemo)radiation: results of a prospective observational study. *Radiother Oncol*. 2012 Oct;105(1):107-14.
7. Rubin DB. Multiple imputation for non-response in surveys. New York: Wiley; 1987.
8. Vergouwe Y, Nieboer D, Oostenbrink R, Debray TP, Murray GD, Kattan MW, Koffijberg H, Moons KG, Steyerberg EW. A closed testing procedure to select an appropriate method for updating prediction models. *Stat Med*. 2016 Nov 28. doi: 10.1002/sim.7179. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27891652.
9. Vergouwe Y, Royston P, Moons KG, Altman DG. Development and validation of a prediction model with missing predictor data: a practical approach. *J Clin Epidemiol* 2010;63:205–14.
10. Jellema AP, (10)(2e), Doornaert P, Leemans CR, (10)(2e). Impact of radiation-induced xerostomia on quality of life after primary radiotherapy among patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Nov 1;69(3):751-60.
11. (10)(2e), Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Aaronson NK, (10)(2e). Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 1;26(22):3770-6.

Bijlage 2: Development and external validation of NTCP-model for salivary flow after definitive or postoperative head and neck radiotherapy

Johannes A. Langendijk, Johannes B. Reitsma, Ewoud Schuit, A. Eisbruch, C.P. Raaijmakers, Chris H.J. Terhaard

Abstract

Objective: To externally validate and refit a previously published Normal Tissue Complication Probability (NTCP) model for salivary flow in head and neck cancer patients 12 months after treatment with conventional 3D conformal radiotherapy (3D-CRT) or Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT).

Study design: The patient characteristics of the population of the prospective cohort study have been previously published by Dijkema et al. The study population was composed of 222 head and neck cancer patients treated with either definitive or postoperative radiotherapy, with or without chemotherapy, using either 3D-CRT or IMRT. The primary endpoint was defined as a stimulated parotid flow ratio of <25% of the baseline (pre-treatment) flow, grade 4 according to the RTOG/EORTC late toxicity scoring system, at 1 year after treatment (RESP_{SALFLOW}). The original dataset was provided and the dataset was split into a development cohort of 130 patients (Utrecht cohort) and a validation cohort of 92 patients (Michigan cohort). Model performance was tested in terms of discrimination and calibration in four scenarios (original, recalibration intercept, recalibration intercept and slope and model refit). A closed testing procedure was used to decide if the original model had to be adjusted. If so, adjustments were made.

Results: RESP_{SALFLOW} was observed in 90 out of 235 glands (38.3%) in the development cohort and in 61 out of 157 (38.9%) glands in the validation cohort. In the development cohort, D_{mean-PAR} was significantly associated with RESP_{SALFLOW}. The RESP_{SALFLOW} increased with risk of increasing D_{mean-PAR} with an OR of 1.117 Gy⁻¹ (95% CI: 1.083-1.152; p<0.001). The original model performed well in both the development and the validation cohort with regard to discrimination and calibration. The closed testing procedure indicated that the original model can be used in the validation cohort without modification. Based on these results and the relatively low number of events in the two cohorts separately, we combined the two datasets, which was then used to assess a final revised model. Model calibration (Hosmer-Lemeshow test: p=0.825) and discrimination (c-statistic: 0.87 (95% CI: 0.83-0.90)) of the revised model were excellent.

Conclusion: The original model performed well in this validation set. The revised model will be used for model-based selection for proton therapy.

Introduction

For the selection of patients for proton therapy, the model-based approach will be used (Langendijk 2014), a methodology designed to yield evidence to inform rational selection of patients who would most likely derive a clinically relevant benefit from proton therapy.¹ Proton therapy is only expected to improve clinical outcome, when two essential requirements are met: (1) normal tissue sparing can be obtained with protons (Δ Dose); and (2) this Δ Dose results in clinically significant lower complication risks (Δ NTCP).

To transform Δ Dose into Δ NTCP, multivariable Normal Tissue Complication Probability (NTCP) models are required. Multivariable NTCP-models are prediction models describing the relationship between dose parameters and other predictors and the risk on a given complication.

In 2010, Dijkema, *et al.* published an univariable NTCP-model for decline in parotid function defined as a stimulated parotid flow ratio of <25% of the baseline (pre-treatment) flow, grade 4 according to the RTOG/EORTC late toxicity scoring system, 1 year after definitive or postoperative radiotherapy ($RESP_{SALFLOW}$).² All patients were treated with either 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT). This analysis revealed that the mean parotid dose was significantly associated with $RESP_{SALFLOW}$. Data were fitted according to the method proposed by Lyman, Kutcher and Burman (LKB-model). However, the original paper did not report on model performance measures like discrimination and calibration.

Therefore, the objective of this study was to assess the model parameters and model performance in the development cohort using logistic regression analysis and to externally validate this model in an independent cohort.

Materials and methods

Study design

This was a retrospective analysis using data of a prospective cohort study which results have been published in a previous report.² The data for this analysis were provided by the department of Radiation Oncology of the University Medical Center Utrecht (UMCU) and the University of Michigan (UM). Patients were treated at the department of Radiation Oncology of the University Medical Center Utrecht or the University of Michigan (UM) between 1994 and 2005. For the current analysis, patients treated in the UMCU were used as development cohort while patients treated in the UM were used as validation cohort. Finally, patients included in the development and validation cohorts were merged, referred to as 'combined cohort'. This dataset was eventually used to assess the final revised NTCP-model.

Eligibility criteria

Patients were eligible for the analysis in case of the following inclusion criteria: squamous cell head and neck cancer; primary tumour site in the head and neck region; no distant metastases (M0); definitive or postoperative radiotherapy treated between 1994 and 2005, and: treated with IMRT.²

Treatment

Details on the treatment modalities have been described extensively in previous reports. In summary, all patients were treated with definitive or postoperative radiotherapy, with or without chemotherapy, using either 3DCRT or IMRT. In UM, patients were treated with IMRT

with curative intent to a total dose of 66-75 Gy, with conventional fractionation, using 1.8 to 2.0 Gy fractions, on the gross tumour volume (GTV) or at the dissection site in case of postoperative radiotherapy.²⁻⁵ In UMCU, a total dose of 50-70 Gy was used on the GTV or postoperative tumour bed, using conventional fractionation with 2.0 Gy fractions in case 3D-CRT was applied. In case of IMRT, the dose per fraction was 2.0 to 2.3 Gy to a total dose of 69-70 Gy, using conventional fractionation.^{2,6,7}

Primary endpoint

The flow rate at 1 year was converted into the percentage of the baseline flow rate. Stimulated parotid saliva was collected by Lashley cups after application of citric acid solution (2–5%) on the mobile part of the tongue. Patients were instructed not to eat or drink 60–90 min before saliva collection. To avoid the influence of diurnal variation in salivary flow, consecutive measurements were scheduled at the same time of day in each patient. Salivary flow rates were measured before treatment and at 1 year after RT.²

A complication was defined for each individual gland as a stimulated parotid flow ratio <25% of the pretreatment flow rate, grade 4 xerostomia according to the Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer Late Effects Consensus Conference (RESP_{SALFLOW}).^{8,9}

Original NTCP-model

The model as described in the original paper was a univariable model in which only the mean parotid dose ($D_{\text{mean-PAR}}$) was included. No attempts were made to develop a multivariable NTCP-model.² Model performance neither in terms of discrimination nor calibration was described.

Statistical analysis

For the current analysis, limited data were provided by the investigators, which only allowed for univariable logistic regression analysis on the effect of $D_{\text{mean-PAR}}$ on RESP_{SALFLOW}. First, the relationship between $D_{\text{mean-PAR}}$ and RESP_{SALFLOW} was analysed in the development cohort. Then, this univariable model was validated in the validation cohort. For all patients in the validation cohort, the NTCP-values were calculated using the NTCP-equation from the development cohort.

Model performance in terms of discrimination, that is the ability of the model to distinguish between patients with and without the outcome, was quantified with the c-statistic. Model calibration, that is the agreement between predicted risks and observed proportions, was evaluated with the Hosmer–Lemeshow test, and by assessing the calibration intercept and slope and plotting calibration plots. A closed testing procedure was performed to test the need for model updating, either by recalibration-in-the-large (re-estimation of model intercept), recalibration (re-estimation of intercept and slope) or model revision (re-estimation of all coefficients).¹⁰

Results

Patient characteristics

Patient characteristics are listed in the development and validation cohorts have been reported in the original paper by Dijkema, *et al* (Table 1).² The development cohort consisted of 442 parotid glands, while the validation cohort consisted of 168 parotid glands. However, in the development cohort information on either $D_{\text{mean-PAR}}$ or RESP_{SALFLOW} was

missing for 212 glands. Thus 230 parotid glands remained available for the analysis. In the validation cohort, there were 11 cases with missing data. Since the available data on other characteristics was limited it was not possible to reliably account for these missing values, e.g. using multiple imputation. Therefore, a complete case analysis was performed in which cases with missing data were removed from the analysis. Eventually, the dataset used for development of the model contained a total of 230 glands, while the validation cohort consisted of 157 glands.

Table 1: Baseline characteristics of the validation set and development set.

Variable		Development set Utrecht (n=130)		Validation set Michican (n=92)	
Age	Median	58 years		54 years	
	Range	24-99 years		20-82 years	
Gender	Male	92	71%	65	71%
	Female	38	29%	27	29%
Target volume	Local or unilateral	22	14%	74	23%
	Bilateral	139	86%	245	77%
Tumour site	Larynx	47	6%	4	4%
	Hypopharynx	2	2%	4	4%
	Oropharynx	41	31%	53	58%
	Nasopharynx	12	9%	4	4%
	Oral cavity	11	8%	8	9%
	Nasal cavity	6	5%		
	Salivary glands	1	1%	9	10%
	Unknown primary	1	1%	4	4%
Stage	Other	9	7%	6	7%
	Stage I	12	9%	2	2%
	Stage II	35	27%	12	13%
	Stage III	30	23%	26	29%
	Stage IV	36	28%	48	52%
Radiotherapy	Recurrent/unknown	17	13%	4	4%
	Definitive	85	65%	49	53%
	Postoperative	45	35%	43	47%

Model development (UMCU)

Eighty-eight out of 230 glands (38.2%) in the development cohort developed $RESP_{SALFLOW}$. The incidence of $RESP_{SALFLOW}$ significantly increased with increasing $D_{mean-PAR}$ with an OR of 1.12 (95% ci: 1.08-1.15; $p < 0.001$). Model discrimination was good with a c-statistic of 0.84 (95% ci: 0.79-0.89). In addition, model calibration was good as well (HL-test: Chi-square 5.662; $p = 0.685$, calibration intercept: 0.003, and calibration slope: 1.016).

The model for $RESP_{SALFLOW}$ can be described by the following regression formula (Figure 1):

$$NTCP\ RESP_{SALFLOW} = (1 + e^{-LP})^{-1},$$

$$\text{where } LP \text{ (Linear Predictor)} = -4.275 + (0.1103 * D_{mean})$$

Model validation

The incidence of $RESP_{SALFLOW}$ in the validation cohort was 38.9% (61 out of 157 glands) and was almost similar to that in the development cohort.

The mean parotid dose in the validation cohort was 31.9 Gy (SD: 18.9 Gy) and significantly lower as found in the development cohort, in which the average $D_{mean-PAR}$ was 34.8 Gy (SD 16.2 Gy) ($p < 0.001$). The distribution of $D_{mean-PAR}$ in the two cohorts was comparable.

The results of the model validation analysis are summarized in **Table 2**. The calibration plots are shown in **Figure 3**. As expected from the model performance, the regression coefficients were fairly consistent. In general, the model performed well regardless of the levels of adjustment of the original model. The closed testing procedure indicated that the original model can be used in the validation population without any adjustment and to maintain the coefficients of the original model.

Table 2: Model performance for the different scenarios

Model	Validation set (n=130)				Refit combined dataset (n=222) (final model)
	Original model	Recalibrated intercept	Recalibrated intercept and slope	Refit	
Model parameters					
Intercept	-4.275	-4.362	-4.600	-4.600	-4.519
Dmean parotid gland	0.110	0.110	0.117	0.117	0.113
Model performance					
C-statistic	0.90	0.90	0.90	0.90	0.87
Intercept	0.076	0.006	0.000	0.000	0.003
Slope	1.06	1.06	1.00	1.00	1.02
Expected NTCP	38.0%	38.9%	38.9%	38.9%	38.5%
Observed NTCP	38.9%	38.9%	38.9%	38.9%	38.5%
Hosmer-Lemeshow test	0.76	0.77	0.74	0.74	0.74

Model revision in the combined dataset

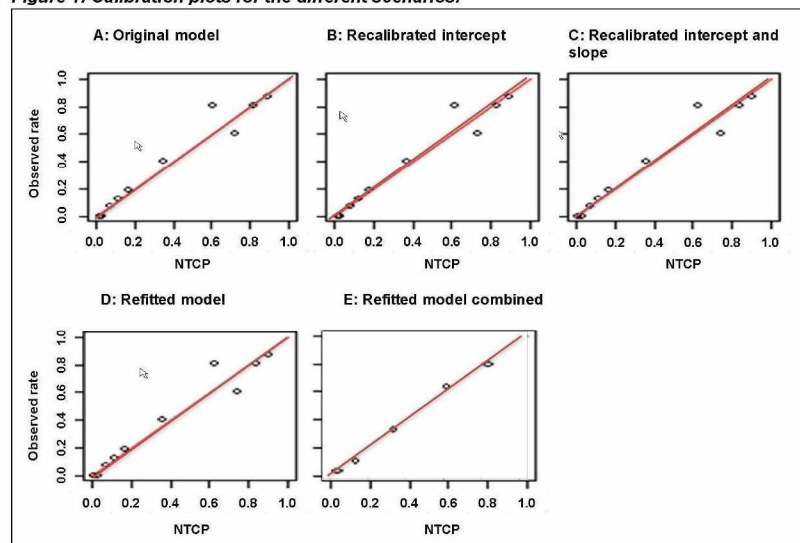
Given the relatively small dataset on which the original model was developed and the number of missing data in the development and validation cohort, the model was refit in the combined dataset. The resulting regression coefficient for $D_{mean-PAR}$ was shrunk to correct for potential optimism using a shrinkage factor that was obtained using bootstrapping techniques in which the model was developed and validated in 100 bootstrap samples that were drawn with replacement from the combined cohort. In the combined dataset, multifractional polynomial analysis showed again that the association between $D_{mean-PAR}$ and $RESP_{SALFLOW}$ was linear. Similar results were found when the non-linearity was tested in the two cohorts separately.

Differences in intercept between development and validation sets were assessed by adding a study indicator to the regression model. This analysis showed no differences between intercepts of the development and validation set, thereby indicating that a combined intercept would be sufficient. An ANOVA comparing models with an overall intercept and separate intercepts per cohort also indicated a better model fit with one overall intercept ($p = 0.8223$).

Differences in predictor-outcome associations were assessed by investigating whether adding an interaction term between $RESP_{SALFLOW}$ and the $D_{mean-PAR}$ improved model fit, however, no such interaction was found. Again, using ANOVA analyses in which interaction terms were added separately indicated no significant interaction between $RESP_{SALFLOW}$ and $D_{mean-PAR}$ ($p = 0.79$). Therefore, both datasets could be pooled without accounting for any type of heterogeneity across populations.

The mean predicted risk of $RESP_{SALFLOW}$ in the combined dataset was 38.5% (range: 1.2-96.1%) and corresponded well with the observed rate of 38.5% (Table 2). The Hosmer-Lemeshow test indicated good calibration (Chi-squared: 1.251; $p=0.741$) (Figure 1).

Figure 1: Calibration plots for the different scenarios.



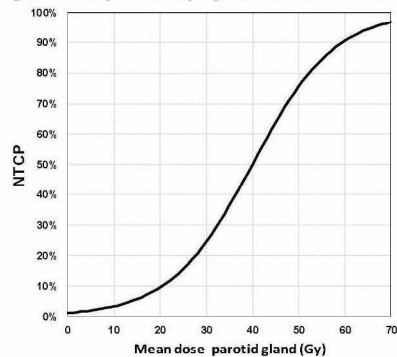
Discrimination in terms of c-statistic was 0.87 (95% CI: 0.83-0.90). Bootstrap validation was performed in which the model was refitted in bootstrap samples ($n=100$) and consecutively applied to the original combined dataset. This resulted in a c-statistic of 0.87 (95% CI: 0.83-0.90) with a calibration intercept of 0.01 and a calibration slope of 1.01. Based on these results, no further adjustments were deemed necessary.

The final refitted model for $RESP_{SALFLOW}$ can be described by the following regression formula (Figure 2):

$$\text{NTCP}_{\text{RESP}_{\text{SALFLOW}}} = (1 + e^{-\text{LP}})^{-1},$$

$$\text{where LP (Linear Predictor)} = -4.519 + (0.113 * D_{\text{mean-PAR}})$$

Figure 2: Graphical display of the final NTCP-model.



Discussion

This analysis was performed to determine the model parameters and model performance of a previously published NTCP-model for $\text{RESP}_{\text{SALFLOW}}$ in a development set and to externally validate this model in an independent dataset. As opposed to the model for patient-rated moderate-to-severe xerostomia, which was only investigated among those treated with definitive radiotherapy, the current model can be used both in the primary as well as in the postoperative setting.

A number of authors reported on the relationship between the mean parotid dose and salivary flow.^{2,3,11-13} These results are consistent with regard the importance of the mean dose to predict salivary dysfunction. The model of Dijkema, et al. was selected for this analysis as the number of patients was relatively high compared to that used in other studies, and because data from two centres were used allowing for external validation in an independent cohort.

The current analysis showed that the univariable model NTCP-model as reported by Dijkema *et al.* showed excellent performance in the development as well as in the validation cohort.² The closed testing procedure indicated that no modifications were needed when the original model was tested in the validation cohort.

It should be noted that in the current analysis, the dose parameter and/or the outcome was missing for 218 glands. Therefore, it makes sense to perform multiple imputations to account for these missing data. However, the investigators only provided us with information on parotid dose and outcome, while imputation requires information on other parameters as well. Moreover, multivariable analysis was not possible.

According to the levels of evidence as defined by the LPPT, the validated NTCP-model for XER_{m6} can be regarded as level 1b, i.e., external validation of an NTCP-model in an independent dataset using the same technique (i.e. IMRT with photons) but in a different centre.

Based on these results, the model as assessed in the combined dataset is included in the *National Indication Protocol for Proton Therapy*. Consequently, proton therapy centres

should prospectively determine the mean dose to the parotid glands as well as salivary flow measurements according to current standards in order to externally validate the presented NTCP-model among patients treated with proton therapy.

Conclusion

The model parameters and model performance of the NTCP-model for RTOG/EORTC grade 4 salivary dysfunction at 12 months after radiotherapy was validated in an independent cohort using the same technique in another centre (Level 1b). As such, the original model can be used for model-based selection.

References

1. (10)(2e) , Lambin P, De Ruyscher D, Widder J, Bos M, Verheij M. Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: the model-based approach. *Radiother Oncol*. 2013 Jun;107(3):267-73.
2. Dijkema T, Raaijmakers CP, Ten Haken RK, Roesink JM, Braam PM, Houweling AC, Moerland MA, Eisbruch A, Terhaard CH. Parotid gland function after radiotherapy: the combined michigan and utrecht experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Oct 1;78(2):449-53.
3. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Oct 1;45(3):577-87.
4. Feng FY, Kim HM, Lyden TH, Haxer MJ, Feng M, Worden FP, Chepeha DB, Eisbruch A. Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: early dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Aug 1;68(5):1289-98.
5. Vineberg KA, Eisbruch A, Coselmon MM, McShan DL, Kessler ML, Fraass BA. Is uniform target dose possible in IMRT plans in the head and neck? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Apr 1;52(5):1159-72.
6. Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ, Hordijk GJ, Terhaard CH. Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Nov 15;51(4):938-46.
7. Braam PM, Terhaard CH, Roesink JM, Raaijmakers CP. Intensity-modulated radiotherapy significantly reduces xerostomia compared with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Nov 15;66(4):975-80.
8. LENT SOMA scales for all anatomic sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1049-91.
9. LENT SOMA tables. *Radiother Oncol*. 1995 Apr;35(1):17-60. PubMed PMID: 7569012.
10. Vergouwe Y, Nieboer D, Oostenbrink R, Debray TP, Murray GD, Kattan MW, Koffijberg H, Moons KG, Steyerberg EW. A closed testing procedure to select an appropriate method for updating prediction models. *Stat Med*. 2016 Nov 28.
11. Moiseenko V, Wu J, Hovan A, Saleh Z, Apte A, Deasy JO, Harrow S, Rabuka C, Muggli A, Thompson A. Treatment planning constraints to avoid xerostomia in head-

and-neck radiotherapy: an independent test of QUANTEC criteria using a prospectively collected dataset. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Mar 1;82(3):1108-14.

12. Dijkema T, Terhaard CH, Roesink JM, Braam PM, van Gils CH, Moerland MA, Raaijmakers CP. Large cohort dose-volume response analysis of parotid gland function after radiotherapy: intensity-modulated versus conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Nov 15;72(4):1101-9.
13. Houweling AC, Philippens ME, Dijkema T, Roesink JM, Terhaard CH, Schilstra C, Ten Haken RK, Eisbruch A, Raaijmakers CP. A comparison of dose-response models for the parotid gland in a large group of head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 15;76(4):1259-65.

Bijlage 3 External validation of an NTCP-model for grade II-IV dysphagia after head and neck radiotherapy

Johannes A. Langendijk¹, Henk P. Bijl¹, Roel J.H.M. Steenbakkers¹, Johanna G.M. Vemer-van den Hoek¹, Aagje G. Bouma¹, Johannes B. Reitsma², Arjen van der Schaaf¹, Ewoud Schuit².

³. Department of Radiation Oncology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

⁴. Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands.

Abstract

Objective: To externally validate a previously published multivariable Normal Tissue Complication Probability (NTCP) model for dysphagia grade II-IV in head and neck cancer patients 6 months after treatment (DYSPH_{M6}) with Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) or Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT).

Study design: For this validation study, we used a prospective cohort study composed of 354 subsequent head and neck cancer patients treated with definitive radiotherapy, chemoradiation or bioradiation (validation cohort). All patients were treated with swallowing sparing SW-IMRT, in which the superior PCM and supraglottic larynx were spared as much as possible. The primary endpoint was DYSPH_{M6}. Predictors in the original model included the mean dose to the superior pharyngeal constrictor muscle (superior PCM) and the mean dose to the supraglottic larynx. Model performance was assessed in terms of discrimination and calibration for four scenarios with increasing levels of model adjustment to the validation population (original, intercept recalibration, intercept plus slope recalibration, and model revision). A closed testing procedure was used to decide if the original model had to be updated. A combined cohort of 813 patients, consisting of the development and validation cohort and an additional cohort of 106 patients treated with IMRT, was used for model extension.

Results: In the validation cohort, the closed testing procedure indicated 'model revision'. Revising the model produced regression coefficients that were substantially different from those in the original model. The revised model indicated that the effect of the mean dose to the superior PCM increased, while the effect of the supraglottic larynx decreased to almost zero, indicating that this dose parameter had no predictive value for the risk of DYSPH_{M6} in the validation cohort. In addition, the remaining model with only the superior PCM was extended in the combined cohort with two other predictors that were significantly associated with DYSPH_{M6}, including baseline dysphagia and the mean oral cavity dose.

Conclusion: Model performance of the original NTCP-model for DYSPH_{M6} in the validation cohort treated with SW-IMRT was good. However, model revision resulted in a drop for the mean dose to the supraglottic larynx to almost zero. After model extension in a combined cohort, the final model consisted of 3 predictors, including the baseline dysphagia and the mean dose to the oral cavity and superior PCM.

Introduction

For the selection of patients for proton therapy, the model-based approach will be used, a methodology designed to yield evidence to inform rational selection of patients who would most likely derive a clinically relevant benefit from proton therapy.¹ Proton therapy is only expected to improve clinical outcome, when two essential requirements are met: (1) normal tissue sparing can be obtained with protons (Δ Dose); and (2) this Δ Dose results in clinically significant lower complication risks (Δ NTCP).

To transform Δ Dose into Δ NTCP, multivariable Normal Tissue Complication Probability (NTCP) models are required. Multivariable NTCP-models are prediction models describing the relationship between dose parameters and other predictors and the risk on a given complication.

In 2012, Christianen, *et al.* published a multivariable NTCP-model for grade II-IV dysphagia at 6 months (DYSPH_{M6}) after definitive radiotherapy either or not combined with concurrent chemotherapy or cetuximab.² All patients were treated with either 3D-CRT or IMRT without using any constraints for the swallowing organs-at-risk (SWOAR's). The multivariable NTCP-model consisted of two prognostic factors, including the mean dose to the superior pharyngeal constrictor muscle (superior PCM) and the mean dose to the supraglottic larynx. In 2016, Christianen, *et al.* reported on a subsequent patient cohort treated with swallowing-sparing IMRT in which the mean dose to superior PCM and supraglottic larynx was limited as much as possible.³ That study showed that the risk of DYSPH_{M6} was indeed decreased when the dose to these two SWOAR's was reduced as compared to standard IMRT, the observed rate of DYSPH_{M6} corresponded well with the average NTCP for the population treated with SW-IMRT, but was significantly lower as compared to the average NTCP of the back-up standard IMRT plans. However, in that study, no formal external validation of the NTCP-model for DYSPH_{M6} was performed.

Therefore, the objective of this study was to externally validate this multivariable NTCP-model for DYSPH_{M6} in an independent subsequent cohort and to revise the model if necessary.

Materials and methods

Study design

This is a retrospective analysis of prospectively collected data. Patients were treated at the department of Radiation Oncology of the University Medical Center Groningen (UMCG) from January 2011 to December 2016. All patients were consecutively included in a data registration program with prospective assessment of patient, treatment and tumour characteristics, as well as physician-rated acute and late toxicity and patient-reported outcome measures (PROM's) by means of the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-H&N35 and. PROM's were assessed at baseline, weekly during treatment and at 6 weeks and 6, 12, 18, 24, 36, 48 and 60 months after completion of treatment. The prospective registration program used in this validation cohort was similar as used in the development set.² The accrual rate of this program is 95% and the compliance rates at different time points are around 85%. Given that the UMCG is one of the eight certified head and neck cancer centres in the Netherlands, the high accrual rate and high compliance, the data from this registry can be considered representative for head and neck cancer patients in the Netherlands.

Eligibility criteria

For this study, two different cohorts were used.

The original data of the 353 patients included in the development set as published by Christianen, *et al.* were available and is referred to as the 'development cohort'.²

Patients were eligible for external validation in case of the following inclusion criteria: squamous cell head and neck cancer; primary tumour site in oral cavity, nasopharynx, oropharynx, hypopharynx or larynx; stage I-IV but no distant metastases (M0); definitive radiotherapy either or not with concomitant chemotherapy or cetuximab; treated between January 2011 and December 2016; not included in previous analysis for model development and no previous head and neck cancer treatment.² Patients in the validation cohort were all treated with swallowing-sparing IMRT based on the multivariable NTCP-model for grade ≥ 2 dysphagia as published by Christianen, *et al.* and the dose to the superior PCM and the supraglottic area was limited as much as possible.^{2,3} This cohort was now used for external validation of the model for DYSPH_{M6} and referred to as 'validation cohort'. Patients treated with palliative intent were excluded.

Treatment

Details on the treatment modalities have been described extensively in previous reports.²⁻⁶ In summary, patients were treated with curative intent to a total dose of 70 Gy in 6 or 7 weeks, using 2 Gy fractions, 5 or 6 times per week on the primary tumour and pathological lymph nodes and with 1.55 Gy per fraction to a total dose of 54.25 Gy on the elective nodal areas. All patients were treated with IMRT or VMAT. In general, patients below 70 years of age received accelerated radiotherapy in case of stage I-II disease, while those with locally advanced disease (stage III-IV) were treated with concurrent chemoradiation. Elderly patients beyond 70 years of age were treated with conventional fractionation. Bio-radiation (accelerated radiotherapy + cetuximab) was reserved for younger patients deemed unfit for chemotherapy or for elderly patients considered in good general condition with locally advanced disease. In general, patients were treated according to the Dutch guidelines for head and neck cancer patients.

Primary endpoint

The primary endpoint was identical as defined in the study in which the NTCP-model was developed, i.e. grade II-IV dysphagia at 6 months after completion of radiotherapy (DYSPH_{M6}) as assessed by health care providers.

Original NTCP-model

The original model consisted of 2 prognostic factors and the relationship between these factors and DYSPH_{M6} was described by the following regression formula:

$$\text{NTCP TUBE}_{\text{M6}} = (1 + e^{-\text{LP}})^{-1},$$

$$\text{where, LP} = -6.089 +$$

$$(\text{mean dose PCM superior} * 0.057) +$$

$$(\text{mean dose supraglottic larynx} * 0.037).^2$$

In the development set, the c-statistic of this model after internal validation was 0.80 (95% CI: 0.75-0.85) and calibration was good (Hosmer-Lemeshow test: $X^2 = 8.361$; DF=8; $p=0.40$).

Statistical analysis

The statistical analysis was performed by the Julius Center (ES) in Utrecht.

External validation

In the development and the validation cohort, only complete cases were included. First, the development and validation cohorts were compared for the outcome and predictor values using descriptive statistics. Then, external validation was performed by applying the original model to the individuals in the validation cohort. Model performance was tested in terms of discrimination and ^{calibration}. Discrimination refers to the ability of the model to distinguish between patients with and without the outcome, and is quantified with the c-statistic. Model calibration refers to the agreement between predicted risks and observed proportions, and was evaluated with the Hosmer-Lemeshow test, and by assessing the calibration intercept and slope, and calibration plots.

A closed testing procedure was then performed to test the need for model updating, either by recalibration-in-the-large (re-estimation of model intercept), recalibration (re-estimation of intercept and slope) or model revision (re-estimation of all coefficients).⁷

Model extension and re-development

In addition to the external validation, the NTCP-model was extended in a combined cohort, consisting of the development cohort, the validation cohort and an additional cohort, treated with standard IMRT, not included in any of the previous analyses.

To account for missing values in the combined set, multiple imputation was performed. Multiple imputation refers to the process of replacing missing data with substitute values and consists of three steps: 1) Fill in missing data of the incomplete data set 10 times; 2) Analysis of each of the 10 datasets, and finally: 3) Pooling of 10 analysis into one combined analysis. The imputation model included the outcome variable DYSP_{HM6} and all candidate predictors mentioned below.

To account for potential heterogeneity across the development, validation and additional cohorts in terms of baseline risk and predictor effects, a dummy variable for cohort was added to a no intercept model to allow for a stratified intercept per cohort (baseline risk) and an interaction term between the predictors and the cohort variable was added to the model to assess heterogeneity in predictor effects. Model fit improvement was tested using ANOVA when using a stratified intercept instead of an overall intercept, or when interaction terms were added.

We tested the possibility of a non-linear association between the dose parameters and the outcome DYSP_{HM6} using multiple fractional polynomials.

For model redevelopment, the following candidate variables were included: the two predictors of the original model (mean dose to the superior PCM and supraglottic larynx), baseline dysphagia (Grade 0-1 vs. Grade 2-4), age, gender (male vs. female), T-stage (T0-T2 vs. T3-T4), N-stage (N0 vs. N-plus), target (local or unilateral vs. bilateral), tumour location (nasopharynx vs. oropharynx vs. oral cavity vs. hypopharynx vs. larynx), modality (conventional RT vs. accelerated RT vs. chemoradiation vs. bioradiation), weight loss prior to treatment (no weight loss vs. 1-10% vs. >10%) and the mean dose to the middle and inferior PCM, the ipsilateral and contralateral parotid and submandibular glands, the cricopharyngeal muscle, the oesophageal inlet muscle and the oral cavity.

For model extension, a logistic regression analysis was performed with forward selection based on Bayes Information Criterion (BIC) to select new predictors in addition to the original predictors.

To account for potential optimism of the derived predictor effects Ridge regression was applied to the model resulting from the forward stepwise selection procedure, using a penalty parameter λ derived from using a 10-fold cross-validation. This method is similar to LASSO with the difference that Ridge does not shrink non-informative variables to zero. Since we would like to retain all variables of the newly fit model, Ridge was considered a better option. An additional advantage is that Ridge regression will immediately shrink the coefficients in the model to correct for optimism. Internal validity was assessed using bootstrapping techniques in which model performance was assessed in 100 bootstrap samples that were drawn with replacement.

To account for multiple imputation, all these steps were performed within each imputed dataset separately after which decisions (e.g. non-linearity) were made based on the majority method and results were pooled using Rubin's rules.⁸ Additionally, model performance was assessed in each imputed dataset separately; the c-statistic, calibration intercept and slope, and the Hosmer-Lemeshow test statistic were pooled over imputed datasets using Rubin's rules, and for the calibration plot, the first imputed dataset was used.⁷

Table 1: Patient characteristics in the different cohorts

Variable		Column A		Column B		Column C		Column D	
		Development set (n=353)		Validation set (IMRT) (n=354)		(SW) Additional cohort (standard-IMRT) (n=106)		Combined cohort (n=813)	
Gender	Male	258	73,1%	254	71,8%	75	70,8%	587	72,2%
	Female	95	26,9%	100	28,2%	31	29,2%	226	27,8%
Age	18-65 years	221	62,6%	216	61,0%	67	63,2%	504	62,0%
	> 65 years	132	37,4%	138	39,0%	39	36,8%	309	38,0%
Target volume	Local or unilateral	112	23,3%	69	18,7%	23	21,7%	204	25,1%
	Bilateral	241	76,7%	285	81,3%	83	78,3%	609	74,9%
Tumour site	Oral cavity	17	4,8%	23	8,5%	7	6,6%	47	5,8%
	Oropharynx	93	28,3%	147	41,5%	30	28,3%	270	33,2%
	Nasopharynx	14	4,0%	11	3,1%	11	10,4%	36	4,4%
	Hypopharynx	18	5,1%	36	10,2%	16	15,1%	70	8,6%
	Larynx	163	46,2%	137	38,7%	42	39,6%	342	42,1%
	Miscellaneous	48	13,6%	0	0,0%	0	0,0%	48	5,9%
Treatment modality	Conventional radiotherapy	98	27,8%	96	27,1%	15	14,2%	209	25,7%
	Accelerated radiotherapy	181	51,3%	99	28,0%	44	41,5%	324	39,9%
	Chemoradiation	67	19,0%	144	40,7%	39	36,8%	250	30,8%
	Bioradiation	7	2,0%	15	4,2%	8	7,5%	30	3,7%
N-stage	N0	200	58,7%	154	43,5%	44	41,5%	398	49,0%
	N-plus	153	43,3%	200	56,5%	62	58,5%	415	51,0%
T-stage	T0-T2	231	65,4%	171	48,2%	49	46,2%	451	55,5%
	T3-T4	122	34,6%	183	51,7%	57	53,8%	362	44,5%
Baseline dysphagia	Grade 0-1	312	88,4%	285	80,5%	73	68,9%	670	82,4%
	Grade 2-4	41	11,6%	69	19,5%	33	31,1%	143	17,6%
Dysphagia at 6 months	Grade 0-1	261	73,9%	245	69,2%	65	61,3%	571	70,2%
	Grade 2-4	92	26,1%	109	30,8%	41	38,7%	242	29,8%

Results

Patient characteristics

Patient characteristics are listed in **Table 1**. The development cohort consisted of the 353 cases included in the original publication of Christianen, *et al* (**Table 1, column A**).² The

validation cohort consisted of 354 patients, treated with SW-IMRT (**Table 1, column B**). As information on the predictors and the outcome of the original model was available in both cohorts, there was no need for imputation of missing values.

External validation

In the validation cohort, 92 out of 353 patients (26.1%; 95%-CI: 22.3-29.8%) developed DYSPH_{M6}, compared to 109 out of 354 patients (30.8%; 95%-CI: 26.9-34.7%) in the development cohort ($p=0.163$).

The distribution of the mean dose to the supraglottic larynx ($p<0.001$) in the validation cohort was significantly lower in the validation cohort than in the development cohort, while the distribution of the mean dose to the superior PCM ($p=0.098$) between the two cohorts was comparable.

Table 2: Model parameters and performance for different scenarios

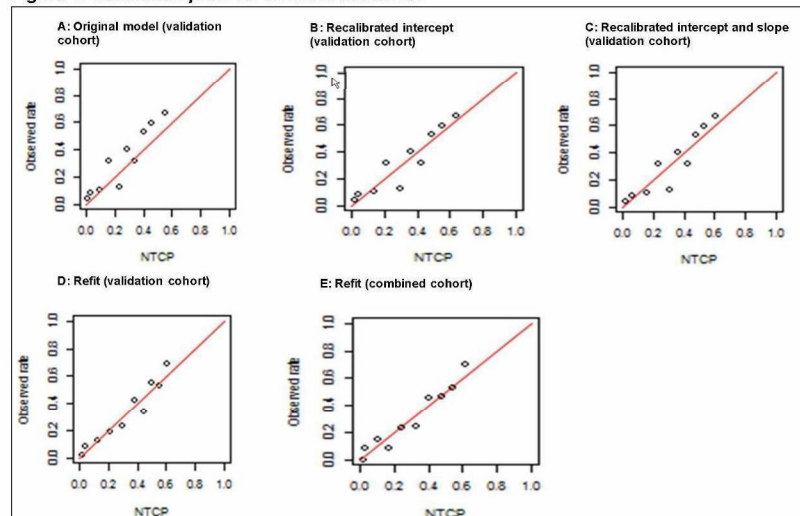
Model	Validation cohort (n=354)				Model redevelopment (n=813)
	Original model	Recalibrate intercept	Recalibrate intercept and slope	Refit	
Model parameters					
Intercept	-6,089	-5,727	-4,556	-3,714	-3,303
Overall slope *	-	-	0,772	-	-
Dmean superior PCM	0,057	0,057	0,044	0,061	0,024
Dmean supraglottic area	0,037	0,037	0,028	-0,003	-
Dmean oral cavity	-	-	-	-	0,024
Baseline dysphagia (grade 2-3 versus grade 0-1)	-	-	-	-	0,967
Model performance					
C-statistic	0,74	0,74	0,74	0,77	0,81
Expected NTCP	24,7%	30,8%	30,8%	30,8%	29,8%
Observed NTCP	30,8%	30,8%	30,8%	30,8%	29,8%
Hosmer-Lemeshow test	p<0.001	p=0.019	p=0.118	p=0.368	p=0.042
Intercept	0,146	-0,134	0,000	0,000	0,120
Slope	0,772	0,772	1,000	1,000	1,200

* To be multiplied with the coefficients of the original model to determine the new coefficients

The two cohorts differed significantly regarding the primary tumour site ($P<0.001$), T-stage ($p<0.001$), N-stage ($p<0.001$), target volume ($p<0.001$), treatment modality ($p<0.001$) and baseline dysphagia ($p=0.003$). Patients in the validation cohort had more oropharyngeal cancers, more advanced T- and N-stages and were treated more frequently with bilateral concurrent chemoradiation and less with accelerated fractionation (**Table 1**). In addition, more patients already suffered from dysphagia at baseline in the validation cohort.

The results of the external validation procedure are depicted in **Table 2**. The calibration plots are shown in **Figure 1**. The closed testing procedure indicated 'model revision', meaning that model refit in the validation population is advised. Revising the model produced regression coefficients that were substantially different from those in the original model (**Table 2**). The revised model indicated that the effect of the mean dose to the superior PCM increased, while the effect of the supraglottic larynx decreased to almost zero, indicating that this dose parameter had no predictive value for the risk of DYSPH_{M6} in the validation cohort.

Figure 1: Calibration plots for different scenarios



Model extension

The previous external validation showed that the NTCP-model needed revision. However, the revision produced a model with a very low coefficient for the mean dose to the supraglottic larynx. Consequently, only the superior PCM was left as predictor for DYSPH_{M6}, which may bear the risk that when this model is used for dose optimization, the dose may be pushed away towards other yet unidentified organs-at-risk for DYSPH_{M6}. This is relevant as more recent studies showed that other predictors like the oral cavity or muscles that are included in the oral cavity structure as described by Brouwer, *et al*, which was not considered in the original model as candidate variable, may be an important organ at risk as well.⁹⁻¹¹ In addition, other factors like baseline dysphagia, treatment modality and tumour extension were identified as predictor for various other endpoints for swallowing dysfunction.¹²⁻¹³ As we had more data available now, in which more or better associations could be found, we decided to redevelop the model in a larger combined dataset.

The combined cohort (Table 1, column D) was composed of patients included in the development and validation cohort and an additional cohort of 106 patients (Table 1, column C) with the same eligibility criteria but not included in either of the two other cohorts. In the development cohort, there were 227 individuals for whom the oral cavity dose was missing and could not be retrieved. This information was missing for 12 and 65 patients, respectively in both validation cohorts. Additionally, information on baseline dysphagia was missing for 6 and 2 patients, respectively. Therefore, imputation of missing data was needed. Imputation was done for all cohorts separately. After imputation, the three cohorts were combined.

To account for multiple imputation, the closed testing procedure was applied to each imputed dataset. To decide on the need for updating of the original model we used the majority method; i.e. the decision to update the model was based on the scenario that was most often indicated by the closed testing procedure.⁷

In this combined cohort, 242 out of 813 patients (29.8%; 95%-CI: 27.2-32.3%) developed DYSPH_{M6}. In the univariable analysis, significant associations with DYSPH_{M6} were found between for gender, target volume, primary tumour site, T-stage, N-stage, baseline dysphagia and for the dose-volume the mean dose in the oral cavity, the superior and middle PCM, the supraglottic larynx, the cricopharyngeal muscle and the oesophageal inlet muscle. The correlation matrix revealed a very strong correlation ($r=0.92$) between the mean dose to the superior PCM and the mean dose to the oral cavity. As from a physiological and functional point of view, both parameters are likely to be associated with swallowing dysfunction, we decided to combine these two dose parameters into a combined predictor which was referred to as the mean oral-cavity-superior PCM dose, which was assessed by adding both and dividing them by two.

The final multivariable analysis revealed two significant predictors for DYSPH_{M6}, including the mean oral-cavity-superior-PCM dose and baseline dysphagia.

A multiple fractional polynomial analysis showed that the association between the oral-cavity-superior PCM dose and the outcome needed a non-linear transformation in the overall combined dataset (a quadratic term was indicated in 7/10 imputation sets). Further inspection revealed that this transformation was driven by the data in the development cohort. Since we judged the validation cohort to be more representative of future patients (treated with IMRT and VMAT) we decided to not transform this dose parameter and analyse its association with the outcome as a linear one. Calibration of the model was not substantially affected by this decision as was indicated by the Hosmer-Lemeshow test that was not significant when assessed in the development and validation cohort separately.

Ridge regression was applied to each imputation set separately. The final model was assessed by pooling the estimates over the imputation sets.

The mean predicted risk of DYSPH_{M6} in the imputed combined dataset was 29.8% and corresponded well with the observed rate of 29.8%. The Hosmer-Lemeshow test indicated moderate calibration: the p-value was <0.05 in 7 out of 10 imputation sets, with a pooled X-square of 16.04, corresponding to a p-value of 0.042 at 8 degrees of freedom. Discrimination in terms of c-statistic was 0.81 (95% CI: 0.78-0.84).

Bootstrap validation was also performed in which the model was refitted in bootstrap samples ($n=100$) and consecutively applied to the original combined dataset. This was done in each imputation set separately and the results were combined afterwards. The c-statistic remained similar (0.81 (95% CI: 0.78-0.84)) with a calibration intercept of 0.12 and a calibration slope of 1.20. Based on these results, no adjustments were made to the model as the Ridge procedure already shrunk the model regression coefficients.

The revised model for DYSPH_{M6} can be described by the following regression formula:

$$\text{NTCP DYSPH}_{M6} = (1 + e^{-LP})^{-1},$$

$$\text{where, } LP = -3.303 +$$

$$(\text{mean dose oral cavity} * 0.024) +$$

$$(\text{mean dose superior PCM} * 0.024) +$$

$$(\text{baseline dysphagia} * 0.967).$$

Note that the regression coefficient for the mean dose to the oral-cavity-superior-PCM was 0.048 and that the mean dose to the oral cavity and superior PCM were split into two equally

weighted separate parameters to facilitate clinical utility during treatment planning optimization.

Discussion

This analysis was performed to externally validate a previously published multivariable NTCP-model for grade ≥ 2 dysphagia at 6 months (DYSPH_{M6}) after definitive radiotherapy either or not combined with concurrent systemic treatment, including chemotherapy or cetuximab.

This endpoint is relevant as several studies showed that dysphagia has a significant impact on quality of life and appears to be even more important than xerostomia.¹⁴ In addition, a previous study showed that the risk of dysphagia is very predictive for swallowing problems at subsequent time points.¹⁵

Recently, Christianen, *et al*² reported on the results obtained from a subsequent cohort of 187 patients treated with SW-IMRT, in which the mean dose to the superior PCM and supraglottic larynx was minimized without jeopardising the dose to other organs-at-risk and the target volumes.³ That study showed good model performance in terms of discrimination and calibration and the observed rate of DYSPH_{M6} corresponded very well with the predicted NTCP, indicating that minimizing the dose to these organs-at-risk indeed resulted in lower rates of DYSPH_{M6}. In the current study, including a total number of 354 patients treated with SW-IMRT, similar results were found with comparable discrimination and calibration. However, when the impact of the two dose-volume parameters were analysed in more detail, the effect of the superior PCM was larger, but the effect of the supraglottic larynx dropped to almost zero. Consequently, the validated NTCP-model would consist of only one dose-volume parameters of a relatively small organ-at risk. Using such a model for dose optimization would bear the risk of pushing the dose to other anatomical sites, such as the oral cavity, while other studies indicated that the oral cavity should be considered a significant organ-at-risk, not only for dysphagia, but also for other radiation-induced side effects.^{11,16-20} It should be noted that the oral cavity was not considered when the original model was developed.²

In the present analysis of the combined cohort, the importance of the oral cavity dose as risk factor for DYSPH_{M6} was confirmed. We found a very high correlation between the superior PCM dose and oral cavity dose, which may cause multicollinearity. There are several remedies for multicollinearity, such as deleting one of the highly correlating variables. Although this would not affect the predictive power of the model, this solution was considered not optimal as the model is intended to be used for treatment optimization as well and consequently, the dose could then be pushed into the superior PCM when the oral cavity was selected and vice versa. Another remedy for multicollinearity is to combine the two variables into one merged variable, which was considered a better solution given the intended clinical utility.

In the second part of the analysis, baseline dysphagia was also identified as an independent strong predictor of DYSPH_{M6}. In the previous publications, patients with grade ≥ 2 dysphagia were excluded. In this study, we decided not to exclude these patients as additional analysis showed that a relatively large proportion of patients recovered at 6 months and because recovery was highly dependent on the dose to the SWOAR's. Moreover, the addition of baseline dysphagia to the NTCP-model significantly improved model performance in terms of discrimination and calibration.

Conclusion

Model performance of the original NTCP-model for DYSPH_{M6} in the validation cohort treated with SW-IMRT was good. However, model revision resulted in a drop for the mean dose to the supraglottic larynx to almost zero. After model extension in a combined cohort, the final model consisted of 3 predictors, including the baseline dysphagia and the mean dose to the oral cavity and superior PCM.

References

1. (10)(2e). Lambin P, De Ruyscher D, Widder J, Bos M, Verheij M. Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: the model-based approach. *Radiother Oncol.* 2013 Jun;107(3):267-73.
2. Christianen ME, Schilstra C, Beetz I, Muijs CT, Chouvalova O, Burlage FR, Doornaert P, Koken PW, Leemans CR, Rinkel RN, de Bruijn MJ, de Bock GH, Roodenburg JL, van der Laan BF, (10)(2e), Verdonck-de Leeuw IM, Bijl HP, (10)(2e). Predictive modelling for swallowing dysfunction after primary (chemo)radiation: results of a prospective observational study. *Radiother Oncol.* 2012 Oct;105(1):107-14.
3. Christianen ME, van der Schaaf A, van der Laan HP, Verdonck-de Leeuw IM, Doornaert P, Chouvalova O, Steenbakkers RJ, Leemans CR, Oosting SF, van der Laan BF, Roodenburg JL, (10)(2e), Bijl HP, (10)(2e). Swallowing sparing intensity modulated radiotherapy (SW-IMRT) in head and neck cancer: Clinical validation according to the model-based approach. *Radiother Oncol.* 2016 Feb;118(2):298-303.
4. Beetz I, Schilstra C, van Luijk P, Christianen ME, Doornaert P, Bijl HP, Chouvalova O, van den Heuvel ER, Steenbakkers RJ, (10)(2e). External validation of three dimensional conformal radiotherapy based NTCP models for patient-rated xerostomia and sticky saliva among patients treated with intensity modulated radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2012 Oct;105(1):94-100.
5. Beetz I, Schilstra C, Burlage FR, Koken PW, Doornaert P, Bijl HP, Chouvalova O, Leemans CR, de Bock GH, Christianen ME, van der Laan BF, Vissink A, Steenbakkers RJ, (10)(2e). Development of NTCP models for head and neck cancer patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy for xerostomia and sticky saliva: the role of dosimetric and clinical factors. *Radiother Oncol.* 2012 Oct;105(1):86-93.
6. Wopken K, Bijl HP, van der Schaaf A, Christianen ME, Chouvalova O, Oosting SF, van der Laan BF, Roodenburg JL, Leemans CR, (10)(2e), Doornaert P, Steenbakkers RJ, Verdonck-de Leeuw IM, (10)(2e). Development and validation of a prediction model for tube feeding dependence after curative (chemo-) radiation in head and neck cancer. *PLoS One.* 2014 Apr 15;9(4):e94879.
7. Vergouwe Y, Nieboer D, Oostenbrink R, Debray TP, Murray GD, Kattan MW, Koffijberg H, Moons KG, Steyerberg EW. A closed testing procedure to select an appropriate method for updating prediction models. *Stat Med.* 2016 Nov 28. doi: 10.1002/sim.7179. [Epub ahead of print]
8. Rubin DB. Multiple imputation for non-response in surveys. New York: Wiley; 1987.
9. Kumar R, Madanikia S, Starmer H, Yang W, Murano E, Alcorn S, McNutt T, Le Y, Quon H. Radiation dose to the floor of mouth muscles predicts swallowing complications following chemoradiation in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2014 Jan;50(1):65-70.

10. Brouwer CL, Steenbakkers RJ, Bourhis J, Budach W, Grau C, Grégoire V, van Herk M, Lee A, Maingon P, Nutting C, O'Sullivan B, Porceddu SV, Rosenthal DI, Sijtsema NM, (10)(2e). CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol*. 2015 Oct;117(1):83-90.
11. Schwartz DL, Hutcheson K, Barringer D, Tucker SL, Kies M, Holsinger FC, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Garden AS, Dong L, Lewin JS. Candidate dosimetric predictors of long-term swallowing dysfunction after oropharyngeal intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Dec 1;78(5):1356-65.
12. Dirix P, Abbeel S, Vanstraelen B, Hermans R, Nuyts S. Dysphagia after chemoradiotherapy for head-and-neck squamous cell carcinoma: dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Oct 1;75(2):385-92.
13. Caudell JJ, Schaner PE, Desmond RA, Meredith RF, Spencer SA, Bonner JA. Dosimetric factors associated with long-term dysphagia after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Feb 1;76(2):403-9.
14. (10)(2e), Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Aaronson NK, (10)(2e). Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 1;26(22):3770-6.
15. (10)(2e), Doornaert P, Rietveld DH, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, (10)(2e). A predictive model for swallowing dysfunction after curative radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2009 Feb;90(2):189-95.
16. Dean JA, Welsh LC, Wong KH, Aleksic A, Dunne E, Islam MR, Patel A, Patel P, Petkar I, Phillips I, Sham J, Schick U, Newbold KL, Bhide SA, Harrington KJ, Nutting CM, Gulliford SL. Normal Tissue Complication Probability (NTCP) Modelling of Severe Acute Mucositis using a Novel Oral Mucosal Surface Organ at Risk. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017 Apr;29(4):263-273. doi: 10.1016/j.clon.2016.12.001.
17. Dean JA, Wong KH, Welsh LC, Jones AB, Schick U, Newbold KL, Bhide SA, Harrington KJ, Nutting CM, Gulliford SL. Normal tissue complication probability (NTCP) modelling using spatial dose metrics and machine learning methods for severe acute oral mucositis resulting from head and neck radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2016 Jul;120(1):21-7.
18. Lee TF, Liou MH, Ting HM, Chang L, Lee HY, Wan Leung S, Huang CJ, Chao PJ. Patient- and therapy-related factors associated with the incidence of xerostomia in nasopharyngeal carcinoma patients receiving parotid-sparing helical tomotherapy. *Sci Rep*. 2015 Aug 20;5:13165.
19. Strigari L, Pedicini P, D'Andrea M, Pinnarò P, Marucci L, Giordano C, Benassi M. A new model for predicting acute mucosal toxicity in head-and-neck cancer patients undergoing radiotherapy with altered schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1;83(5):e697-702.
20. Sapir E, Tao Y, Feng F, Samuels S, El Naqa I, Murdoch-Kinch CA, Feng M, Schipper M, Eisbruch A. Predictors of Dysgeusia in Patients With Oropharyngeal Cancer Treated With Chemotherapy and Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Oct 1;96(2):354-361.

Bijlage 4 External validation of NTCP-model for tube feeding dependence (TFD) after head and neck radiotherapy

Johannes A. Langendijk¹, Henk P. Bijl¹, Roel J.H.M. Steenbakkers¹, Johanna G.M. Vemer-van den Hoek¹, Aagje G. Bouma¹, Johannes B. Reitsma², Arjen van der Schaaf¹, Ewoud Schuit².

⁵. Department of Radiation Oncology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

⁶. Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands.

Abstract

Objective: To externally validate a previously published multivariable Normal Tissue Complication Probability (NTCP) model for tube feeding dependence in head and neck cancer patients 6 months after treatment (TUBE_{M6}) with Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) or Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT).

Study design: The validation population of this prospective cohort study was composed of 512 subsequent head and neck cancer patients treated with definitive radiotherapy, chemoradiation or bioradiation, using modern photon techniques such as IMRT or VMAT. The primary endpoint was TUBE_{M6}. Predictors in the original model included the mean dose to the superior pharyngeal constrictor muscle ($D_{\text{mean-PCM-sup}}$), to the inferior pharyngeal constrictor muscle ($D_{\text{mean-PCM-inf}}$), to the cricopharyngeal muscle ($D_{\text{mean-CRICO}}$), and to the contralateral parotid gland ($D_{\text{mean-PARC}}$), weight loss prior to treatment (none vs. 1-10% vs. >10%), treatment modality (conventional radiotherapy vs. accelerated radiotherapy vs. chemoradiation vs. bioradiation) and T-stage (T0-T2 vs. T3-T4). Missing data in the validation cohort was accounted for using multiple imputation. Model performance was assessed in terms of discrimination and calibration for four scenarios with increasing levels of model adjustment to the validation population (original, intercept recalibration, intercept plus slope recalibration, and model revision). A closed testing procedure was used to decide if and to what extent the original model had to be updated.

Results: In the validation cohort, 55 out of 457 patients (12.0%; 95%-CI: 9.4-17.7%) developed TUBE_{M6}, compared to 38 out of 355 patients (10.7%; 95%-CI: 7.8-13.6%) in the development cohort ($p=0.555$). the closed testing procedure indicated "refit" of the original model. Given that the number of events was relatively low in relation to the number of variables (7) in the model and their degrees of freedom (10), it was decided to revise the model in a combined data set, using the same predictors. After revision of the model in the combined cohort, the model performed well in terms of discrimination (c-statistic was 0.86 (95% CI: 0.82-0.90) and calibration (pooled X-square of 4.11, corresponding to a p-value of 0.25 (3 DF).

Conclusion: The NTCP-model for TUBE_{M6} after radiotherapy was externally validated and eventually revised in a combined dataset of 812 patients. The revised model performed well in terms of discrimination and calibration and can be used for model-based selection.

Introduction

For the selection of patients for proton therapy, the model-based approach will be used, a methodology designed to yield evidence to inform rational selection of patients who would most likely derive a clinically relevant benefit from proton therapy.¹ Proton therapy is only expected to improve clinical outcome, when two essential requirements are met: (1) normal tissue sparing can be obtained with protons (Δ Dose); and (2) this Δ Dose results in clinically significant lower complication risks (Δ NTCP).

To transform Δ Dose into Δ NTCP, multivariable Normal Tissue Complication Probability (NTCP) models are required. Multivariable NTCP-models are prediction models describing the relationship between dose parameters and other predictors and the risk on a given complication.

In 2014, Wopken, *et al* published a multivariable NTCP-model for tube feeding dependence at 6 months (TUBE_{M6}) after definitive radiotherapy either or not combined with concurrent chemotherapy or cetuximab.² All patients were treated with either 3D-CRT or IMRT without using any constraints for the swallowing organs-at-risk (SWOAR's). The multivariable NTCP-model consisted of eight prognostic factors, including the mean dose to the superior pharyngeal constrictor muscle ($D_{\text{mean-PCM-sup}}$), to the inferior pharyngeal constrictor muscle ($D_{\text{mean-PCM-inf}}$), to the cricopharyngeal muscle ($D_{\text{mean-CRICO}}$), and to the contralateral parotid gland ($D_{\text{mean-PARC}}$), weight loss prior to treatment (none vs. 1-10% vs. >10%), treatment modality (conventional radiotherapy vs. accelerated radiotherapy vs. chemoradiation vs. bioradiation) and T-stage (T0-T2 vs. T3-T4). To date, this NTCP-model has not been externally validated yet.

Therefore, the objective of this study was to externally validate this multivariable NTCP-model for TUBE_{M6} in an independent subsequent cohort and to revise the model if necessary. In addition, the relevance of TUBE_{M6} for tube feeding dependence at subsequent time points was investigated.

Materials and methods

Study design

This is a retrospective analysis of prospectively collected data. Patients were treated at the department of Radiation Oncology of the University Medical Center Groningen (UMCG) from January 2011 to December 2016. All patients were consecutively included in a data registration program with prospective assessment of patient, treatment and tumour characteristics, as well as physician-rated acute and late toxicity and patient-reported outcome measures (PROM's) by means of the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-H&N35 and. PROM's were assessed at baseline, weekly during treatment and at 6 weeks and 6, 12, 18, 24, 36, 48 and 60 months after completion of treatment. The prospective registration program used in this validation cohort was similar as used in the development set.³ The accrual rate of this program is 95% and the compliance rates at different time points are around 85%. Given that the UMCG is one of the eight certified head and neck cancer centres in the Netherlands, the high accrual rate and high compliance, the data from this registry can be considered representative for head and neck cancer patients in the Netherlands.

Eligibility criteria

For this study, initially two different cohorts were used.

The original data of the 355 patients included in the development set as published by Wopken, *et al* were available and is referred as 'development cohort'.² Patients were eligible for external validation in case of the following inclusion criteria: squamous cell head and neck cancer; primary tumour site in oral cavity, nasopharynx, oropharynx, hypopharynx and larynx; stage I-IV but no distant metastases (M0); definitive radiotherapy either or not with concomitant chemotherapy or cetuximab; treated between January 2011 and December 2015; not included in previous analysis for model development, and no previous head and neck cancer treatment.² Patients in the validation cohort were treated with either standard IMRT or swallowing-sparing IMRT based on the multivariable NTCP-model for grade II or higher dysphagia as published by Christianen, *et al* in which the dose to the superior PCM and the supraglottic area was limited as much as possible.^{4,5} This cohort was now used for external validation of the model for TUBE_{M6} and referred to as 'validation cohort'. Patients treated with palliative intent were excluded.

Treatment

Details on the treatment modalities have been described extensively in previous reports.²⁻⁵ In summary, patients were treated with curative intent to a total dose of 70 Gy in 6 or 7 weeks, using 2 Gy fractions, 5 or 6 times per week on the primary tumour and pathological lymph nodes and with 1.55 Gy per fraction to a total dose of 54.25 Gy on the elective nodal areas. All patients were treated with IMRT or VMAT. In general, patients below 70 years of age received accelerated radiotherapy in case of stage I-II disease, while those with locally advanced disease (stage III-IV) were treated with concurrent chemoradiation. Elderly patients beyond 70 years of age were treated with conventional fractionation. Bio-radiation (accelerated radiotherapy + cetuximab) was reserved for younger patients deemed unfit for chemotherapy or for elderly patients considered in good general condition with locally advanced disease. In general, patients were treated according the Dutch guidelines for head and neck cancer patients.

Primary endpoint

The primary endpoint was identical as defined in the study in which the NTCP-model was developed, i.e. tube feeding dependence at 6 months after completion of radiotherapy (TUBE_{M6}) as assessed by health care providers. Secondary endpoints were the rates of tube feeding dependence at subsequent time points up to 5 years after completion of treatment.

Original NTCP-model

The original model consisted of 7 prognostic factors and the relationship between these factors and TUBE_{M6} was described by the following regression formula:²

$$\text{NTCP TUBE}_{M6} = (1 + e^{-LP})^{-1},$$

where, $LP =$

$$\begin{aligned} & -11.70 + \\ & (\text{advanced T-stage (T3-T4=1)} * 0.43) + \\ & (\text{moderate weight loss} * 0.95) + \\ & (\text{severe weight loss} * 1.63) + \\ & (\text{accelerated radiotherapy} * 1.20) + \\ & (\text{chemoradiation} * 1.91) + \\ & (\text{radiotherapy plus cetuximab} * 0.56) + \\ & (\text{mean dose PCM superior} * 0.071) + \\ & (\text{mean dose PCM inferior} * 0.034) + \\ & (\text{mean dose contralateral parotid} * 0.006) + \end{aligned}$$

(mean dose cricopharyngeal muscle * 0.023).

In the development set, the c-statistic of this model after internal validation was 0.85 (95% CI: 0.81-0.89) and calibration was good (Hosmer-Lemeshow test: X^2 5.53; $p=0.70$).

Statistical analysis

The statistical analysis was performed by the Julius Center (ES) in Utrecht.

Accounting for missing data

In the development cohort, only complete cases were included, which was not the case in the validation cohort. To account for missing values of TUBE_{M6} in the validation set, multiple imputation was performed. Multiple imputation refers to the process of replacing missing data with substitute values and consists of three steps: 1) Fill in missing data of the incomplete data set 10 times; 2) Analysis of each of the 10 datasets, and finally: 3) Pooling of 10 analysis into one combined analysis. The imputation model included the outcome, all predictors of the original model, and additional parameters initially considered for model development or parameters potentially related to other parameter in the imputation model, including: age, gender, tumour location, pre-treatment weight loss, target volume (local/unilateral vs. bilateral), N-stage, T-stage, baseline dysphagia, TUBE_{M6}, treatment modality (conventional RT vs. accelerated RT vs. chemoradiation vs. bioradiation), D_{mean} ipsilateral and contralateral parotid glands, D_{mean} oral cavity, D_{mean} ipsilateral and contralateral submandibular gland, D_{mean} cricopharyngeal muscle, oesophageal inlet muscle, superior, middle and inferior pharyngeal constrictor muscles, D_{mean} glottic area and D_{mean} supraglottic area.

External validation

First, the development and validation cohorts were compared for the outcome and predictor values using descriptive statistics. Then, external validation was performed by applying the original model to the individuals in the validation cohort. Model performance was tested in terms of discrimination and calibration. Discrimination refers to the ability of the model to distinguish between patients with and without the outcome, and is quantified with the c-statistic. Model calibration refers to the agreement between predicted risks and observed proportions, and was evaluated with the Hosmer-Lemeshow test, and by assessing the calibration intercept and slope, and calibration plots. To account for multiple imputation, model performance was assessed in each imputed dataset separately. Afterwards, the c-statistic, calibration intercept and slope, and the Hosmer-Lemeshow test statistic were pooled over imputed datasets using Rubin's rules. For the calibration plot, the first imputed dataset was used.⁶

A closed testing procedure was then performed to test the need for model updating, either by recalibration-in-the-large (re-estimation of model intercept), recalibration (re-estimation of intercept and slope) or model revision (re-estimation of all coefficients). To account for multiple imputation, the closed testing procedure was applied to each imputed dataset. To decide on the need for updating of the original model we used the majority method; i.e. the decision to update the model was based on the scenario that was most often indicated by the closed testing procedure.⁷

Potential model revision

Depending on the results, the original model was updated or, alternatively revised in the combined cohort. Note that the latter is not part of the closed testing procedure as this procedure assumes the development data is not available to those performing the validation study.

When revising the model, the original predictors were retained but their coefficients were re-estimated depending on the results of the closed testing procedure and no other new predictors were selected. We tested the possibility of a non-linear association between the dose parameters and the outcome TUBE_{MG} using multifractional polynomials.

To account for potential heterogeneity across the development and validation cohorts in terms of predictors and predictor effects, a dummy variable for cohort was added to a no intercept model to allow for a stratified intercept per cohort (baseline risk) and to assess heterogeneity in predictor effects. To this end, an interaction term between the predictors and the cohort variable was added to the model. Model fit improvement was tested using ANOVA when using a stratified intercept instead of an overall intercept, or when interaction terms were added.

To account for potential optimism of the derived predictor effects Ridge regression was applied using a penalty parameter λ derived from using a 10-fold cross-validation. This method is like LASSO with the difference that Ridge does not shrink non-informative variables to zero. Since we would like to retain all variables of the original model, Ridge was considered a better option. An additional advantage is that Ridge regression will immediately shrink the coefficients in the model to correct for optimism. Internal validity was assessed using bootstrapping techniques in which model performance was assessed in 100 bootstrap samples that were drawn with replacement. Again, these steps would be performed within each imputed dataset separately after which decisions (e.g. non-linearity) were made based on the majority method and results were pooled using Rubin's rules.

Results

Patient characteristics

Patient characteristics are listed in **Table 1**. The development cohort consisted of the 355 cases already included in the publication of Wopken, *et al* (**Table 1, column A**). The initial validation cohort consisted of 534 patients.² However, 22 patients were excluded because they were already tube feeding dependent at baseline. An additional 55 patients were excluded because they died before 6 months follow up, leaving 457 patients for analysis in the validation cohort (**Table 1, column B**). After multiple imputation for other missing data, these patients were used for the external validation analysis.

External validation

In the validation cohort, 55 out of 457 patients (12.0%; 95%-CI: 9.4-17.7%) developed TUBE_{MG}, compared to 38 out of 355 patients (10.7%; 95%-CI: 7.8-13.6%) in the development cohort ($p=0.555$).

The distributions of the $D_{\text{mean-PCM-inf}}$ ($p<0.001$), $D_{\text{mean-CRICO}}$ ($p<0.001$), $D_{\text{mean-PARC}}$ ($p=0.025$) in the validation cohort were significantly lower in the validation cohort than in the development cohort, while the $D_{\text{mean-PCM-sup}}$ ($p=0.48$) between the two cohorts was comparable. The two cohorts differed significantly regarding T-stage ($p<0.001$), weight loss prior to treatment ($p=0.001$) and treatment modality ($p<0.001$). Patients in the validation cohort had less advanced T-stages, had more severe weight loss and were treated more frequently with concurrent chemoradiation and conventional fractionation (**Table 1**).

No significant heterogeneity between both cohorts was found in terms of baseline risk (intercept) and the effect of the predictors. The ANOVA comparing models with an overall intercept and separate intercepts per cohort also indicates a better model fit with one overall intercept ($p > 0.05$ in all 10 imputation sets).

Using ANOVA analyses in which interaction terms were added separately indicated no significant interaction between the study variable and any of the predictors ($p > 0.05$ in all 10 imputation sets). Therefore, both cohorts could be pooled without accounting for any type of heterogeneity across populations.

Table 1: Baseline characteristics of the validation set and development set.

Variables		COLUMN A		COLUMN B		COLUMN C	
		Development set (n=355)		Validation cohort (n=457)		Combined cohort (n=812)	
		n	%	n	%	n	%
Age	18-65 years	228	64.2%	279	61.1%	507	62.4%
	> 65 years	127	35.8%	178	38.9%	305	37.6%
Gender	Male	269	75.8%	327	71.6%	596	73.4%
	Female	86	24.2%	130	28.4%	216	26.6%
Target volume	Local or unilateral	82	23.1%	95	20.8%	177	21.8%
	Bilateral	273	76.9%	362	79.2%	635	78.2%
Tumour site	Oral cavity	17	4.8%	37	8.1%	54	6.7%
	Oropharynx	101	28.5%	180	39.4%	281	34.6%
	Nasopharynx	17	4.8%	17	3.7%	34	4.2%
	Hypopharynx	28	7.9%	46	9.8%	73	9.0%
	Larynx	188	53.0%	178	38.9%	366	45.1%
	Miscellaneous	4	1.1%	0	0.0%	4	0.5%
Treatment modality	Conventional radiotherapy	59	16.6%	122	26.7%	181	22.3%
	Accelerated radiotherapy	200	56.3%	137	30.0%	337	41.5%
	Chemoradiation	85	23.9%	174	38.1%	259	31.9%
	Bioradiation	11	3.1%	24	5.3%	35	4.3%
N-stage	N0	201	57.2%	196	42.9%	397	48.9%
	N-plus	152	42.8%	261	57.1%	413	50.9%
T-stage	T0-T2	216	60.8%	215	47.0%	431	53.1%
	T3-T4	139	39.2%	242	53.0%	381	46.9%
Baseline swallowing	Grade 0-1	305	85.9%	353	77.2%	658	81.0%
	Grade 2	47	13.2%	75	16.4%	122	15.0%
	Grade 3	3	0.8%	29	6.3%	32	3.9%
Tube feeding dependence at 6 months (primary endpoint)	No	317	89.3%	402	88.0%	719	88.5%
	Yes	30	10.7%	55	12.0%	85	11.5%

A multifractional polynomial analysis showed that the association between the dose parameters and the outcome did not necessitate a non-linear transformation in the overall combined dataset, nor in the individual datasets. This was consistent in all 10 imputed validation sets.

The results of the external validation procedure are depicted in **Table 2**. The calibration plots are shown in **Figure 1**.

A closed testing procedure was applied to each individual imputed validation set and indicated "model with updated intercept" (5x), and "model revision" (5x), meaning that the original model should at least be adjusted in terms of the intercept and preferably refitted before it application in the validation population.

Revising the model produced regression coefficients that were substantially different from those in the original model (Table 2). This may be explained by the fact that the number of patients with an event was low in relation to the number of predictors or their degrees of freedom in the model (7 variables or 10 degrees of freedom vs. 38 and 55 events in the development and validation cohort, resp.), which could potentially lead to overoptimistic models that generalize poorly to new populations.

Table 2: Model parameters and performance for different scenarios

Model	Validation cohort (n=457)			Refit	Refit combined cohort (n=812)	Revision combined cohort (n=812) FINAL model
	Original model	Recalibrated intercept	Recalibrated intercept and slope			
Model parameters						
Intercept	-11,700	-10,883	-9,010	-8,148	-8,892	-6,849
Overall slope**	-	-	0.814	-	-	-
T-stage (T3-T4 vs. T0-T2)	0,430	not changed	0,350	1,004	0,723	0,680
Weight loss (1-5% vs. none)	0,950	not changed	0,773	-0,283	0,321	0,317
Weight loss (>10% vs. none)	1,630	not changed	1,327	1,099	1,211	1,178
Modality (accelerated RT vs. conventional)	0,560	not changed	0,456	0,927	0,804	0,198
Modality (chemoradiation vs. conventional)	1,200	not changed	0,977	1,783	1,606	1,101
Modality (bloradiation vs. conventional RT)	1,910	not changed	1,555	3,058	2,220	1,716
D _{max} superior PCM	0,071	not changed	0,058	0,042	0,051	0,030
D _{max} inferior PCM	0,034	not changed	0,028	0,025	0,019	0,013
D _{max} cricopharyngeal muscle	0,023	not changed	0,019	-0,008	0,010	0,008
D _{max} contralateral parotid gland	0,006	not changed	0,005	0,017	0,015	0,022
Model performance						
C-statistic	0,845	0,844	0,846	0,864	0,859	0,850
Expected NTCP	8,9%	12,1%	12,1%	12,1%	12,0%	11,5%
Observed NTCP	12,1%	12,1%	12,1%	12,1%	11,5%	11,5%
Hosmer-Lemeshow test	p<0.001	p=0.042	p=0.317	p=0.173	p=0.217	p=0.230
Intercept	0,416	-0,249	0,000	-0,001	0,000	0,110
Slope	0,814	0,814	1,000	0,992	0,998	1,080

* Refit log refers to refitting the model with log transformation of D

new

** To be multiplied with the coefficients of the original model to determine the new coefficients

Model revision in the combined dataset

Given this relatively small number of patients with the event in both the development and validation cohorts, we decided to revise the model in the combined dataset. This revision included shrinkage, bootstrapping and imputation of missing data. As the main objective was to externally validate the original model, only the prognostic factors of this original model were used and no additional candidate variables were added in the analysis.

The combined cohort (Table 1, column C) was composed of patients included in the development and validation cohort. In this combined cohort, 93 out of 812 patients (11.5%) developed TUBE_{M6}.

The mean predicted risk of TUBE_{M6} in the imputed combined dataset was 11.5% and corresponded well with the observed rate of 11.5%. The Hosmer-Lemeshow test indicated good calibration as in all imputation sets the p-value was >0.05, with a pooled X-square of 4.11, corresponding to a p-value of 0.25 (3 DF) (Figure 2). Discrimination in terms of c-statistic was 0.86 (95% CI: 0.82-0.90). Bootstrap validation resulted in a c-statistic of 0.85

(95% CI: 0.81-0.88) with a calibration intercept of 0.11 and a calibration slope of 1.08. Based on these results, no adjustments were made to the model as the Ridge procedure already shrunk the model regression coefficients.

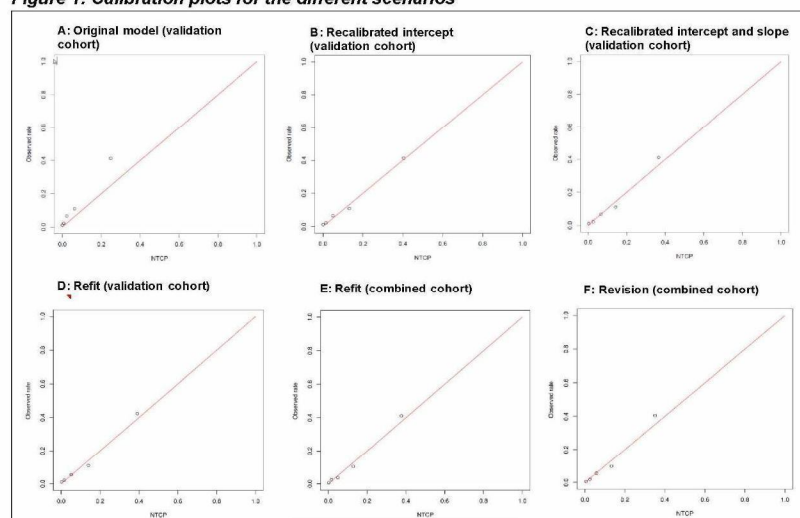
The revised model for $TUBE_{M6}$ can be described by the following regression formula:

$$NTCP\ XER_{M6} = (1 + e^{-LP})^{-1},$$

where, $LP = -6.849 +$

- (advanced T-stage (T3-T4=1) * 0.680) +
- (moderate weight loss (1-10%) * 0.317) +
- (severe weight loss (>10%) * 1.178) +
- (accelerated radiotherapy * 0.198) +
- (chemoradiation * 1.101) +
- (radiotherapy plus cetuximab * 1.716) +
- (mean dose PCM superior * 0.030) +
- (mean dose PCM inferior * 0.013) +
- (mean dose contralateral parotid * 0.022) +
- (mean dose cricopharyngeal muscle * 0.008).

Figure 1: Calibration plots for the different scenarios



Discussion

This analysis was performed to externally validate a previously published multivariable NTCP-model for tube feeding dependence at 6 months ($TUBE_{M6}$) after definitive radiotherapy either or not combined with concurrent systemic treatment, including chemotherapy or cetuximab.

This endpoint is relevant as several studies showed that dysphagia and especially tube feeding dependence has a significant impact on quality of life.⁸ In addition, we showed that

the severity of tube feeding dependence at 6 months as reported by patients is highly predictive for swallowing function at subsequent time points up to 60 months after treatment. The current analysis showed that the original NTCP-model as reported by Wopken *et al*² performed reasonably in this subsequent independent validation cohort. However, the closed testing procedure indicated that intercept adjustment and preferably model revision was required, which was confirmed by the fact that refitting the model in the validation cohort resulted in substantially different regression coefficients for some of the predictors in the model. This may be well explained by the fact that the number of patients with events in both cohorts was relatively low in relation to the number of predictors in the model, which may have resulted in over-optimism of the original model as well as in the refitted model in the validation cohort.

Most patients in the development set were treated with swallowing sparing IMRT/VMAT, with dose optimization based on the previously published multivariable NTCP-model for grade II or higher dysphagia.^{4,5} Indeed, significantly lower dose levels were observed for some of the SWOAR's, including the inferior PCM, the cricopharyngeal muscle and the supraglottic area. Despite the use of dose constraints for the superior PCM, the average $D_{\text{mean-PCM-sup}}$ was somewhat higher in the validation cohort, which can be explained by the fact that the number of patients with oropharyngeal cancer increased markedly in the last 5 years resulting from an increasing referral of patients with Human Papilloma Virus (HPV) positive oropharyngeal cancers for definitive radiotherapy or chemoradiation. Given the location of the primary tumour site, adequate sparing of the superior PCM is not possible without jeopardising the target coverage.

Conclusion

The NTCP-model for $TUBE_{M6}$ after radiotherapy was externally validated in an independent cohort using swallowing sparing IMRT/VMAT in the same centre. The analysis revealed that model revision was indicated. As the number of events was low in relation to the number of predictors, it was decided to combine the development and validation cohort into a combined cohort to assess the final revised model, using the same predictors. The revised model performed well in terms of discrimination and calibration and can be used for model-based selection.

References

1. (10)(2e), Lambin P, De Ruyscher D, Widder J, Bos M, Verheij M. Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: the model-based approach. *Radiother Oncol*. 2013 Jun;107(3):267-73.
2. Wopken K, Bijl HP, van der Schaaf A, van der Laan HP, Chouvalova O, Steenbakkers RJ, Doornaert P, (10)(2e), Oosting SF, Christianen ME, van der Laan BF, Roodenburg JL, Leemans CR, Verdonck-de Leeuw IM, (10)(2e). Development of a multivariable normal tissue complication probability (NTCP) model for tube feeding dependence after curative radiotherapy/chemo-radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2014 Oct;113(1):95-101.
3. Beetz I, Schilstra C, Burlage FR, Koken PW, Doornaert P, Bijl HP, Chouvalova O, Leemans CR, de Bock GH, Christianen ME, van der Laan BF, Vissink A, Steenbakkers RJ, (10)(2e). Development of NTCP models for head and neck cancer patients

treated with three-dimensional conformal radiotherapy for xerostomia and sticky saliva: the role of dosimetric and clinical factors. *Radiother Oncol.* 2012 Oct;105(1):86-93.

4. Christianen ME, van der Schaaf A, van der Laan HP, Verdonck-de Leeuw IM, Doornaert P, Chouvalova O, Steenbakkers RJ, Leemans CR, Oosting SF, van der Laan BF, Roodenburg JL, (10)(2e), Bijl HP, (10)(2e). Swallowing sparing intensity modulated radiotherapy (SW-IMRT) in head and neck cancer: Clinical validation according to the model-based approach. *Radiother Oncol.* 2016 Feb;118(2):298-303.
5. Christianen ME, Schilstra C, Beetz I, Muijs CT, Chouvalova O, Burlage FR, Doornaert P, Koken PW, Leemans CR, Rinkel RN, de Bruijn MJ, de Bock GH, Roodenburg JL, van der Laan BF, (10)(2e), Verdonck-de Leeuw IM, Bijl HP, (10)(2e). Predictive modelling for swallowing dysfunction after primary (chemo)radiation: results of a prospective observational study. *Radiother Oncol.* 2012 Oct;105(1):107-14.
6. Rubin DB. Multiple imputation for non-response in surveys. New York: Wiley; 1987.
7. Vergouwe Y, Nieboer D, Oostenbrink R, Debray TP, Murray GD, Kattan MW, Koffijberg H, Moons KG, Steyerberg EW. A closed testing procedure to select an appropriate method for updating prediction models. *Stat Med.* 2016 Nov 28.
8. (10)(2e), Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Aaronson NK, (10)(2e). Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2008 Aug 1;26(22):3770-6.

Bijlage 5: Procedure totstandkoming indicatieprotocol

De coördinatie van de totstandkoming van de indicatieprotocollen protonentherapie ligt bij het Bestuur van het Landelijk Platform Protonentherapie (LPPT). Hiertoe heeft het Bestuur van het LPPT een Begeleidingscommissie Indicatieprotocollen Protonentherapie benoemd, die als taak heeft zorg te dragen voor een systematische en uniforme werkwijze en tevens tot taak heeft de tumor specifieke werkgroepen te ondersteunen en te faciliteren.

Bij de totstandkoming van het indicatieprotocol is de volgende vaste procedure gevolgd:

Samenstelling Werkgroep Indicatieprotocol Protonentherapie (WIP) Hoofdhalstumoren samengesteld uit de leden van het LPPT en het LPRHHT.

Op basis van een systematische review van de literatuur en aan de hand van de TRIPOD checklist (Bijlage 2) een eerste selectie gemaakt van de NTCP modellen die gebruikt kunnen worden voor model-based selectie.

Op basis hiervan heeft de WIP Hoofdhalstumoren een eerste concept opgesteld.

Na definitieve vaststelling is dit concept voorgelegd aan de leden van het LPPT en het LPRHHT en de leden van de Expertgroep Protonentherapie van het ZiN voor schriftelijk commentaar.

Dit commentaar besproken op een plenaire vergadering waarvoor de leden van beide platforms waren uitgenodigd. Op basis hiervan is een definitieve versie opgesteld die is geaccordeerd door zowel het LPPT als het LPRHHT.

Het definitieve concept is ter informatie besproken in de Huishoudelijke Vergadering van de NVRO.

Bijlage 6: Samenstelling werkgroep NTCP-model selectie

Drs. A.B. Bouma, *lid begeleidingscommissie*
Stafmedewerker Protonentherapie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Dr. F.R. Burlage, *lid werkgroep*
Radiotherapeutisch Instituut Friesland, Leeuwarden

Dr. P.A.M. Doornaert, *lid werkgroep*
Radiotherapeut-oncoloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Drs. O. Hamming-Vrieze, *lid werkgroep*
Radiotherapeut-oncoloog, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoekhuis, Amsterdam

Dr. J.B. van de Kamer, *lid werkgroep*
Klinisch fysicus, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoekhuis, Amsterdam

Drs. F. Keskin-Cambay, *lid werkgroep*
Radiotherapeut-oncoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Prof. dr. J.A. Langendijk, *voorzitter begeleidingscommissie*
Hoogleraar radiotherapie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Dr. ir. A. van der Schaaf, *lid begeleidingscommissie*
Klinisch fysicus, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

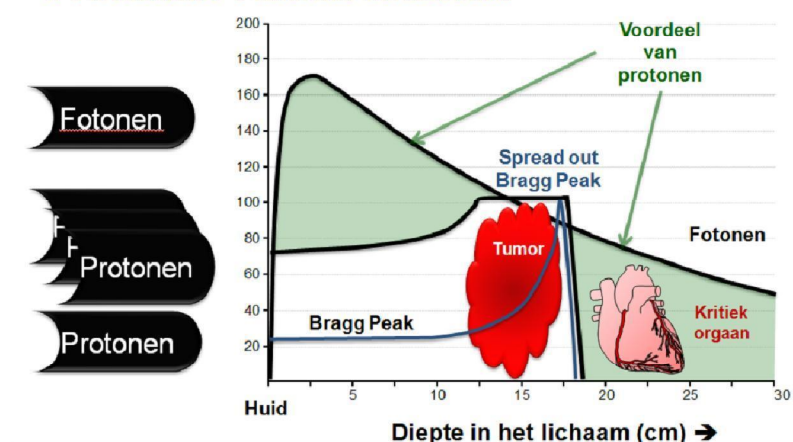
Prof. dr. C.H.J. Terhaard, *lid werkgroep*
Hoogleraar radiotherapie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

Dr. W.F.A.R. Verbakel, *lid werkgroep*
Klinisch fysicus, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Factsheet protonentherapie

Protonentherapie en conventionele vormen van radiotherapie verschillen in het type straling dat gebruikt wordt om het kankerweefsel te vernietigen. Bij conventionele radiotherapie worden patiënten bestraald met hoogenergetische röntgenstraling dat bestaat uit pakketjes energie zonder massa, fotonen genaamd. Bij protontherapie wordt gebruikgemaakt van een bundel protonen. Protonen zijn subatomaire deeltjes met een elektrische lading en een kleine massa. Doordat protonen en fotonen een fundamenteel verschillende interactie met weefsel hebben, hebben protonentherapie en bestraling met röntgenstraling een verschillende uitwerking.

Protonen versus fotonen



bron: UMCG

Indicaties/capaciteit

Zorginstituut Nederland (ZiN): protonentherapie voor oogtumoren, bepaalde hersentumoren en tumoren bij kinderen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en is onderdeel van het basispakket. Ca. 250 patiënten per jaar.

Daarnaast kunnen ook mensen met specifieke indicaties binnen de aandoeningen longkanker, mammacarcinoom, prostaatkanker en hoofd-halstumoren in aanmerking komen voor protonentherapie. Naar raming ruim 3000 mensen. Met twee kanttekeningen: hiervoor is het bewijs nog beperkt (model-based indicaties) en moet beter worden onderzocht. En in alle gevallen wordt een individuele afweging gemaakt wat het beste is voor de patiënt, geen algemeen recht op. Protonentherapie is dus verzekerde zorg mits aan een aantal criteria wordt voldaan, waarbij patiëntenzorg gekoppeld dient te worden aan dataregistratie en onderzoek naar de kosteneffectiviteit en de meerwaarde van protonentherapie ten opzichte van bestaande behandelingen zoals fotonentherapie. Dit is als eis opgenomen in de vergunning. In het bestuurlijk akkoord is een lagere capaciteit van 2200 vastgesteld, ook omdat de Gezondheidsraad adviseerde om voorzichtig uit te rollen.

Na de afgifte van vier vergunningen ontstond een discussie of hiermee niet teveel capaciteit werd gecreëerd. Hierover heeft de Kamer ook vragen gesteld (SP, Van Gerven).

Momenteel worden slechts enkele tientallen patiënten in het buitenland behandeld.

Zorgverzekeraars Nederland (ZN) wilde daarom in eerste instantie beperkter inkopen dan is geraamd. Zorgaanbieders en patiëntenorganisaties denken dat de vraag nu beperkt is omdat er veel drempels zijn voor zorg in het buitenland.

Omdat er binnen het veld verschil van inzicht is over de benodigde capaciteit heeft ZiN de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NvRO) om een actualisering van de

raming gevraagd. In de zomer van 2017 kwam de NVRO met een hogere raming, nml 5800 patiënten in 2020.

WBMV

Op grond van de Wet op bijzondere medische verrichtingen (WBMV) is eind 2013/begin 2014 aan vier samenwerkingsverbanden een vergunning verleend voor protonentherapie: ZON-PTC (MAASTRO Clinic/MUMC), APTC (Antoni van Leeuwenhoek/AMC/VUMC), HollandPTC (Erasmus MC/LUMC/TU Delft) en UMCG. (PTC = protontherapiecentrum).

Bij de vaststelling van de Regeling protonentherapie is bepaald dat landelijk gezien de capaciteit 2200 patiënten per jaar moet zijn, verdeeld over de vergunninghouders volgens de verdeelsleutel 600-600-600-400 (400 voor MUMC).

(10)(2g)

Eisen WBMV

In de Regeling protonentherapie (ogv de WBMV) van 29 juli 2013 zijn eisen gesteld mbt:

- kwaliteit
- beheerste introductie
- onderzoek naar kosteneffectiviteit, verbetering van de techniek en patiëntenlogistiek
- de organisatie (in samenwerking met een UMC)

Aanvragers moesten o.a. aantonen binnen vier jaar de eerste patiënten te kunnen behandelen, over state-of-the-art beeldvormende technieken te beschikken, expertise voor wetenschappelijk onderzoek te hebben en een plan van aanpak voor de opstartfase waarin minder patiënten geholpen kunnen worden.

Aan de WBMV-vergunning zijn voorschriften verbonden mbt:

- het vaststellen van indicatieprotocollen
- regionale afspraken over samenwerking, van indicatie, verwijzing en behandeling tot nazorg
- het vastleggen van gegevens tbv onderzoek
- rapportageplicht
- financiering (moet binnen zes maanden na vaststelling tarief aantoonbaar rond zijn).

Bestuurlijk akkoord

Er is een bestuurlijk akkoord gesloten tussen Universitaire Medische Centra, de Technische Universiteit Delft, het Nederlands Kanker Instituut — Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, het radiotherapeutisch instituut MAASTRO clinic en de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Het aantal initiatieven is hierdoor beperkt tot vier. In een addendum op het bestuurlijk akkoord gaan dezelfde partijen ermee akkoord dat APTC besluitvorming over al dan niet gebruikmaken van de verleende vergunning uit kan stellen tot 1 oktober 2018, met de mogelijkheid tot een verlenging van deze periode tot 1 januari 2020, tenzij uit de monitoring bedoeld onder 3 blijkt dat eerder zekerheid over de bouw van een protonen centrum in de regio Amsterdam nodig is;

Zorgverzekeraars

Zorgverzekeraars wilden slechts bij één vergunninghouder protonentherapie in te kopen. Ze verwachten aan hun zorgplicht te kunnen voldoen door daarnaast een contract te sluiten met een instelling in Essen (Duitsland). De Autoriteit Consument en Markt (ACM) heeft de gezamenlijke inkoop in één centrum niet toegestaan (omdat er dan geen keuze zou zijn voor de patiënt). Verzekeraars mogen gezamenlijk inkopen in het buitenland.

Tarief

De NZa heeft individuele tariefsbeschikkingen afgeven gekoppeld aan de eis dat declaratie niet mogelijk is als er geen behandelprotocol (voor de betreffende tumor) is vastgesteld.

Inkoop zorg in buitenland**Kwaliteit:**

Protonentherapie is verzekerde zorg mits aan een aantal criteria wordt voldaan, waarbij patiëntenzorg gekoppeld dient te worden aan dataregistratie en onderzoek naar de kosteneffectiviteit en de meerwaarde van protonentherapie ten opzichte van bestaande behandelingen zoals fotonentherapie. Deels zijn er Europese eisen gesteld, bv aan medisch gebruik van straling.

Verzekeraars zouden deze kwaliteitseisen in de contractering kunnen opleggen aan het centrum voor protonentherapie in Essen. Het is dus met name aan de zorgverlener om de kwaliteit te garanderen.

Daarnaast aan de Duitse inspectie. VWS kan de kwaliteit van de zorg over de grens niet garanderen. Als wij twijfelen aan de kwaliteit van zorg die aan Nederlanders die in het buitenland is geleverd, bijvoorbeeld door meldingen, dan neemt de IGZ contact op met haar Duitse collega's in de desbetreffende deelstaat. Het is dan aan die inspectie om te beoordelen of actie nodig is of niet.

Kosten voor verblijf familie (zes weken buitenland):

De vergoeding van logeerkosten valt ook bij een behandeling in Nederland niet onder het basispakket. Wel kan een verzekeraar dit in een aanvullende verzekering aanbieden. Verzekeraars zouden bij de inkoop van kinderoncologie rekening kunnen houden met de impact die dit op een gezin heeft (dus dit deel in Nederland contracteren).

Internationaal

Clinical proton centres being built and planned centres

<http://www.proton-cancer-treatment.com/proton-therapy/proton-therapy-around-the-world/clinical-proton-centres-being-built-and-planned-centres/>

Zorginstituut Nederland

verslag

Zorginstituut Nederland
Oncologie

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

T +31 (0)20 (10)(2e)

Contactpersoon

(10)(2e)

Datum

28 maart 2017

Onze referentie

2017002689v7

Omschrijving	Expertgroep Protonentherapie
Vergaderdatum	17 januari 2017
Vergaderplaats	Zorginstituut Nederland
Aanwezig	Heer (10)(2e) GR Heer (10)(2e) LPPT Heer Rasch, NvRO Heer (10)(2e) NvRO Mevrouw (10)(2e) NFU Heer (10)(2e) NVZ Heer (10)(2e) NZa (10) (10)(2e) VWS Heer (10)(2e) ZN <i>Telefonisch aanwezig:</i> Mevrouw (10)(2e) Leven met Kanker Heer (10)(2e), HTA deskundige <i>Namens Zorginstituut Nederland:</i> (10)(2e) Mevrouw (10)(2e) (10)(2e) (verslag)
Afwezig	Mevrouw (10)(2e) HTA deskundige Mevrouw (10)(2e) ZonMw

Actie

1 Opening en welkom

Mw. (10)(2e) opent de vergadering en heet iedereen welkom. ZIN heeft een reorganisatie ondergaan en het onderwerp protonentherapie valt nu onder het team Oncologie. Mw. (10)(2e) is (10)(2e) van dat team en uit die hoedanigheid is zij vandaag de voorzitter. (10)(2e) die ook verbonden is aan het team Oncologie, zal managementondersteuning geven.

Bericht van verhindering is ontvangen van mw. (10)(2e) en mw. (10)(2e)

Verder zijn er geen mededelingen.

1. Verslag teleconferentie vergadering van 7 juli 2016

(10)(2e) meldt dat het conceptverslag aan de leden expertgroep is toegestuurd. De opmerkingen en/of aanvullingen zijn verwerkt en nu ligt het definitieve verslag voor. Er zijn geen opmerkingen. Het verslag wordt vastgesteld.

Naar aanleiding van:

(10)(2e) vraagt aan de hr (10)(2e) wat de stand van zaken is m.b.t. de subsidieaanvraag bij de STW over Proton Technology improving Cancer Treatment. Hr. (10)(2e) antwoordt dat het voorstel het helaas niet heeft gehaald. Hij voegt toe dat het project nu is opgesplitst en dat er alternatieve routes voor het alsnog verkrijgen van financiering worden gezocht.

2. Bouw protonencentra

2.1 *Stand van zaken gestarte initiatieven*

Hr. (10)(2e) geeft de stand van zaken weer.

- GPTC (Groningen) ligt op schema. Mijlpaal gerealiseerd over de installatie van apparatuur. Uitgangspunt is dat in december 2017 de eerste patiënten kunnen worden behandeld.
- ZON-PTC. Planning is dat het centrum in december 2018 opengaat.
- HPTC (Delft). Planning was: start juli 2017. Er is echter vertraging opgetreden. Hoe lang deze vertraging zal zijn, is moeilijk in te schatten. De verwachting is wel dat voor het eind van 2017 HPTC operationeel is.

2.2 *Stand van zaken APTC (Amsterdam)*

Hr. Rasch meldt dat er formeel nog niets veranderd is. Het initiatief staat nog steeds 'on hold'. De reden hiervan is dat het VU-MC de financiering heeft ingetrokken. Er wordt samenwerking gezocht met HPTC. De aan APTC in de vergunning toebedeelde capaciteit wordt niet overgeheveld.

Mw. (10)(2e) bevestigt dat er geen wijziging plaatsvindt in de bestaande vergunningverlening. 'On hold' wil hier zeggen: men wacht met bouwen. VWS wil wel de 'vinger aan de pols' houden door de patiëntenopbouw en de toestroom van patiënten te monitoren. Het is wel zo dat de minister e.e.a. nog moet accorderen.

Mw. (10)(2e) voegt toe dat VWS graag de expertise van de breed samengestelde expertgroep wil gebruiken om de monitorinformatie die VWS van de zorgaanbieders zal vragen, te bezien/beoordelen. Daarbij kunnen dan ook eventuele signalen van zorgverzekeraars en patiënten over bijvoorbeeld wachttijden worden betrokken.

Zorginstituut Nederland
Oncologie

Datum
28 maart 2017
Onze referentie
2017002689v7

Na enige discussie concludeert mw. (10)(2e) dat de expertgroep het een redelijk verzoek vindt en bereid is de gevraagde ondersteuning aan VWS te geven.

Als aandachtspunt wordt nog wel genoemd: betreft de door de centra aan VWS te verschaffen informatie over patiëntenopbouw en patiëntenstroom wellicht concurrentiegevoelige informatie, die mogelijk niet gedeeld kan worden? Het is aan VWS om dit nader te bezien en de leden van de expertgroep geven dit VWS nadrukkelijk mee.

2.2 Adviesaanvraag VWS aan Gezondheidsraad over protonentherapie, criterium hospital based. Brief van 22 december 2016

VWS heeft aan de Gezondheidsraad de vraag voorgelegd of voor de behandeling van kinderen met protonentherapie in Nederland de eis moet blijven gelden dat dit enkel op of nabij het terrein van een ziekenhuis mag plaatsvinden (hospital based principe).

Hr. (10)(2e) licht de werkwijze van de Gezondheidsraad kort toe. Er wordt een commissie van deskundigen ingesteld. Deze commissie nodigt experts uit voor consultatie. Uiteindelijk komt de commissie tot een advies. In de adviesaanvraag heeft VWS geen termijn genoemd. Volgens hr. (10)(2e) is het lastig te voorspellen hoe lang het adviestraject gaat duren. Dat zal zeker een half jaar zijn. Hopelijk is het advies klaar voor het eind van dit jaar.

Hr. Rasch dringt erop aan dat de Gezondheidsraad bij zijn advisering voldoende radiotherapeutische expertise betreft.

Het is belangrijk dat er wordt nagedacht over bestraling bij kinderen, aldus hr. (10)(2e). Nu de bouw van APTC 'on hold' is gezet zal Groningen het enige centrum zijn dat eind 2017 kinderen gaat behandelen. Dat vergt extra investeringen, vooral personele invulling. Nu worden er 25 à 30 kinderen per jaar behandeld, straks wordt dat 60 à 70 per jaar. Het vergt ook dat er afspraken worden gemaakt over bijv. verwijzing, wie als hoofdbehandelaar optreedt, wie verantwoordelijk is voor het regelen van een gecombineerde behandeling en verblijf.

Hr. (10)(2e) constateert dat er – jammer genoeg – twee ontwikkelingen gaande zijn die niet met elkaar in de pas lopen:

1. concentratie van kinderoncologie in Utrecht,
2. protonentherapie voor kinderen in aangewezen centra.

Het meest logisch zou volgens hem zijn dat er nabij Utrecht een protonencentrum aanwezig is.

De expertgroep vindt het van belang de verdere ontwikkelingen rond protonentherapie voor kinderen te volgen.

Zorginstituut Nederland
Oncologie

Datum
28 maart 2017

Onze referentie
2017002689v7

2 Landelijk platform Protontherapie (LPPT) en NVRO. Stand van zaken / bijzonderheden:

2.3 Consensusdocument voor de selectie van patiënten met een model-based indicatie voor protontherapie

Hr. (10)(2e) merkt op dat de versie van november 2015 de definitieve versie is. (10)(2e) vraagt of het document wordt gepubliceerd. Het consensusdocument niet, antwoordt hr.

(10)(2e) De tumorspecifieke indicatieprotocollen zullen wel gepubliceerd worden. Hij voegt toe dat voor het opstellen van de verschillende indicatieprotocollen het LPPT tumorspecifieke werkgroepen heeft ingesteld. Het zwaartepunt van de inbreng lag tot nog toe bij Groningen. De werkgroepen zijn inmiddels uitgebreid met vertegenwoordigers van HPTC en MPTC. De reden hiervoor is dat de aansluiting met de verschillende instituten goed georganiseerd moet zijn.

Hoofdhaltumoren

Het 1^e concept is gereed en is voorgelegd aan THINC (The Health Innovation Center). Zij beoordelen vooral de methodologische aspecten ('tweede set ogen'). Daarna wordt het voorgelegd aan het landelijke platform. Vervolgens volgt schriftelijke consultatie, waarna het vastgesteld wordt. De planning is dat dat voor de zomer gebeurt.

Prostaatkanker en mammacarcinoom

Planning: vaststelling indicatieprotocol voor de zomer.

Long- en slokdarmkanker en gynaecologie

Planning: vaststelling indicatieprotocol omstreeks 2^e helft 2017

Neuro-oncologie

Het is gebleken dat hier geen goede NTCP modellen voor zijn. De praktijkervaring is dat protontherapie beter is dan fotontherapie. De werkgroep is inmiddels gestart met het beoordelen of de delta dose een alternatief is voor de delta NTCP, daar waar het model-based principe niet toereikend is. Vanuit de expertgroep wordt de suggestie gedaan om in de richtlijnen/behandelprotocollen aan te geven voor welke grensgevallen dit geldt.

Vervolgens ontstaat discussie over de vraag of een behandeling met protontherapie die niet onder de model-based indicaties is te scharen, maar vanwege de toe te passen stralingsdosering wel geïndiceerd is, voor vergoeding ten laste van de basisverzekering in aanmerking komt. Hierover moet nadere duidelijkheid komen. Dit punt moet in de volgende vergadering opnieuw aan bod komen.

*Agendapunt
volgende
meeting*

Oplevering protocollen

Mw. (10)(2e) stelt op basis van de verstrekte informatie vast dat de verwachting is dat alle indicatieprotocollen in 2017 gereed zullen

Zorginstituut Nederland
Oncologie

Datum
28 maart 2017
Onze referentie
2017002689v7

zijn. Dat is van groot belang. Het is namelijk een vereiste genoemd in de vergunningverlening. Ook de declaratieregels van de NZa leggen – door te verwijzen naar het betreffende voorschrift in de Regeling Protonentherapie – een verbinding met de aanwezigheid van landelijke indicatieprotocollen. Voor de zorgverzekeraars zijn de protocollen relevant, omdat aan de hand daarvan kan worden vastgesteld of een individuele verzekerde 'redelijkerwijs is aangewezen op' protonentherapie. De stand van zaken m.b.t. indicatieprotocollen zal dan ook opnieuw worden geagendeerd voor de volgende bijeenkomst.

Zorginstituut Nederland
Oncologie

Datum
28 maart 2017
Onze referentie
2017002689v7

*Agendapunt
volgende
meeting*

Landelijke database

De hr. (10)(2e) vertelt dat de NVRO werkt aan het opzetten van een infrastructuur voor prospectieve dataverzameling met als doel: behandelresultaten registreren als input voor continue en directe evaluatie en monitoring van klinische effecten van protonentherapie. De verplichting tot dataverzameling ligt bij de centra zelf. Belangrijk is dat over een aantal aspecten snel duidelijkheid komt, zoals bijvoorbeeld wie de eigenaar van de data is.

Mw. (10)(2e) benadrukt dat het van groot belang is dat de betrokken partijen over dat soort zaken vooraf duidelijke afspraken met elkaar maken (noodzaak van Good Governance).

3 Protonentherapie kindertumoren

3.1 Initiatief nationaal plan kinderradiotherapie.

Door tijdgebrek is er niet veel gebeurd op dit terrein.

Hr. (10)(2e) zegt dat het landelijk initiatief kinderradiotherapie, waarvan het Prinses Maxima Centrum (PMC) de trekker is, aan de slag gaat met de vraag hoe kinderoncologie/radiotherapie in het algemeen in Nederland moet verlopen. Hr. Rasch geeft aan dat er op dit moment al een landelijk platform kindertumoren van de NVRO actief is.

Mw. (10)(2e) merkt op dat de Vereniging Ouderen, kinderen met kanker (VOKK) graag betrokken wil worden bij het landelijk initiatief kinderradiotherapie. Vanwege de contacten die VOKK al heeft met het PMC, verwacht zij dat dat ook wel gaat gebeuren. Nu er één centrum komt waar kinderen worden behandeld met protonentherapie hebben ouders vragen hoe dat georganiseerd wordt. Men heeft voorkeur voor één centrum vanwege de gewenste opbouw van expertise. De voorkeur gaat uit naar Groningen, vanwege de daar aanwezige omliggende zorg. Hr. (10)(2e) zegt toe dat Groningen de VOKK zal consulteren.

4 Protonentherapie binnen- en buitenland

4.1 Inkoop door zorgverzekeraars

(10)(2e) maakt uit publicaties in de media op dat verzekeraars bezig zijn met het inkopen van de zorg. Op dit moment zijn/worden er contracten gesloten.

Hr. (10)(2e) voegt hieraan toe dat Groningen contracten heeft

gesloten met alle verzekeraars.

4.1 Vergoedingspraktijk zorgverzekeraars bij verwijzing naar buitenland

Mw. (10)(2e) meldt dat er op dit moment geen klachten meer zijn.

5 Declaratieregels NZa protocol

5.1 Wijziging case-mix

Hr. (10)(2e) vraagt aandacht voor de mogelijke verandering in de patiëntenmix als gevolg van het 'on hold' zijn van APTC. De tarieven zijn gebaseerd op de destijds in kaart gebrachte patiëntenmix per vergunninghoudend centrum. Als die verandert, kan dit consequenties hebben voor de exploitatie van de resterende centra. (10)(2e) en Rasch geven aan dat de patiëntenmix in de businesscase destijds een inschatting betrof. Na 1 of 2 jaar functioneren zou bekeken kunnen worden of de patiëntenmix toch anders is dan was geschat. Verder merken zij op dat bij de introductie van IMPT gestart zal worden met de minder complexe tumoren, waardoor vooralsnog/in de startfase geen verandering in patiëntenmix is te verwachten. Iedereen is het er over eens dat we dit punt voor dit moment kunnen laten rusten. Mogelijk dat de input die de monitoring levert (zie punt 3.2), aanleiding is om dit punt opnieuw te bezien.

5.2 Declaratie planningsvergelijking

Hoe ga je om met planningsvergelijkingen? Daar blijkt verschil van mening over te bestaan. Hr. (10)(2e) laat weten dat het voornemen is om in het ziekenhuis in Nijmegen de planningsvergelijking te doen in gezamenlijk overleg met het protonen centrum in Maastricht. Hr. (10)(2e) vindt dat de planningsvergelijking moet worden gedaan door het centrum dat de patiënt eventueel met protonentherapie gaat behandelen. Het maken van zo'n planning vergt namelijk specifieke expertise en ervaring met de planningsapparatuur. Hr. Rasch vindt dat ieder ziekenhuis vooralsnog zelf een afweging moet maken op dit punt. Wat de declaratie betreft geeft de hr. (10)(2e) aan dat op dit moment alleen de centra met een vergunning voor protonentherapie een beschikking hebben ontvangen en dus een planningsvergelijking kunnen declareren. Als een niet-protonen centrum de planningsvergelijking uitvoert, dan zal declaratie via het protonen centrum moeten verlopen (wederzijdse dienstverlening). Omdat de planningsvergelijking niet vergunningplichtig is, zou een verwijzend centrum er echter ook voor kunnen kiezen een eigen beschikking aan te vragen.

6 Actualisatie getallen Signalement protonenbestraling

De versie van 14 juli 2016 is de definitieve en goedgekeurde versie.

7 Ontwikkelingen in binnen- en buitenland

Hr. Rasch merkt op dat het aantal centra in het buitenland toeneemt. Dat is een goede ontwikkeling.

Zorginstituut Nederland
Oncologie

Datum
28 maart 2017
Onze referentie
2017002689v7

7 Samenvatting en vervolgspraken

Mw. (10)(2e) geeft een korte samenvatting:

- Het Amsterdamse initiatief is 'on hold' gezet. De vergunde capaciteit wordt niet aangepast. VWS is van plan om 'vinger aan de pols' te houden en de patientenopbouw en toestroom patiënten te monitoren. De expertgroep protonentherapie is bereid om de ondersteuning die VWS vraagt bij beoordeling van de door zorgaanbieders aan te leveren monitorinformatie te geven.
- VWS heeft aan de Gezondheidsraad gevraagd om een herbeoordeling van het Hospital Based principe voor protonentherapie bij kinderen. De Gezondheidsraad gaat een commissie van deskundigen instellen. Deze commissie nodigt experts uit voor consultatie. Ook de radiotherapeuten worden hierbij betrokken.
- Het streven is erop gericht om de indicatieprotocollen vast te stellen voordat er gestart wordt met de behandelingen met protonentherapie. Dit is een voorwaarde die genoemd is in de vergunning. De voortgang wordt geagendeerd voor de volgende vergadering.
- De Vereniging Ouderen, kinderen met kanker (VOKK) wil graag worden betrokken bij het landelijk initiatief Kinderradiotherapie. Vanwege de contacten die VOKK al heeft met het Prinses Maxima Centrum, mag worden aangenomen dat ook zal gebeuren. Het protonencentrum in Groningen, dat als enige centrum kinderen zal gaan behandelen, zal contact leggen met VOKK.

*Agendapunt
volgende
meeting*

Er is veel informatie met elkaar gedeeld en vanuit alle invalshoeken belicht. Mw. (10)(2e) bedankt iedereen voor zijn/haar inbreng.

8 Voorstel datum volgende bijeenkomst

Dinsdag 23 mei 2017 levert agendatechnisch problemen op bij de hr. (10)(2e). (10)(2e) neemt contact op met zijn secretaresse wat de mogelijkheden zijn.

9 Rondvraag en sluiting

Er zijn geen opmerking. Mw. (10)(2e) sluit om 17.00 uur de vergadering.

Zorginstituut Nederland
Oncologie

Datum
28 maart 2017
Onze referentie
2017002689v7



vereniging ouders, kinderen & kanker

Schouwstede 2b
3431 JB Nieuwegein
tel. 31(0) 30 2422944
bureau@vokk.nl

Aan de Gezondheidsraad
Prof. dr. W.A. van Gool, voorzitter
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
info@gr.nl

Nieuwegein, 5 april 2017

Geachte professor van Gool,

De minister van VWS heeft onlangs de Gezondheidsraad gevraagd om een advies over de behandeling van kinderen met protonen. Een van de vragen daarbij is of de behandeling per se hospital based moet zijn.

Zoals bekend wordt de zorg voor kinderen met kanker gecentraliseerd in het Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie in Utrecht. Sinds oktober 2014 is dit al een feit voor kinderen met solide tumoren. Vanaf mei 2018 geldt dit voor alle kinderen met kanker in Nederland.

Protonentherapie is een essentieel onderdeel van de kinderoncologische zorg en ook deze hooggespecialiseerde zorg kan alleen geboden worden op een plaats waar expertise en kwaliteit het uitgangspunt zijn.

Protonentherapie kan niet los worden gezien van de totale behandeling van kinderen met kanker. Gelet op de centrale rol van het Prinses Máxima Centrum in de kinderoncologische behandeling en de representatieve rol van de Vereniging Ouders Kinderen en Kanker voor deze patiëntengroep, is het niet meer dan vanzelfsprekend dat deze twee organisaties betrokken zijn bij het overleg over protonentherapie voor kinderen.

Wij dringen er daarom ten eerste bij u op aan om zo spoedig mogelijk deskundigen van het Prinses Máxima Centrum en vertegenwoordigers van de VOKK te betrekken bij uw advies.

(10)(2e)

drs. Marianne C. Naafs-Wilstra,
directeur

cc drs. A.H.J. Moerkamp, Raad van Bestuur Zorginstituut Nederland
drs. D.J.J.M. Monissen, Raad van Bestuur Prinses Máxima Centrum

21427128



PostNL
Afs. 3431 JB 2-B



€ 0,72

NEDERLAND

05.04.17

NetSet FM 213998

Zorginstituut Nederland
drs. A.H.J. Moerkamp
Postbus 320
1110 AH Diemen

N09CC #ASDZXOX#00#0000#

Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Minister

Deadline:

Directie Curatieve Zorg
Team A

Ontworpen door
mr. (10)(2e)
Sr. beleidsmedewerker

T: 070 (10)(2e)
M: +31 (10)(2e) @minvws.nl

Kenmerk

Zaaknummer

158558-1059630-CZ

nota

(ter beslissing)

protonentherapie APTC

Paraaf directeur

DGCZ

1 Aanleiding voor deze nota

De partijen achter het Amsterdamse protonentherapiecentrum (APTC) hebben verzocht om gefaseerde invoering mogelijk te maken en de vergunning van APTC voorlopig 'slapend' te houden. Hiertoe is een addendum op het bestuurlijk akkoord protonentherapie afgestemd (bijgevoegd). Daarnaast is een actualisatie gevraagd van het advies om kinderen enkel hospital based te behandelen. Het voorstel is om dit aan de Gezondheidsraad voor te leggen (ter ondertekening bijgevoegd)

2 Beslispunten, advies en mogelijk alternatief

- Graag uw akkoord op het addendum, zodat dit daarna door de bestuurlijke partners kan worden ondertekend. De SG kan –als u dat wenst– als laatste namens VWS tekenen.
- Graag uw akkoord op en ondertekening van de adviesvraag aan de Gezondheidsraad over het criterium 'hospital based'.

3 Samenvatting en conclusies

Uitstel

U bent eerder door de DGCZ geïnformeerd dat het protonenconsortium Amsterdam wil wachten met de bouw van een protonentherapiecentrum (concreet: wil de vergunning slapend houden). Gelet op de onzekerheden over de aantallen patiënten en gelet op doelmatigheid heeft VWS de partijen van het bestuurlijk akkoord bijeen gebracht om hierover te spreken. Dat kan enkel als de partners van het bestuurlijk akkoord uit 2013 (de acht UMC's, Maastricht Clinic en TU Delft) instemmen met het slapend houden van de vergunning. Zij hebben intussen allemaal positief gereageerd op het concept-addendum bij het bestuurlijke akkoord waarin APTC tot 2018 (met optie van verlenging tot 2020) kan beslissen over de bouw. De andere drie

vergunninghouders zijn intussen ofwel met de bouw begonnen (Delft en Groningen verwachten half resp. eind 2017 de eerste patiënt te behandelen) of willen dit snel doen (Maastricht).

Directie Curatieve Zorg
Team A

Kenmerk

158558-1059630-CZ

Capaciteit

In eerste instantie wilde APTC zijn capaciteit overdragen aan HPTC in Delft. Hiervoor was geen draagvlak en dit is niet opgenomen in het addendum. Wel zijn er bepalingen opgenomen om de capaciteitsopbouw en het aantal patiënten te monitoren. Dit naar aanleiding van een actualisatie van de behoeftebepaling door de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (Nvro) die in 2020 zo'n 5800 patiënten verwacht. De zorgverzekeraars zien nog steeds slechts enkele tientallen patiënten naar het buitenland gaan. Door de monitoringsafspraken in het addendum kunnen alle partijen, ook VWS, in de gaten houden of de vergunde capaciteit nog wel voldoende is.

Hospital based

Daarnaast speelt – zoals de DGCZ eerder aangaf – de vraag of het verantwoord is om kinderen te behandelen in een centrum dat niet bij een ziekenhuis is gevestigd (stand alone ipv hospital based) en zo ja onder welke voorwaarden. In 2013 hebben wij hierover een expert opinion ontvangen van de Federatie Medisch Specialisten (FMS). Er was toen onvoldoende bewijs dat de behandeling veilig was en zekerheidshalve is toen geadviseerd om protonentherapie enkel hospital based aan te bieden. Bij de behandeling van kinderen weegt zwaar dat zij anesthesie nodig hebben voor de behandeling en daarom is in de Regeling protonentherapie opgenomen dat kinderen enkel worden behandeld op of direct naast het terrein van de bestaande zorgaanbieder (hospital-based). Daarmee kan HPTC bij de TU Delft geen kinderen behandelen.

Intussen zijn er enkele artikelen verschenen over de voorwaarden waaronder kinderen ook in een stand alone locatie kunnen worden behandeld. En zou er door het uitstel van APTC voorlopig geen behandeling van kinderen mogelijk zijn in het midden van Nederland/nabijheid van het Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie (PMC).

Het voorstel is om de Gezondheidsraad om advies te vragen. De bestuurlijke partijen denken verschillend over de wenselijkheid om het criterium hospital based los te laten (Groningen zou graag als enige centrum kinderen behandelen), maar maken geen bezwaar tegen de adviesvraag die ze in concept hebben gezien.

4 Draagvlak politiek

De Kamer had bij de vergunningverlening kritiek dat teveel vergunningen waren verleend en vervolgens dat de zorgverzekeraars slechts een centrum wilden inkopen.

5 Draagvlak maatschappelijk en eenduidige communicatie

Omdat onzeker is hoeveel capaciteit nodig is, is gefaseerde invoering verstandig. Om te voorkomen dat VWS verwijten krijgt als de toestroom van patiënten zo hoog is als de Nvro verwacht, is in het addendum een monitoringsbepaling opgenomen. De NZa heeft informeel enige zorg geuit over de zorgplicht, de Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten (NFK) nog niet.

De adviesvraag aan de GR over de behandeling van kinderen zal kritisch

worden gevolgd door o.a. het PMC en de NVRO.

"Het PMC vindt het van belang dat het kind als uitgangspunt wordt genomen als het gaat om protontherapie voor kinderen. Dat betekent onder meer dat protontherapie is ingebed in een ziekenhuis (gelet op de medische handelingen die kinderen nodig zijn) en dat de geografische locatie van de protontherapie optimaal aansluit bij het kind met kanker en diens familie. Om die reden is onderdeel van de intentieverklaring met het APTC de nadrukkelijke wens van het Prinses Máxima Centrum om in de toekomst (MRI gestuurde) protontherapie in Utrecht te realiseren, in het licht van de concentratie van hoog-complexe kinderoncologische zorg in één centrum". (brief 200516 aan DGCZ)

Directie Curatieve Zorg
Team A

Kenmerk
158558-1059630-CZ

6 Financiële en personele gevolgen

Wat het uitstellen van de bouw van het APTC mogelijk aan besparingen oplevert, is niet duidelijk. De protonenbunkers kennen een maximumcapaciteit, waardoor op een bepaald moment een nieuwe bunker nodig is.

De adviesvraag is aangekondigd aan de GR, maar staat niet op het werkprogramma.

7 Juridische aspecten haalbaarheid

(11)(1)

8 Afstemming (intern, interdepartementaal en met veldpartijen)

VWS CZ en WJZ, GR en ZIN (voor de monitoring)

Buiten de bestuurlijke partners zijn partijen niet actief geïnformeerd, maar wel op de hoogte via de expertgroep protontherapie bij het ZIN.

9 Gevolgen administratieve lasten

Nvt.

10. Toezeggingen

Nvt.

11 Fraudetoets

Nvt.

Bijlagen:

- Addendum
- Adviesvraag

mr. (10)(2e)
Sr. beleidsmedewerker



Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag

Gezondheidsraad
T.a.v. de heer W.A. van Gool, voorzitter
Postbus 16052
2500 BB DEN HAAG

**Directoraat Generaal
Curatieve Zorg**
Directie Curatieve Zorg

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
T 070 340 79 11
F 070 340 78 34
www.rijksoverheid.nl

Inlichtingen bij
(10)(C) (10)(2e)
Sr. beleidsmedewerker

T (070) (10)(2e)
M (31) (10)(2e) minvws.nl

Kenmerk
1051948-158558-CZ

Uw brief

Bijlage(n)

Datum **22 DEC. 2016**
Betreft Protonentherapie, criterium hospital based

Geachte heer Van Gool,

Hierbij verzoek ik u mij te adviseren over de vraag of voor de behandeling van kinderen met protonentherapie in Nederland de eis moet blijven gelden dat dit enkel op of nabij het terrein van een ziekenhuis mag plaatsvinden.

Introductie van protonentherapie in Nederland

In 2009 heeft uw Raad een signalement uitgebracht over protonentherapie¹ en geconcludeerd dat een aanzienlijk aantal kankerpatiënten baat zal hebben van protonentherapie. Hierbij heeft de commissie Radiotherapie, die verantwoordelijk was voor het opstellen van het signalement, de verwachting uitgesproken dat met name kinderen jongvolwassenen baat kunnen hebben van protonentherapie, omdat de meer nauwkeurige bestraling zal leiden tot minder beschadiging aan omliggend weefsel en tot minder bijwerkingen en recidive.

Het Zorginstituut Nederland (ZIN) heeft in 2009 geadviseerd dat protonentherapie voor ondermeer pediatrische tumoren voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk en daarmee tot de aanspraak behoort. In 2011 bracht het ZIN een rapport uit over model-based indicaties en de inschatting dat zo'n 3400 patiënten jaarlijks in aanmerking zouden komen voor protonentherapie.

Omdat er veel onzekerheden waren rondom protonentherapie heb ik in 2013 advies gevraagd aan de Raad Kwaliteit van de Federatie Medisch Specialist (FMS) over het criterium hospital based voor protonentherapie. Op 28 maart 2013 bracht de FMS bij gebrek aan overtuigend wetenschappelijk bewijs een expert opinion uit (zie bijlage) met als strekking dat het redelijk en zinvol was om protonentherapie vooralsnog enkel 'hospital based' uit te voeren. Een belangrijke overweging hierbij was dat "protonentherapie toegepast bij kinderen eigenlijk altijd gepaard dient te gaan met vormen van sedatie. De multidisciplinaire richtlijn 'sedatie en/of analgesie bij kinderen op locaties buiten de OK' omvat adviezen die naar de mening van de Raad Kwaliteit voor de gehele groep van kinderen moeilijker te realiseren zal zijn buiten het ziekenhuis." Deze aanbeveling heb ik

*Correspondentie uitsluitend
richten aan het retouradres
met vermelding van de
datum en het kenmerk van
deze brief.*

¹ Gezondheidsraad. Protonenbestraling. Signalement. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009; publicatienr. 2009/17.



overgenomen in de Regeling protontherapie en ik heb vier vergunningen verleend, voor protonencentra in Amsterdam, Delft, Groningen en Maastricht.

**Directoraat Generaal
Curatieve Zorg**
Directie Curatieve Zorg

De aanleiding om nu hernieuwd advies te vragen is gelegen in gewijzigde omstandigheden. In Delft en Groningen is met de bouw begonnen. Het protonencentrum in Amsterdam stelt de bouw uit om gefaseerde invoering mogelijk te maken. In Maastricht is de bouw nog niet begonnen.

Kenmerk
1051948-158558-CZ

Adviesvraag:

- (1) Is de eis van "hospital based" voor de protonenbehandeling van kinderen exclusief in een ziekenhuis nog noodzakelijk, gelet op de huidige stand van de wetenschap en recente publicaties?
- (2) In hoeverre betreft de beperking voor de protonenbehandeling bij kinderen het feit dat anesthesie noodzakelijk is? Geldt dit voor alle leeftijdscategorieën?
- (3) Wat zijn de randvoorwaarden voor de protonenbehandeling van kinderen in een stand alone locatie of een locatie nabij een ziekenhuis?
- (4) In hoeverre is het een bezwaar als kinderen (tijdelijk) slechts in één Nederlands centrum terecht kunnen voor protonentherapie?
 - voor de kinderen en ouders zelf (dus patiëntinhoudeijk)
 - vanuit het idee van kwetsbaarheid van het zorgaanbod als er maar een protonencentrum is waar kinderen behandeld kunnen worden. In hoeverre zijn er faciliteiten in ons omringende landen die de zorg over kunnen nemen?
- (5) In hoeverre is concentratie van de behandeling van pediatrische tumoren in maximaal twee centra wenselijk vanuit het oogpunt van kwaliteit?

Ik verzoek u mij zo spoedig mogelijk te adviseren, met het oog op de voorbereidingen die nodig zijn om kinderen veilig en verantwoord te kunnen behandelen.

Hoogachtend,

de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport.

(10)(2e)

mr. drs. E.J. Schippers

Nadere Regel NR/CU-265**Regeling registratie en declaratie protonentherapie**

Op grond van de artikelen 35, 36, 37 en 38 van de Wet marktordening gezondheidszorg (Wmg), alsmede de beleidsregel 'Prestaties en tarieven protonentherapie', stelt de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) de volgende regeling vast.

Artikel 1. Reikwijdte

Deze regeling is van toepassing op zorgaanbieders die op grond van een vergunning ex artikel 2 WBMV, afgegeven door de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), gerechtigd zijn om protonentherapie aan te bieden en te leveren.

Artikel 2. Doel van de regeling

In deze regeling legt de NZa regels vast die zorgaanbieders als bedoeld in artikel 1 in acht moeten nemen bij het aanbieden en leveren van protonentherapie.

Artikel 3. Begripsbepalingen

In deze regeling wordt verstaan onder:

- a. *DBC-zorgproduct voor protonentherapie*: een declarabele prestatie in het kader van protonentherapie.
- b. *Protonentherapie*: een vorm van radiotherapie, waarbij protonen uit waterstofkernen worden toegepast.¹

Artikel 4. Algemeen

De begrips-, registratie- en declaratiebepalingen zoals opgenomen in de Regeling 'Medisch specialistische zorg' zijn van overeenkomstige toepassing op de aanbieders van protonentherapie, tenzij in de onderhavige regeling anders is bepaald.

Artikel 5. Registratiebepalingen

1. Een DBC-zorgproduct voor protonentherapie wordt geregistreerd op het moment dat de eerste activiteit in dit kader plaatsvindt gericht op een nieuwe zorgvraag van de patiënt.
2. Het DBC-zorgproduct 'Follow-up na protonenbehandeling' wordt geregistreerd op het eerste contactmoment in het kader van de follow-up.
3. Een DBC-zorgproduct voor protonentherapie beslaat een periode van 120 dagen, ongeacht de feitelijke behandelduur.
4. Indien na het verstrijken van de 120 dagen termijn, bedoeld in het derde lid, nog activiteiten worden uitgevoerd die behoren bij de protonenbehandeling, moeten deze activiteiten en de daaraan verbonden kosten worden toegerekend aan het initiële DBC-zorgproduct voor de behandeling met protonen. Voor deze activiteiten mag geen nieuw DBC-zorgproduct worden geregistreerd.

¹ Artikel 1 Regeling protonentherapie.

Nederlandse Zorgautoriteit

Kenmerk
NR/CU-265Pagina
2 van 4

5. Indien van toepassing, moeten DBC-zorgproducten serieel worden geregistreerd. Slechts de volgende seriële combinaties zijn mogelijk:
 - Planningsvergelijking protonen- en fotonentherapie – Voorbereiding protonentherapie (niet gevolgd door bestraling);
 - Protonentherapie licht, middel, zwaar – Follow up na protonenbehandeling;
 - Planningsvergelijking protonen- en fotonentherapie – Protonentherapie licht, middel, zwaar – Follow up na protonenbehandeling;
 - Protonentherapie oog, kind – Follow up na protonenbehandeling.
6. De verleende zorg wordt vastgelegd in door de NZa vastgestelde enkelzijdig omschreven zorgactiviteiten. Dit betreft voor protonentherapie de zorgactiviteiten, zoals opgenomen in bijlage 1a.
7. De beroepsbeoefenaar die de poortfunctie uitvoert, is verantwoordelijk voor de juiste registratie van de ICD-10 code van de hoofddiagnose.
8. De beroepsbeoefenaar die de poortfunctie uitvoert, is verantwoordelijk voor de juiste registratie van de lokalisatie van de tumor, voor zover deze niet al eenduidig kan worden afgeleid uit de geregistreerde diagnose en relevant is voor de typering van het te declareren DBC-zorgproduct.
9. De beroepsbeoefenaar die de poortfunctie uitvoert, is verantwoordelijk voor de juiste registratie van de uitkomst van de planningsvergelijking protonen- en fotonentherapie.

Artikel 6. Declaratiebepalingen

1. Een zorgverlener mag een DBC-zorgproduct voor protonentherapie niet declareren, indien niet is voldaan aan de bepalingen van deze regeling en die van de beleidsregel 'Prestaties en tarieven protonentherapie'.
2. Een zorgverlener mag een DBC-zorgproduct voor protonentherapie slechts declareren, indien aantoonbaar is voldaan aan voorschrift 1 van Bijlage 3 behorend bij de Regeling Protonentherapie d.d. 29 juli 2013, kenmerk 129230-106270-CZ, van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, luidend:
 1. De vergunninghouder stelt samen met de andere vergunninghouders en de beroepsgroep landelijke uniforme indicatieprotocollen vast en hanteert deze protocollen bij de beoordeling of patiënten in aanmerking komen voor protonentherapie.
3. Het DBC-zorgproduct voor protonentherapie moet worden gedeclareerd bij de patiënt of bij de zorgverzekeraar waar de patiënt op de startdatum van het DBC-zorgproduct is verzekerd.
4. Declaratie van parallelle DBC-zorgproducten voor behandeling met protonen is niet toegestaan.
5. DBC-zorgproducten voor protonentherapie mogen alleen in rekening worden gebracht indien sprake is van een op zichzelf staande protonenbehandeling.

Hiermee wordt bedoeld dat geen sprake is van een protonenbehandeling gecombineerd met een fotonenbehandeling voor dezelfde tumor.

Kenmerk
NR/CU-265
Pagina
3 van 4

6. Een declaratie van een DBC-zorgproduct voor protonentherapie vermeldt minimaal de volgende gegevens:
 - a) **DBC-zorgproduct startdatum:** Een subtraject wordt afgeleid tot een DBC-zorgproduct en heeft een eigen startdatum.
 - b) **DBC-zorgproduct einddatum:** Een subtraject wordt afgeleid tot een afzonderlijk DBC-zorgproduct en heeft een eigen einddatum.
 - c) **(Typerende) Diagnose (ICD-10):** De diagnose die de geleverde zorg over de te declareren periode het beste typeert.
 - d) **Lokalisatie:** De lokalisatie van de tumor dient vermeld te worden op de declaratie, voor zover deze niet al eenduidig kan worden afgeleid uit de geregistreerde diagnose en relevant is voor de typering van het te declareren DBC-zorgproduct.
 - e) **Uitkomst planningsvergelijking protonen- en fotonentherapie**
 - f) **Gedeclareerd bedrag:** Op de declaratie dient het gedeclareerde bedrag van het DBC-zorgproduct opgenomen te zijn.
 - g) **Type verwijzer:** Op de declaratie dient het type verwijzer vermeld te worden naar onderstaande classificatie:
 1. Zelfverwijzer SEH (een patiënt die zich meldt bij de SEH zonder verwijzing).
 2. Zelfverwijzer niet-SEH (bijvoorbeeld een patiënt die zich meldt bij de polikliniek zonder verwijzing).
 3. Verwezen patiënt SEH (Een patiënt die zich meldt bij de SEH met een verwijzing).
 4. Verwezen patiënt niet-SEH vanuit eerstelijns (bijvoorbeeld een patiënt die zich meldt bij de polikliniek met een verwijzing vanuit de eerstelijns).
 5. Verwezen patiënt niet-SEH vanuit ander specialisme binnen dezelfde instelling (bijvoorbeeld een patiënt die zich meldt bij de polikliniek met een verwijzing van een ander medisch specialisme binnen dezelfde instelling).
 6. Verwezen patiënt niet-SEH vanuit andere instelling (bijvoorbeeld een patiënt die zich meldt bij de polikliniek met een verwijzing van andere instelling).
 7. Eigen patiënt (bijvoorbeeld ingeval vervolg traject of nieuwe zorgvraag van eigen patiënt).
 8. Verwezen patiënt niet-SEH vanuit eerstelijns, maar verwijzer heeft geen AGB-code (bijvoorbeeld ingeval van optometristen).
 - h) **AGB-code verwijzer:** Indien er sprake is van type verwijzer genoemd onder g3, g4 en g6 dient op de declaratie een AGB-code van de verwijzende zorgaanbieder vermeld te worden. Dit kan een instelling, een praktijk of een natuurlijk persoon zijn. Indien er sprake is van type verwijzer genoemd onder g5 en g7 dient op de declaratie een AGB-code vermeld te worden van de natuurlijke persoon die doorverwijst.
 - i) **AGB-code verwijzend specialisme:** Indien er sprake is van type verwijzer genoemd onder g5, g6 of g7 dient op de declaratie ook een AGB-code van het verwijzend specialisme vermeld te worden.
 - j) **Zorgactiviteiten:**
 1. Vermelding zorgactiviteiten
 - Indien één van de in bijlage 1b genoemde zorgactiviteiten deel uit maakt van het lokale profiel van een DBC-zorgproduct voor protonentherapie, dienen de code, omschrijving, het aantal en de uitvoerdatum van deze zorgactiviteit te worden vermeld op de declaratie.

Nederlandse Zorgautoriteit

2. Privacyverklaring

- De verplichting genoemd onder artikel 6 onderdeel j sub 1 van deze Regeling, blijven buiten toepassing indien de patiënt en de zorgaanbieder gezamenlijk een privacyverklaring hebben ondertekend als bedoeld in bijlage 11 van de Regeling medisch specialistische zorg. Deze verklaring dient voor de zorgverzekeraar te allen tijde opvraagbaar te zijn.

Kenmerk
NR/CU-265Pagina
4 van 4

3. Bewaren afschrift

- De zorgaanbieder is verplicht in zijn administratie een afschrift te houden van de verklaring genoemd onder j2.

4. Controle door de zorgverzekeraar

- Controle door de zorgverzekeraar op de rechtmatigheid van nota's die, vergezeld van een verklaring als bedoeld onder j2, ter betaling aan die zorgverzekeraar zijn aangeboden, vindt uitsluitend plaats door of onder de verantwoordelijkheid van een medisch adviseur.

Artikel 7. Inwerkingtreding en citeertitel

Deze regeling treedt in werking op de dag na publicatie in de Staatscourant. Ingevolge artikel 20, tweede lid, onderdeel a, van de Wet marktordening gezondheidszorg (Wmg) zal deze regeling in de Staatscourant worden geplaatst.

Deze regeling kan worden aangehaald als: 'Regeling protonentherapie'.

De Nederlandse Zorgautoriteit,

dr. M.J. Kaljouw
voorzitter Raad van Bestuur



NVRO Secretariaat
Postbus 8176
3503 RD Utrecht
tel: 030-6868775
fax: 030-6868779
e-mail: secretariaat@nvro.nl
web: www.nvro.nl

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
t.a.v. (10)(2e)

per e-mail: (10)(2e) @minvws.nl

Utrecht, 17 oktober 2016

Onze referentie : 2016-3146

Betreft : adviesaanvraag protonenradiotherapie

Geachte (10)(2e)

In Nederland zijn vier vergunningen voor de behandeling met protonen radiotherapie afgegeven. Onderdeel van deze vergunningen is het hospital-based criterium. In het gesprek dat wij vanuit de NVRO met u hadden d.d. 28 juni jl. is dit criterium ook ter sprake gekomen.

Ons is gebleken dat het hospital-based criterium hernieuwd tegen het licht gaat worden gehouden. Met u heb ik dit op 17 oktober telefonisch besproken.

Mocht een her-evaluatie van (delen van) de vergunning aan de orde zijn, dan verzoek ik de minister de NVRO bij de totstandkoming van dit advies te betrekken.

Met vriendelijke groet
namens het bestuur,

(10)(2e)

Prof.dr. C.R.N. Rasch
voorzitter NVRO

Hanzeplein 1 Postbus 30 001, 9700 RB Groningen

Universitair Medisch Centrum Groningen

Raad van Bestuur

Aan
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en
Sport
Mw. Drs. V.J.W.C. Esman-Peeters
Directeur Curatieve Zorg
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Telefoon 050 - (10)(2e)
E-mail (10)(2e) umcg.nl
Intern postadres LA10

Bijlage(n) 6
Kenmerk 16.331 140 / RvB

Datum 15 september 2016
Onderwerp financiering UMC Protonen Therapie Centrum Groningen

Geachte mevrouw Esman-Peeters,

Op uw verzoek informeren wij u formeel over de wijze waarop het initiatief voor het UMC Protonen Therapie Centrum Groningen wordt gefinancierd. Eerder hebben wij u via een jaarbericht gemeld dat de zogenoemde *financial close* van dit initiatief was bereikt en dat met de bouw van het protonencentrum is gestart. Die bouw verloopt tot nu toe voorspoedig. Conform de planning kunnen omstreeks eind 2017 / begin 2018 de eerste patiënten in de nieuwe protonenfaciliteit worden behandeld. In dat kader zijn ook de gesprekken met diverse zorgverzekeraars geïntensiveerd over contractering van deze zorg. Daarbij zijn wij in de fase aanbeldend dat eerdere toezeggingen over contractering door verzekeraars nu nader worden uitgewerkt.

Hieronder treft u in samenvatting de totale financieringsbehoefte aan voor het UMC Protonen Therapie Centrum Groningen en ook informatie over de wijze waarop in die financieringsbehoefte is voorzien. In de bijlagen vindt u daarover meer specifieke gegevens. Wij verzoeken u dringend zeer prudent met deze informatie om te gaan en deze niet aan derden te verstekken, niet anders dan met kennisgeving aan ons en pas na onze schriftelijke toestemming.

Het initiatief voor het UMC Protonen Therapie Centrum Groningen kent een totale financieringsbehoefte van (10)(1e) euro. Dat bedrag is exclusief BTW. Wij verwijzen naar de bijlage met het investeringsoverzicht in de tariefaanvraag zoals die door het UMCG is ingediend bij de NZa (bladzijde 5: NB. de bedragen in deze tabel zijn inclusief BTW).

**umcg**

(10)(1c)

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd over de invulling en borging van de financiering voor het UMC Protonen Therapie Centrum Groningen. Mocht u naar aanleiding van deze brief daarover nog aanvullende vragen hebben, dan zijn wij uiteraard bereid deze te beantwoorden.

Met vriendelijke groet,
namens de Raad van Bestuur,

(10)(2e)

drs. H.A. Snapper RA RC,
lid Raad van Bestuur.



umcg

Zorginstituut Nederland

Aan de leden van de Expertgroep Protonentherapie

agenda

Zorginstituut Nederland
 Oncologie
 Eekholt 4
 1112 XH Diemen
 Postbus 320
 1110 AH Diemen
 www.zorginstituutnederland.nl
 info@zinl.nl
 T +31 (0) (10)(2e)
Contactpersoon
 (10)(2e)

Omschrijving	Expertgroep Protonentherapie	Datum 10 januari 2017
Vergaderdatum en -tijd	17 januari 2017 van 15.00 tot 17.00 uur Zorginstituut Nederland in Diemen Vergaderzaal Venus	Onze referentie 2016136034
Aanwezig	Heer (10)(2e) Gezondheidsraad Heer (10)(2e) LPPT Heer Rasch, NVRO Heer (10)(2e) NVRO Mevrouw (10)(2e) NFU Heer (10)(2e) NVZ Heer (10)(2e) NZa (10) (10)(2e) VWS Heer (10)(2e) ZN Mevrouw (10)(2e) ZonMw Heer (10)(2e) HTA deskundige <i>Telefonisch aanwezig:</i> Mevrouw (10)(2e) Leven met kanker <i>Namens Zorginstituut Nederland</i> (10)(2e)	
Afwezig	Mevrouw Grutters, HTA deskundige	

1 Opening en mededelingen

2 Verslag teleconferentie vergadering van 7 juli 2016 (2016090539)

Gaat hierbij

Ter vaststelling

2 Bouw protonencentra

2.1 Stand van zaken gestarte initiatieven

2.2 Stand van zaken APTC

2.3 Adviesaanvraag VWS aan Gezondheidsraad over protonentherapie, criterium hospital based. Brief van 22 december 2016 (2017000892)

Gaat hierbij

Zorginstituut Nederland
Oncologie

Datum
10 januari 2017
Onze referentie
2016136034

3 Landelijk platform Protonentherapie (LPPT) en NVRO. Stand van zaken / bijzonderheden:

3.1 Consensusdocument voor de selectie van patiënten met een model-based indicatie voor protonentherapie

Verwachte toezending 16 januari 2017..

3.2 Relevantie totstandkoming indicatieprotocollen voor model based indicaties en standaard indicaties in relatie tot:

- voorwaarde vergunning
- declaratie geleverde zorg
- indicatievereiste Zvw

Bespreking

3.3 Stand van zaken opstellen indicatieprotocollen voor specifieke indicaties

- Hoofdhalstumoren
(1e concept bijna gereed: ter bespreking met LPHHT/LPPT)
- Prostaatkanker
(selectie NTCP model afgerond: eerste concept indicatie-protocol wordt geschreven)
- Long-en slokdarmkanker
(selectie NTCP model afgerond en ter bespreking geweest op plenaire bijeenkomst/commissie)
- Mammacarcinoom
(preselectie artikelen gereed, NTCP-selectie bijeenkomst in september 2016)
- Neuro-oncologie
(werkgroep is samengesteld. Eerste instructie bijeenkomst is in september 2016)
- Gynaecologie
(werkgroep moet worden gevormd)
- intra-oculaire tumoren, chordomen/chondrosarcomen en pediatrische tumoren

3.4 Verwijsprotocol schedelbasistumoren

Verwachte toezending 16 januari 2017.

3 Protonentherapie kindertumoren

3.5 *Initiatief nationaal plan kinderradiotherapie: stand van zaken*

3.6 *Opstellen kwaliteitscriteria verwijzing naar buitenland: stand van zaken*

4 Protonentherapie binnen- en buitenland

4.1 *Inkoop door zorgverzekeraars: stand van zaken / bijzonderheden*

4.2 *Vergoedingspraktijk zorgverzekeraars bij verwijzing naar buitenland: stand van zaken / bijzonderheden*

5 Declaratieregels NZa protocol

5.1 *Zijn er bijzonderheden te melden?*

6 Actualisatie getallen Signalement protonenbestraling

Gaat hierbij

Definitieve en goedgekeurde versie d.d. 14 juli 2016
(2016136040)

7 Ontwikkelingen in binnen- en buitenland

7.1 *Zijn er bijzonderheden te melden?*

8 Samenvatting en vervolgspraken**9 Voorstel datum volgende bijeenkomst:**

Dinsdag 23 mei 2017, 16.00 – 18.00 uur

10 Rondvraag en sluiting

Zorginstituut Nederland
Oncologie

Datum
10 januari 2017

Onze referentie
2016136034