



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland

Zorg
Advies Pakket en Kwaliteit
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. mr. B. Blekkenhorst
T +31622748832

2024024957

Datum 21 augustus 2024
Betreft Standpunt Radiotherapie bij M. Ledderhose

Onze referentie

2024024957

Geachte mevrouw Agema,

Hierbij zenden wij u het standpunt Radiotherapie bij M. Ledderhose. Wij concluderen dat de behandeling bij de genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. De zorg komt daarom in aanmerking voor vergoeding ten laste van de Zorgverzekeringswet (basisverzekering).

Aanleiding

In 2013 heeft het toenmalige College voor Zorgverzekeringen (de rechtsvoorganger van Zorginstituut Nederland) een negatief standpunt ingenomen met betrekking tot radiotherapie bij M. Ledderhose. De conclusie was dat er onvoldoende bewijs van goede methodologische kwaliteit beschikbaar was om behandeling met radiotherapie bij de ziekte van M. Ledderhose als effectief te beschouwen. In 2018 heeft een ad-hoc werkgroep namens Zorgverzekeraars Nederland opnieuw gekeken naar het wetenschappelijke bewijs voor radiotherapie bij M. Ledderhose en deze werkgroep is toen tot dezelfde conclusie gekomen. In 2023 is er een studie gepubliceerd waarin de effectiviteit van radiotherapie bij patiënten met symptomatische M. Ledderhose is onderzocht. De Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie stelt dat op basis van dit onderzoek radiotherapie bij M. Ledderhose effectief is en heeft daarom een verzoek tot duiding gedaan.

Standpunt

Alle relevante aspecten overwegende concluderen wij dat radiotherapie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten met symptomatische M. Ledderhose. Kijkend naar de effectgrootte en de duur van het effect vinden wij het voldoende aannemelijk dat er een (causale) relatie bestaat tussen radiotherapie en verminderde pijnklachten veroorzaakt door M. Ledderhose. Daarnaast is het voldoende aannemelijk gemaakt dat radiotherapie leidt tot een betere kwaliteit van leven bij deze patiënten. Tot slot zijn er nauwelijks tot geen complicaties gerapporteerd en is er consensus onder de radiotherapeuten dat radiotherapie voor patiënten met ernstige immobiliserende klachten de eerste keuze is. Hoewel er nog enkele (rest)onzekerheden bestaan over het natuurlijke ziektebeloop verwachten we dat, mede gezien de zeldzaamheid van de aandoening, er geen nieuwe evidence beschikbaar komt die hier meer uidelijkheid over zal scheppen.

Conclusie

Op basis van de huidige wetenschappelijke onderbouwing en aanvullende argumenten concludeert het Zorginstituut dat bij patiënten met M. Ledderhose radiotherapie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Gevolg hiervan is dat deze interventie bij genoemde indicatie behoort tot te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Ingangsdatum

Het standpunt heeft een ingangsdatum in het verleden, namelijk 20 mei 2023. Bij een positief standpunt is het van belang om aan te geven op welk moment voldaan is aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Dat is het moment waarop de zorg tot de te verzekeren prestaties is gaan behoren (indien ook aan de overige voorwaarden is voldaan). Het gaat er dan om dat wordt vastgesteld op welk moment de gegevens die bepalend, doorslaggevend zijn voor de omslag (de conclusie dat de zorg is gaan voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk') door publicatie openbaar zijn geworden. Het kan bijvoorbeeld zijn dat de gegevens uit een bepaald wetenschappelijk onderzoek of de binnen de beroepsgroep bereikte consensus de doorslag geven. De publicatiedatum van de betreffende gegevens is dan de datum van omslag. In dit geval is van doorslaggevende betekenis de publicatiedatum van de Haan et al. (2023) 'Radiotherapy for Ledderhose disease: Results of the LedRad-study, a prospective multicentre randomised double-blind phase 3 trial' *Radiother. Oncol.* op 20 mei 2023.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg
Advies Pakket en Kwaliteit

Datum
21 augustus 2024

Onze referentie
2024024957



Standpunt Radiotherapie bij M. Ledderhose

Inleiding

Bij onduidelijkheid over de effectiviteit van een interventie-indicatiecombinatie of een vraag om verduidelijking hiervan start het Zorginstituut gewoonlijk met een screening. Dit houdt in dat de vraag wordt verhelderd, de literatuur en richtlijnen worden gescreend en de grootte van het indicatiegebied wordt nagaan. Daarnaast wordt een inschatting gemaakt van het totale kostenbeslag van de interventie. Op basis van deze screening wordt de passende vervolgstap bepaald. Als op basis van de verzamelde informatie duidelijk is dat de zorg wel of juist niet voldoet aan de wettelijke criteria (stand wetenschap en praktijk dan wel plegen te bieden-criterium) en er geen andere risico's gezien worden, bijvoorbeeld op het gebied van indicatie uitbreiding of ongunstige kosteneffectiviteit, dan kan een minder intensief duidingsproces (marginale toetsing) volstaan.

In dit geval is na een deliberatief proces waarin verschillende bevindingen zijn afgewogen, geconcludeerd dat de conclusie over de stand van de wetenschap en praktijk na een minder intensief duidingsproces standhoudt¹. De uitkomst hiervan is een conclusie over de stand van de wetenschap en praktijk en het product wordt aangemerkt als een standpunt.

Aanleiding

De Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) heeft op 12 februari 2024 een verzoek tot het opstarten van een duiding neergelegd bij het Zorginstituut met betrekking tot radiotherapie bij Morbus Ledderhose (M. Ledderhose). Het verzoek is per brief onderschreven door patiëntenvereniging Dupuytren Nederland.

Achtergrond (indien nodig)

In 2013 heeft het toenmalige College voor Zorgverzekeringen (de rechtsvoorganger van Zorginstituut Nederland) een negatief standpunt ingenomen met betrekking tot radiotherapie bij M. Ledderhose. De conclusie was dat er onvoldoende bewijs van goede methodologische kwaliteit beschikbaar was om behandeling met radiotherapie bij de ziekte van M. Ledderhose als effectief te beschouwen. In 2018 heeft een ad-hoc werkgroep namens Zorgverzekeraars Nederland opnieuw gekeken naar het wetenschappelijke bewijs voor radiotherapie bij M. Ledderhose en deze werkgroep is toen tot dezelfde conclusie gekomen. In 2023 is er een studie^[1] gepubliceerd waarin de effectiviteit van radiotherapie bij patiënten met symptomatische M. Ledderhose is onderzocht. De Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie stelt dat op basis van dit onderzoek radiotherapie bij M. Ledderhose effectief is en heeft daarom een verzoek tot duiding gedaan.

Interventie, positionering en claim

M. Ledderhose is een hyperproliferatieve niet-maligne aandoening van de plantaire aponeurose (voetzool). Typisch zijn 'knobbeltjes' aan de plantaire fascie. De maximale grootte van de knobbeltjes is vaak 1 à 2 centimeter. Klachten van de patiënt zijn gevoel van spanning, druk en/of branden. M. Ledderhose kan pijnklachten geven zowel bij inspanning als in rust en kan de kwaliteit van leven beïnvloeden. De ziekte kenmerkt zich door een (mogelijk/intermitterend) chronisch en vaak onvoorspelbaar karakter. Het natuurlijk beloop is moeilijk te voorspellen; progressie kan spontaan stoppen. In de wetenschappelijke literatuur is weinig bekend over het natuurlijk beloop van M. Ledderhose. Het is dus niet bekend indien er geen actieve behandeling wordt ingezet, of de klachten in de loop der tijd verminderen.

De aandoening komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en er is een verband met andere

¹ Gelet op het proces tijdens van de screening waarin verschillende bevindingen worden afgewogen en het vertrouwen in de conclusie na een marginale toetsing is het verzamelen en beoordelen van evidence middels een systematische review en GRADE niet meer noodzakelijk. Zie ter informatie ook: Gordon H. Guyatta GH, Holger J. Schunemann HJ, Djulbegovic B. Guideline panels should not GRADE good practice statements, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.12.011>

vormen van fibromatose, zoals de ziekte van Dupuytren en de ziekte van Peyronie. De etiologie en epidemiologie van M. Ledderhose zijn niet precies bekend. In 25% van de gevallen zijn beide voeten aangedaan. De prevalentie is laag, met ongeveer 1-2 patiënten met symptomatische LD per 100.000^[2]. De NVRO schat dat in Nederland ongeveer 50 patiënten per jaar die gediagnosticeerd zijn met M. Ledderhose graag in aanmerking willen komen voor radiotherapie.

Interventie

De interventie betreft het toepassen van radiotherapie bij symptomatische patiënten met M. Ledderhose. Hierbij wordt gebruik gemaakt van elektronen of orthovolt, omdat deze technieken een zeer oppervlakkige penetratie hebben. Radiotherapie wordt toegediend in twee afzonderlijke behandeldagen van vijf dagelijkse fracties van elk 3 Gy tot een totale dosis van 30 Gy. Tussen de twee behandeldagen zit ongeveer 10 weken.

Populatie

Radiotherapie wordt ingezet wanneer (de klachten van) M. Ledderhose beperkend/belemmerend werken in het dagelijks leven. Beperkingen die patiënten ervaren in het dagelijks functioneren zijn erg uiteenlopend. Patiënten ervaren beperkingen in het staan en lopen, maar ook in arbeidsparticipatie en vrijetijdsbesteding. Ook geven patiënten aan last te hebben van verstoorde nachtrust.

Positionering

Radiotherapie wordt ingezet wanneer (de klachten van) M. Ledderhose beperkend/belemmerend werken in het dagelijkse leven. Dit is onafhankelijk van het stadium waarin de ziekte zich bevindt. Er is geen wetenschappelijk bewijs dat radiotherapie alleen effectief is in het beginstadium van de ziekte.

Claim

Radiotherapie bij symptomatische patiënten met M. Ledderhose leidt tot het verminderen of verdwijnen van pijnklachten, een betere kwaliteit van leven en een verbeterde mobiliteit van patiënten.

Richtlijnen, standpunten en protocollen

Er bestaan in Nederland geen richtlijnen voor M. Ledderhose. Ook internationaal zijn er geen evidence-based richtlijnen.

Literatuur

Passend onderzoeksprofiel

De optimale studieopzet voor het bepalen van de effectiviteit van radiotherapie is een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek van voldoende omvang en kwaliteit (RCT). Blindering van behandelaren en patiënten is mogelijk. Uitkomsten worden bij voorkeur beoordeeld door een geblindeerde effectbeoordelaar. Mede doordat de prevalentie van M. Ledderhose zeer laag is en er geen andere behandelingen mogelijk zijn voor deze groep, zullen ook observationele studies mee worden genomen als ondersteunend bewijs.

Literatuur

Er zijn sinds 2018 drie relevante studies verschenen. De LedRAD-studie^[1], een prospectieve, multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde studie. In dit artikel wordt verwezen naar een Nederlandse retrospectieve studie (de Haan, 2022^[3]). In 2018 verscheen er een systematic review naar behandelingen bij M. Ledderhose^[4]. Daarnaast is er een kosteneffectiviteitsstudie (de Haan en Groen, 2023^[5]) gepubliceerd op basis van de resultaten van de LedRad-studie.

LedRad studie van De Haan en van Nes (2023)

De LedRad studie is een gerandomiseerde, prospectieve, multicenter, dubbel geblindeerde studie bij volwassen LD-patiënten (N=84; 130 voeten). Patiënten werden geïncludeerd als ze een WHO-performance status hadden van 0-2; en een pijnscore op de Numeric Rating Scale

(NRS) gerelateerd aan LD van 2 of meer (range 0-10). Patiënten werden gerandomiseerd naar een RT-arm of een sham RT-arm. De primaire uitkomstmaat was de afname in pijn vergeleken met de baseline op 12 maanden. Secundaire uitkomsten waren pijnreductie op 6 en 18 maanden, kwaliteit van leven, loop- en stapssnelheid, pijnrespons en complicaties. De studie was gepowerd op 80 patiënten om een absoluut verschil in pijnrespons te detecteren van 35% op 12 maanden (25% placebo-effect en 60% response in de radiotherapie-groep).

Resultaten:

De pijnscore daalde in zowel de RT-arm als de sham-arm, resp. van $5,8 \pm 2,1$ op baseline naar $3,2 \pm 2,6$ op 6 maanden, en van $5,6 \pm 2,1$ op baseline naar $3,4 \pm 2,5$. Op 12 maanden daalde de pijnscore in de RT-groep verder naar $2,5 \pm 2,5$. Ten opzichte van de baseline is dit een reductie van 3,3 (95%BI -4,11 tot -2,49). In de sham-groep daalde de score in dezelfde periode van $5,6 \pm 2,1$ naar $3,6 \pm 3,0$. Dit is een reductie van 2,0 (95%BI -2,91 tot -1,09). Op 18 maanden daalde de RT-arm verder door naar $2,1 \pm 2,3$ (een daling t.o.v. de baseline van 63,8%), de sham-arm bleef ongeveer gelijk op $3,4 \pm 2,8$ (een daling t.o.v. de baseline van 39,29%). De pijnrespons (cumulatieve complete en partiële responsen) op 12 maanden was 74% in de RT-arm en 56% in de sham-arm. Op 12 maanden had 37% in de RT-arm een complete pijnrespons en 37% een partiële pijnrespons. In de sham-arm waren deze percentages respectievelijk 17% en 39%. Op 18 maanden waren de percentages in de RT-arm 39% en 38%; en in de sham-arm 15% en 39%. Kijkend naar de complete responsen is het beeld in de sham-arm op 12 en 18 maanden respectievelijk 17% en 15%. De complete responsen op 12 en 18 maanden in de RT-arm waren respectievelijk 37% en 39%.

De loopsnelheid (in m/sec) steeg licht in de RT-arm van $1,53 \pm 0,27$ m/s op baseline naar $1,65 \pm 0,26$ m/s op 18 maanden. In de sham-arm bleef dit ongeveer gelijk van $1,56 \pm 0,31$ m/s naar $1,58 \pm 0,30$.

De stapssnelheid (stappen per seconde) steeg licht in de RT-arm: van $2,18 \pm 0,26$ naar $2,25 \pm 0,26$ op 18 maanden. In dezelfde periode daalde de stapssnelheid in de sham-arm licht: van $2,24 \pm 0,58$ naar $2,12 \pm 0,22$.

De gemiddelde kwaliteit van leven, gemeten met de EQ-5D-5L, verbeterde in beide groepen. Op 6 maanden steeg de gemiddelde score van $0,63 \pm 0,26^2$ op baseline naar $0,82 \pm 0,11$ op 6 maanden. In de sham-arm steeg de score in dezelfde periode van $0,71 \pm 0,21$ naar $0,77 \pm 0,22$. In de RT-arm steeg de score op 18 maanden verder naar $0,84 \pm 0,15$ en bleef deze in de sham-arm ongeveer gelijk $0,76 \pm 0,24$.

Tijdens de geblindeerde fase van de studie was er geen significant verschil in complicaties tussen de twee groepen. Er werden vier *serious adverse events* (SAE) gerapporteerd, waarvan één in de RT-arm. Deze was niet gerelateerd aan de behandeling. De meest voorkomende complicaties waren roodheid van de huid, droge huid, brandend gevoel en meer pijn. Van de gerapporteerde complicaties waren er 13 (13%) waarschijnlijk, 84 (86%) mogelijk en één (1%) onwaarschijnlijk gerelateerd aan de behandeling.

Retrospectieve studie van De Haan (2022)^[3]

Een retrospectieve studie uitgevoerd in Groningen bij patiënten met M. Ledderhose die tussen 2008 en 2017 met radiotherapie zijn behandeld. In deze periode hebben 82 patiënten de behandeling ondergaan, waarvan 67 (102 voeten) in de studie zijn geïncludeerd. Patiënten ontvingen vragenlijsten m.b.t. pijnniveau (Brief Pain Inventory), kwaliteit van leven (EQ-5D-5L), lange termijn complicaties en tevredenheid met de behandeling. Daarnaast werd er gekeken naar pijnrespons. Er was sprake van een complete pijnrespons als de huidige pijnscore 0 was, i.c.m. een daling t.o.v. de baseline pijnscore van minstens 2 punten op de pijnschaal. Een partiële pijnrespons werd gedefinieerd als de huidige pijnscore minimaal 1 was, en de daling t.o.v. de baseline minstens 2 punten was. Geen verandering in de pijnscore was gedefinieerd als maximaal 1 punt verschil met de baselinescore. Progressieve pijn werd gedefinieerd als een verhoging van de pijnscore van minimaal 2 punten. De pijnscore op

² Standaard deviatie EQ-5D verkregen via correspondentie met auteurs.

baseline werd retrospectief uitgevraagd. De minimale follow-up duur was 2 jaar, met een mediane follow-up van 49 maanden (range 24-132 maanden).

Resultaten:

Bij 42 voeten (41,2%) werd een complete pijnrespons gevonden, een partiële pijnrespons in 38 voeten (37,3%) en geen verandering in 22 voeten (22,1%). Bij geen van de patiënten was er sprake van progressieve pijnrespons. De EQ-5D-5L score na radiotherapie was $0,856 \pm 0,13$. Er is geen EQ-5D score op baseline bekend. De pijnscore, die retrospectief was uitgevraagd, was op baseline $5,7 \pm 2,5$ en tijdens het follow-up moment was dit $1,7 \pm 2,1$. Twee soorten lange termijn complicaties zijn gevonden: Droge huid (n=10, 15%) en roodheid van de huid (n=2, 3%). Voorts gaf 69% van de patiënten aan een blijvend positief effect te ervaren en gaf 78% aan tevreden te zijn met het effect van de behandeling.

Systematic review Fuiano et al. (2018)^[4]

In een systematic review uit 2018 worden twee studies beschreven waarin radiotherapie als stand-alone behandeling werd gegeven aan patiënten met M. Ledderhose. In de studie van Heyd et al. werden tussen 2003 en 2008 24 patiënten (33 voeten) behandeld met radiotherapie. Bij 11 voeten (33,3%) werd complete remissie behaald bij een mediane follow-up van 22,5 maanden. Bij 18 voeten werd partiële remissie bereikt en bij de overige 4 voeten bleef de ziekte stabiel. Pijnremissie werd behaald in 13/19 patiënten (68,4%). In de studie van Grenfell en Borg^[6] werden 3 patiënten behandeld (5 voeten). Tijdens de follow-up reageerden 5 voeten symptomatisch op de behandeling en werd in 3 voeten een reductie in de grootte van de nodules gevonden.

Kosteneffectiviteitsstudie de Haan en Groen (2023)

Op basis van de LedRad studie is een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd vanuit een maatschappelijk perspectief. Het betreft een empirische economische evaluatie met een maximale tijdshorizon van 18 maanden. Voor de behandeling werd uitgegaan van een kostprijs van €2.325. Op 12 en 18 maanden werden in de RT-arm lagere totale kosten (excl. Behandelkosten) per patiënt gevonden dan in de sham-RT arm (resp. €727 vs €1.849 en €1.012 vs €2.213). Op 12 maanden werd een *incremental cost-effectiveness ratio* gevonden van €14.248 per QALY. Daarnaast hebben ze ook een *cost-effectiveness acceptability-curve* gepresenteerd. Bij een drempelwaarde van €20.000 per QALY (drempelwaarde voor lage ziektelast), is de kans 58% dat radiotherapie bij M. Ledderhose kosteneffectief is.

Bespreking

(Kosten)effectiviteitsargumenten

In de RCT wordt in beide armen op 6 maanden een substantiële daling gezien van de pijnscore t.o.v. de baseline. In de RT-arm daalt de pijnscore door tot 18 maanden, terwijl deze in de sham-arm ongeveer gelijk blijft. De pijnscore daalde in de RT-arm met 63,8% over 18 maanden en in de sham-groep met ongeveer 39%. Bij onderzoek naar pijn wordt uitgegaan dat een relatieve afname van minimaal 55% door de patiënt als klinisch relevant wordt ervaren^[7]. Op de uitkomstmaat stapsgewijs zien we een soortgelijke trend, zij het minder groot. Eenzelfde beeld is ook te zien bij kwaliteit van leven. Er is een verbetering na 6 maanden te zien in zowel de sham-arm als in de RT-arm. Op beide uitkomstmaten zien we in de RT-arm een verdere verbetering, terwijl in de sham-arm het initiële effect wordt geconsolideerd. Het is onbekend of de verbetering in de RT-arm verder doorzet na 18 maanden, hiervoor was de follow-up duur te kort. De gemiddelde kwaliteit van leven komt overeen met de kwaliteit van leven van de algemene bevolking. In de RT-arm zien we bovendien dat substantieel meer patiënten een complete pijnrespons hebben dan in de sham-arm.

In de retrospectieve studie zien we dat een soortgelijk percentage een complete pijnrespons heeft 39% om 41% bij een mediane follow-up duur van 49 maanden. De pijnscore in de retrospectieve studie verbetert ook substantieel, echter is deze op baseline retrospectief uitgevraagd. De EQ-5D score van de patiënten is hoog met 0,856. Hoewel er onzekerheden

zijn rondom de gevonden resultaten – samenhangend met de retrospectieve studieopzet en de subjectieve uitkomstmaten - wijzen de geobserveerde effecten in dezelfde richting dat radiotherapie een positief effect heeft op de ernst van de pijn en de kwaliteit van leven.

De kosten lijken daarnaast zeer beperkt voor deze groep. In de kosteneffectiviteitsstudie wordt uitgegaan van éénmalige behandelkosten van €2.325 voor een groep van ongeveer 50 tot 100 patiënten per jaar. De budgetimpact lijkt daarom beperkt.

Medische argumenten

M. Ledderhose is een zeer zeldzame aandoening. Patiënten met symptomatische M. Ledderhose zijn vaak in aanzienlijke mate functioneel beperkt. Voor patiënten bestaan geen bewezen effectieve (curatieve) behandelalternatieven, behalve symptomatische behandelingen. In die zin kan gesteld worden dat radiotherapie voor deze groep patiënten een last-resort behandeloptie is. Het risico op complicaties door radiotherapie, in het bijzonder tweede primaire tumoren, lijkt daarnaast zeer beperkt gegeven de oppervlakkige penetratie.

Er zijn helaas geen gegevens beschikbaar over het natuurlijk beloop. Het is daarom onbekend in hoeverre de initiële verbetering die te zien is bij patiënten in beide studie-armen op 6 maanden het gevolg is van een placebo-effect of het natuurlijk beloop.

Overige argumenten

De LedRad heeft een goede methodologische opzet. Deze door ZonMw-gefinancierde RCT zou idealiter uitsluitend geven over de effectiviteit. Het is voor zover bekend, ook internationaal, de enige dubbelblinde, gerandomiseerde fase 3 studie. Gezien de zeldzaamheid van M. Ledderhose schatten wij de kans klein in dat er nogmaals een dergelijke studie met een langere follow-up wordt geïnitieerd.

Conclusie

Alle relevante aspecten overwegende concluderen wij dat radiotherapie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten met symptomatische M. Ledderhose. Kijkend naar de effectgrootte en de duur van het effect vinden wij het voldoende aannemelijk dat er een (causale) relatie bestaat tussen radiotherapie en verminderde pijnklachten veroorzaakt door M. Ledderhose. Daarnaast is het voldoende aannemelijk gemaakt dat radiotherapie leidt tot een betere kwaliteit van leven bij deze patiënten. Tot slot zijn er nauwelijks tot geen complicaties gerapporteerd en is er consensus onder de radiotherapeuten dat radiotherapie voor patiënten met ernstige immobiliserende klachten de eerste keuze is. Hoewel er nog enkele (rest)onzekerheden bestaan over het natuurlijk ziektebeloop, verwachten we dat, mede gezien de zeldzaamheid van de aandoening, er geen nieuwe evidence beschikbaar komt die hier meer duidelijkheid over zal scheppen.

Conclusie stand wetenschap en praktijk

Op basis van de huidige wetenschappelijke onderbouwing en aanvullende argumenten concludeert het Zorginstituut dat bij patiënten met M. Ledderhose radiotherapie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Gevolg hiervan is dat deze interventie bij genoemde indicatie behoort tot te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Partijen

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
Stichting Dupuytren Nederland
Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

Ingangsdatum

De ingangsdatum van dit standpunt ligt in het verleden, namelijk 20 mei 2023.

Bij een positief standpunt is het van belang om aan te geven op welk moment voldaan is aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Dat is het moment waarop de zorg tot

de te verzekeren prestaties is gaan behoren (indien ook aan de overige voorwaarden is voldaan). Het gaat er dan om dat wordt vastgesteld op welk moment de gegevens die bepalend, doorslaggevend zijn voor de omslag (de conclusie dat de zorg is gaan voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk') door publicatie openbaar zijn geworden. Het kan bijvoorbeeld zijn dat de gegevens uit een bepaald wetenschappelijk onderzoek of de binnen de beroepsgroep bereikte consensus de doorslag geven. De publicatiedatum van de betreffende gegevens is dan de datum van omslag.

In dit geval is van doorslaggevende betekenis de publicatiedatum van de Haan et al. (2023) 'Radiotherapy for Ledderhose disease: Results of the LedRad-study, a prospective multicentre randomised double-blind phase 3 trial' *Radiother. Oncol.* op 20 mei 2023.

Voorzitter Raad van Bestuur

Sjaak Wijma



Referentielijst

1. de Haan A, van Nes JGH, Kolff MW, et al. Radiotherapy for Ledderhose disease: Results of the LedRad-study, a prospective multicentre randomised double-blind phase 3 trial. *Radiother Oncol* 2023; 185: 109718.
2. Tomac A, Ion AP, Opreş DR, et al. Ledderhose's Disease: An Up-to-Date Review of a Rare Non-Malignant Disorder. *Clin Pract* 2023; 13: 1182-95.
3. de Haan A, van Nes JGH, Werker PMN, et al. Radiotherapy for patients with Ledderhose disease: Long-term effects, side effects and patient-rated outcome. *Radiother Oncol* 2022; 168: 83-8.
4. Fuiano M, Mosca M, Caravelli S, et al. Current concepts about treatment options of plantar fibromatosis: A systematic review of the literature. *Foot and Ankle Surgery* 2019; 25: 559-64.
5. de Haan A, Groen H, van Nes JGH, et al. An economic evaluation of radiotherapy for patients with symptomatic Ledderhose disease. *Radiother Oncol* 2023; 188: 109890.
6. Grenfell S and Borg M. Radiotherapy in fascial fibromatosis: a case series, literature review and considerations for treatment of early-stage disease. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014; 58: 641-7.
7. Emshoff R, Bertram S and Emshoff I. Clinically important difference thresholds of the visual analog scale: a conceptual model for identifying meaningful intraindividual changes for pain intensity. *Pain* 2011; 152: 2277-82.

Bijlage 1

Resultaten per studie beschreven

Studie	Studiekenmerken	Patiëntkenmerken	Interventie	Controle	Uitkomsten
De Haan et al. (2023)	<p>Studietype: Multicenter, dubbelblinde RCT</p> <p>Setting: 4 centra in Nederland</p> <p>Follow-up: 18 maanden.</p> <p>N op baseline: (I=42 (65 voeten), C=42 (65 voeten))</p>	<p>Patiënten met een pijnscore van >2 gerelateerd aan M. Ledderhose en een WHO performance score van 0-2. Patiënten werden geëxcludeerd als ze eerder waren behandeld met radiotherapie/chirurgie</p> <p>Gemiddelde leeftijd: I=55,8±8,6 C=55,9±10,2 M/V: I=14/28 C=13/29</p> <p><i>Uitkomsten:</i> Pijnscore, Loopsnelheid, stapsnelheid, kwaliteit van leven en pijnrespons.</p>	<p>Radiotherapie werd toegediend in twee afzonderlijke behandeldagen van vijf dagelijkse fracties van elk 3 Gy tot een totale dosis van 30 Gy. Tussen de twee behandeldagen zit ongeveer 10 weken.</p>	<p>Sham-radiotherapie. Patiënten ondergingen de regulier procedure van radiotherapie, zonder straling te ontvangen</p>	<p><i>Baseline:</i> Pijnscore (0-10): I=5,8±2,1 C=5,6±2,1 Loopsnelheid (m/s): I=1,53±0,27 C=1,56±0,31 Stapsnelheid (stappen/sec): I=2,18±0,26 C=2,24±0,58 Kwaliteit van leven (EQ-5D): I=0,63±0,26 C=0,71±0,21</p> <p><i>12 maanden:</i> Pijnscore (0-10): I=2,5±2,5 C=3,6±3,0 Loopsnelheid (m/s): I=1,65±0,23 C=1,61±0,26 Stapsnelheid (stappen/sec): I=2,28±0,28 C=2,18±0,21 Kwaliteit van leven (EQ-5D): I=0,85±0,12 C=0,77±0,20 Complete pijnrespons: I=37% C=17%</p>

					<p><i>18 maanden:</i> Pijnscore (0-10): I=2,1±2,3 C=3,4±2,8 Loopsnelheid (m/s): I=1,65±0,26 C=1,58±0,30 Stapsnelheid (stappen/sec): I=2,25±0,26 C=2,12±0,22 Kwaliteit van leven (EQ-5D): I=0,84±0,15 C=0,76±0,24 Complete pijnrespons: I=39% C=15%</p>
Studie	Studiekenmerken	Patiëntkenmerken	Eindpunten	Interventie	Uitkomsten
De Haan et al. (2022)	<p>Studietype: Single center, retrospectieve studie</p> <p>Setting: UMCG, Nederland</p> <p>Mediane follow-up: 49 maanden</p> <p>N op baseline: 82 patiënten kwamen in aanmerking, 64 zijn geïncludeerd in de analyse.</p> <p>Inclusieperiode: 2019</p>	<p>Patiënten die tussen 2008 en 2017 radiotherapie hebben ondergaan voor M. Ledderhose werden per post gevraagd deel te nemen aan de studie.</p> <p>Gemiddelde leeftijd: 59,8±9,7 M/V: 27/37</p>	EQ-5D, Pijnscore (BPI), Pijnrespons, complicaties	Radiotherapie d.m.v. orthovolt (150kV) of met elektronen (8 of 10 MeV).	<p>EQ-5D score follow-up: 0,856±0,13</p> <p>Pijnscore Baseline (retrospectief): 5,7±2,5 Follow-up: 1,7±2,1.</p> <p>Pijnrespons: Compleet: 42 voeten (41,2%) Partieel 38 voeten (37,3%) Geen verandering 22 voeten (22,1%).</p> <p>Lange termijn complicaties: Droge huid (n=10, 15%)</p>

					Roodheid van de huid (n=2, 3%).
--	--	--	--	--	------------------------------------