Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport dendritische celvaccinaties bij de behandeling van volwassen patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 10 september 2021
Status Definitief

Colofon

Uitgave	Extra exemplaren kunt u downloaden vanaf www.zorginstituutnederland.nl.
Zaaknummer	2014075392
Volgnummer	2021005578

Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts niet praktiserend, secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	mw. dr. H. Schelleman
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9
1.1 Aanleiding 9
1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 11
2.1 Vraagstelling 11
2.2 Zoekstrategie 12
2.3 Selectiecriteria 12

3 Resultaten 13
3.1 Resultaten literatuursearch 13
3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 13
3.3 Gunstige effecten interventie 14
3.4 Ongunstige effecten 14

4 Eindbeoordeling 17
4.1 Bespreking relevante aspecten 17
4.2 Eindconclusie 17

Bijlage 1: Zoekstrategie 19

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 21

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 23

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 25

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias 27

Bijlage 6: GRADE evidence profiel 29

Literatuur 31

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ATMP	Geneesmiddel voor geavanceerde therapie (advanced therapy medicinal product)
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BSC	Best ondersteunende zorg (best supportive care)
DFS	Ziektevrije overleving (disease free survival)
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
nDC	Dendritische cellen
OS	Algehele overleving (overall survival)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RFS	Recidiefvrije overleving (recurrence free survival)
RD	Risicoverschil (risk difference)
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
VT	Voorwaardelijke toelating tot het basispakket

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van dendritische celvaccinaties bij de behandeling van volwassen patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie. Dendritische celvaccinaties wordt in dit rapport vergeleken met placebo. Indien dendritische celvaccinaties bewezen effectief is t.o.v. placebo, dan wordt in dit rapport een vergelijking gemaakt met nivolumab (één van de standaardbehandelingen in Nederland voor deze patiëntengroep) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Per 1 april 2016 heeft de minister van VWS dendritische celvaccinaties toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie onder voorwaarde dat onderzoek wordt gedaan naar de effectiviteit en kosteneffectiviteit ervan. Tijdens de periode van voorwaardelijke toelating is een placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (RCT) uitgevoerd in Nederland. Op 1 april 2021 heeft de onderzoeksgroep de resultaten van deze RCT ingediend. Het Zorginstituut heeft op basis hiervan een oordeel gevormd over de effectiviteit van dendritische celvaccinaties bij de behandeling van patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie.

Uit het literatuuronderzoek kwam één studie, namelijk de Nederlandse RCT die is uitgevoerd in het kader van de VT. In deze placebo-gecontroleerde RCT is niet aangetoond dat vaccinatie met dendritische cellen resulteert in een klinisch relevante verlaging van de kans op een recidief. Dit is ook niet aangetoond voor de uitkomstmaat sterfte. Vijf procent van de patiënten die dendritische celvaccinaties kregen, rapporteerde een ernstige bijwerking gerelateerd aan de behandeling. Dit percentage is vergelijkbaar met placebo. Op basis van deze onderzoeksresultaten heeft de onderzoeksgroep besloten om de zorg niet meer te leveren. Op basis van alle gegevens is het Zorginstituut tot de volgende conclusie gekomen:
Dendritische celvaccinaties voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie en is daarmee geen te verzekeren prestatie. Alle geconsulteerde partijen (Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), CieBAG, Nederlandse Federatie voor Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) en Stichting melanoom) zijn het eens met deze conclusie.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Per 1 april 2016 heeft de minister van VWS dendritische celvaccinaties toegelaten tot het basispakket voor de behandeling van volwassen patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie onder voorwaarde dat onderzoek wordt gedaan naar de effectiviteit en kosteneffectiviteit ervan. Op 1 april 2021 heeft de onderzoeksgroep de resultaten van placebo-gecontroleerde RCT die in Nederland is uitgevoerd ingediend bij ZonMw en het Zorginstituut. Het Zorginstituut heeft deze data gebruikt om een oordeel te vormen over de effectiviteit van dendritische celvaccinaties bij de behandeling van patiënten met patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie. Momenteel loopt de voorwaardelijke toelating tot het basispakket (VT) nog, maar op basis van de onderzoeksresultaten heeft de onderzoeksgroep besloten patiënten met stadium IIIB en IIIC niet meer te behandelen met dendritische celvaccinaties.
In dit rapport beoordeelt Zorginstituut Nederland de waarde van dendritische celvaccinaties bij stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie t.o.v. placebo. Indien dendritische celvaccinaties bewezen effectief is t.o.v. placebo, dan beoordeelt Zorginstituut Nederland de waarde t.o.v. één van de standaardbehandelingen in Nederland.

Dendritische celvaccinaties – intranodale injectie
Indicatie: Volwassen patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie.
Claim van de onderzoeksgroep: Tijdens immuuntherapie met dendritische cellen worden lichaamseigen dendritische cellen van een patiënt buiten het lichaam "getraind" om tumorcellen te herkennen. In de lymfeklier activeren de dendritische cellen vervolgens de T-cellen, die na activatie de lymfeklier verlaten en in het lichaam op zoek gaan naar cellen die de tumorspecifieke antigenen tot expressie brengen, om deze tumorcellen vervolgens te doden. Hierdoor zal het percentage patiënten zonder recidief na 2 jaar follow-up hoger zijn bij patiënten die behandeld zijn met dendritisch cellen dan met placebo.
Dosering: In het onderzoek kregen patiënten, 4 weken na de aferese, in totaal drie vaccinaties met dendritische cellen (3-8 miljoen cellen /0,2 ml) intranodaal gedurende 4 weken (om de twee weken een nieuwe injectie). Als patiënten ziektevrij bleven en er geen onaanvaardbare complicaties waren, dan werd deze cyclus van 3 vaccinaties herhaald na 6 en 12 maanden.
Techniek: Om een grote hoeveelheid mononucleaire cellen te verkrijgen, ondergaat een patiënt een leukaferese, waarbij mononucleaire cellen uit het bloed worden gefilterd met behulp van een centrifuge. Uit het afereseproduct worden immature dendritische cellen geïsoleerd. De immature dendritisch cellen worden gematureerd en beladen met verschillende tumorspecifieke antigenen, die op het oppervlak van de dendritische cellen worden gepresenteerd. Vervolgens ondergaat het dendritische cellen-vaccin een aantal kwaliteitscontroles, waarbij wordt gecontroleerd of er geen contaminatie van andere celtypen is en of de dendritische cellen voldoende matuur zijn en in staat om T-cellen te activeren. Ook wordt getest of het product steriel is en vrij van endotoxinen. Als het voldoet aan alle kwaliteitseisen, worden ze aan de patiënt teruggegeven.
Werkingsmechanisme: Dendritische celtherapie is een vorm van immunotherapie, waarbij de afweercellen van het lichaam gestimuleerd worden om afweerstoffen te maken tegen bepaalde tumorcellen met als doel deze op te ruimen.

Bijzonderheden: Het betreft een niet-geregistreerde ATMP die voorwaardelijk is toegelaten tot het basispakket.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Het melanoom is een plaatselijke opeenhoping van pigmentcellen in de huid die veranderd zijn in kankercellen. Het is de minst voorkomende vorm van huidkanker, maar het heeft een sterke neiging tot metastasering en de hoogste mortaliteit in vergelijking met andere typen huidkanker.
Veelal wordt de ABCDE methodiek gebruikt om een melanoom te herkennen en van een (moeder)vlek te onderscheiden, waarbij gekeken wordt of er sprake is van een asymmetrische vorm (A), onregelmatige of niet duidelijke afgelijnde rand (B), een variatie in kleur (C), een relatief grote diameter (D) en of de (moeder)vlek jeukt, bloedt of verandert (E).[I] Verder wordt er gekeken of er sprake is van een 'ugly duckling sign', dat wil zeggen of de moedervlek afwijkt van andere moedervlekken van de patiënt.[I]

1.2.2 Symptomen

Een patiënt met melanoom kan klachten hebben van jeuk, bloedinkjes of wondjes in het gezwel.[II] De 10-jaars overleving is voor patiënten met stadium IIIB 77% en voor stadium IIIC 60%.[III]

1.2.3 Prevalentie en incidentie

In 2019 was de incidentie van melanoom van de huid en externe geslachtsdelen 7.029 gevallen per jaar.[IV] De prevalentie was 28.526, voornamelijk bij de leeftijd tussen 50 en 75 jaar. De incidentie is de laatste jaren gestegen. Deze toename kan veroorzaakt zijn door overdadige en intermitterende blootstelling aan zonlicht in de jeugd bij personen met een blanke huid en mogelijk door andere bronnen van UV straling, zoals via de zonnebank of hoogtezon.

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De standaardbehandeling voor adjuvante systemische behandeling na resectie van een stadium III/V melanoom staat beschreven in een module van de Nederlandse richtlijn melanoom.[V] In dit document wordt aanbevolen om met patiënten, die ziektevrij zijn na resectie van hoog risico stadium III melanoom, de mogelijkheid van adjuvante therapie te bespreken. Patiënten zullen een afweging moeten maken of de impact van een adjuvante behandeling voldoende meerwaarde voor hen heeft, afgewogen tegen de bijwerkingen[1] en ook de kans op overbehandeling[2]. Adjuvante behandelopties bij patiënten met een stadium IIIB en IIIC melanoom zijn: nivolumab, pembrolizumab en voor patiënten met een BRAF gemuteerd melanoom de combinatiebehandeling van dabrafenib en trametinib.

[1] De behandelingen gaan gepaard met bijwerkingen, die ernstig en langdurig kunnen zijn, soms niet meer volledig herstellen (bv. endocriene bijwerkingen) en die zeer zelfden resulteren in overlijden.
[2] Een deel van de patiënten zal á priori nooit metastasen ontwikkelen en daardoor overbehandeld worden.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet dendritische celvaccinaties bij de behandeling van volwassen patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie
Interventie	Dendritische celvaccinaties
Controle-interventie	Eerst placebo en, indien bewezen effectief t.o.v. placebo, dan nivolumab[3]
Cruciale uitkomsten	Algehele overleving; Recidiefvrije overleving; Kwaliteit van leven; Ernstige bijwerkingen.
Relevante follow-up duur	Bij voorkeur een mediane FU van 3 jaar om een effect op algehele overleving te kunnen detecteren
Studiedesign	Placebo-gecontroleerde RCT

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Algehele overleving

In de adjuvante setting is algehele overleving (OS) het meest relevante eindpunt. Klinische relevantiegrens: na een mediane FU van minstens 3 jaar een afname van meer dan 5% in het aantal overlijdens OF meer dan 3% bij een HR < 0,7.[VI]

Recidiefvrije overleving

Aangezien de follow-up tijd voor OS zeer lang is, wordt recidiefvrije overleving (RFS) gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekterecidief hetzij overlijden ongeacht oorzaak, gezien als een op zichzelf staande, cruciale uitkomstmaat. Klinische relevantiegrens: HR < 0,7.[VI] Daarnaast hebben partijen in het VT convenant vastgelegd dat er sprake is van klinisch relevant verschil als het percentage patiënten met een recidief na 2 jaar is afgenomen met 20% (absoluut risicoverschil = -200 per 1000).

Kwaliteit van leven

Tevens wordt kwaliteit van leven als cruciale uitkomstmaat gezien, als er alleen gegevens zijn over RFS. Kwaliteit van leven is gemeten met de volgende gevalideerde vragenlijsten: EQ-5D[4], EORTC-QLQ-C30[5] en FACT-M[6].
Klinische relevantiegrens: 0,08 (op de EQ-5D) en ≥ 10 punten[7] op de EORTC QLQ-C30.[VII] De MCID van de FACT-M is niet bekend. Daarom wordt bij deze vragenlijst de default grenswaarde van 0,5 bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD) aangehouden.

---

[3] Nivolumab is één van de behandelopties die nu wordt aanbevolen in de richtlijn en het eerste middel wat voor deze indicatie op de markt kwam.

[4] Range = 0-1, waarbij 0 betekent dood en 1 een perfecte gezondheid.

[5] Range = 0-100, waarbij een hoge waarde beter is.

[6] Range = 0-204; waarbij een lage waarde beter is.

[7] Een veranderingen van 10-20 punten komt overeen met "een middelmatige verandering" en >20 punten als "grote verandering" in perceptie van patiënten op lichamelijk, emotioneel en sociaal functioneren.

Ernstige bijwerkingen
Voor het bepalen van de ongunstige uitkomsten van de behandeling kijken we naar het percentage geapporteerde ernstige bijwerkingen. Bij deze uitkomstmaat is er geen minimaal klinisch relevant verschil (MCID) beschreven in de literatuur of door de relevante beroepsgroep(en). Daarom hebben wij de default grenswaarde van 1,25 op het relatief risico (RR) aangehouden.
Klinische relevantiegrens: 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek hebben wij begin april 2021 een literatuursearch gedaan naar publicaties over dendritische celvaccinaties en placebo bij de behandeling van volwassen patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd, zijn de gehele artikelen bekeken.

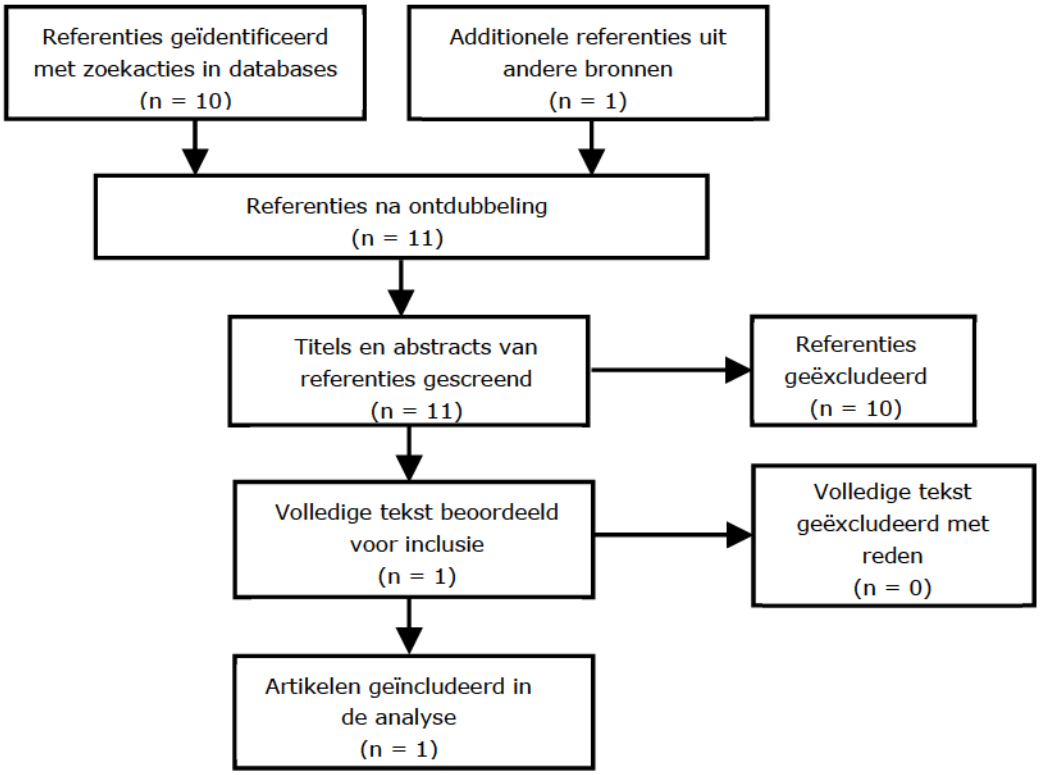
Het volgende inclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:
Melanoom, stadium III en dendritische cellen.

Het volgende selectiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:
RCT.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 11 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Er is één studie geïncludeerd, namelijk de Nederlandse placebo-gecontroleerde RCT die is uitgevoerd in het kader van de voorwaardelijke toelating. In totaal zijn 148 patiënten met melanoom stadium IIIB of IIIC bij wie er sprake was van een complete resectie gerandomiseerd. Dit waren minder patiënten dan de geplande 210, omdat een nieuwe behandeling (nivolumab) vergoed werd vanuit het basispakket waardoor het niet ethisch meer was om de placebo-gecontroleerde studie te continueren. Om toch voldoende power te houden (≥ 80%) heeft de onderzoeksgroep besloten om de follow-up (FU) te verlengen en een survivalanalyse uit te voeren.

De mediane leeftijd van de 148 gerandomiseerde patiënten was 55,2 jaar (range: 22-79,8). 57% van de gerandomiseerde patiënten was man, 56% had een melanoom stadium IIIB, 92% had ECOG performance status 0, 54% had een BRAF V600-mutatie en 70% kreeg adjuvante chemotherapie.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 5. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 6). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Algehele overleving

Na 2 jaar waren respectievelijk 11% en 6% van de patiënten die behandeld waren met dendritische celvaccinaties en placebo gestorven (risicoverschil = 5%; 95% BI: -4% tot 14%). Een FU van 2 jaar is echter te kort om te concluderen dat het gewenste doel van de behandeling (5% afname in het aantal overlijdens na een mediane FU van 3 jaar) niet bereikt kan worden. Tijdens de gehele follow-up (FU: 0-48 mnd) was er geen statistisch significant verschil in het overlijdensrisico (HR = 1,31; 95% BI: 0,67 – 2,56), maar worden wel beide klinische relevantiegrenzen (HR < 0,7 en HR > 1,43) overschreden.
Gradeconclusie: Door de korte FU en het brede 95% BI is het onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of dendritische celvaccinaties resulteert in een klinisch relevante effect op sterfte.

Recidiefvrije overleving

Na 2 jaar was er bij respectievelijk 63% en 49% van de patiënten die behandeld waren met dendritische celvaccinaties en placebo sprake van een recidief (risicoverschil = 12%; 95% BI: -5% tot 30%). De in het convenant vastgelegde gewenste doel (-20%) is dus niet bereikt. Over de tijd was er ook geen statistisch significant verschil in het risico op een recidief (HR = 1,21; 95% BI: 0,88 – 1,66). Op basis van het 95% BI kan een klinisch relevant verhoogd risico niet worden uitgesloten.
Gradeconclusie: Door het brede 95% BI is het onzeker (bewijs van middelmatige kwaliteit) of dendritische celvaccinaties resulteert in een klinisch relevante verhoging van de kans op recidiefvrije overleving. Er zijn echter geen aanwijzingen dat dendritische celvaccinaties resulteert in een klinisch relevante verlaging van de kans op een recidief (het doel van de behandeling).

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is gemeten met de EQ-5D, EORTC-QLQ-30 en FACT-M vragenlijsten gemeten. De resultaten van deze vragenlijsten zijn echter nog niet geanalyseerd.

3.4 Ongunstige effecten

Van de 99 patiënten die gerandomiseerd waren naar een behandeling met dendritische celvaccinaties kregen 2 patiënten geen vaccinatie vanwege een metastase. Als patiënten ziektevrij bleven en er geen onaanvaardbare bijwerkingen waren opgetreden na de eerste cyclus van drie vaccinaties, dan werd de cyclus herhaald na 6 en 12 maanden. Het is onbekend hoeveel patiënten in de interventie-arm stopte na de eerste en tweede cyclus.

In tabel 2 staan de meest voorkomende bijwerkingen en relatief vaak voorkomende ernstige bijwerkingen.

Tabel 2: Ongunstige effecten van dendritische celvaccinaties bij volwassen patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie

	dendritische celvaccinaties
meest frequent	Vermoeidheid, koortsachtige symptomen (49[8]%)
ernstig	Hypokaliëmie en hypocalcemië

Ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling
Gedurende de FU meldde respectievelijk 5% en 6% van de patiënten die behandeld waren met dendritische cellen en placebo een ernstige bijwerking die gerelateerd was aan de behandeling (RR = 0,82; 95% BI: 0,21 – 3,31).
Gradeconclusie: Door het zeer brede 95% BI is het onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of dendritische celvaccinaties resulteert in een klinisch relevant effect op ernstige bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling. In beide studie-armen was de incidentie van ernstige bijwerkingen relatief laag.

[8] In totaal werd 41% geclassificeerd als gerelateerd aan de behandeling.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Het is niet aangetoond dat het doel van de behandeling (een klinisch relevante verlaging van het risico op een recidief of het risico op sterfte) bereikt wordt. Verder heeft de onderzoeksgroep op basis van de onderzoeksresultaten besloten om de zorg niet meer te leveren. Omdat niet bewezen is dat dendritische celvaccinaties bewezen effectief zijn t.o.v. placebo, is in dit rapport geen vergelijking gemaakt met nivolumab (één van de standaardbehandelingen in Nederland) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.2 Eindconclusie

Dendritische celvaccinaties bij de behandeling van volwassen patiënten met stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie voldoet daarom niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur
De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in april 2021 met de volgende zoektermen: melanoma AND (stage 3*) AND (dendritic cells*). Daarnaast hebben we search gelimiteerd tot RCT.

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiënt-kenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
VT onderzoek	RCT, FU = max. 4 jr	148 gerandomiseerde patiënten	Stadium IIIB en IIIC melanoom, na complete resectie	I = nDC vaccinaties C= placebo	- RFS - OS - Kwaliteit van leven - Bijwerkingen - Ernstige bijwerkingen (gerelateerd aan de behandeling)	De inclusie van dit onderzoek is vroegtijdig stop gezet, omdat er nieuwe behandeling (nivolumab) beschikbaar kwam.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiënt-kenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, reden exclusie
Gerritsen, 2020[9]	Randomized, open-label, fase 2 onderzoek	22 (stadium III) en 32 (stadium IV)	Stadium III/IV melanoom	I = nDC + cisplatine C = nDC	- Antigeen-specifieke CD8+ T cellen; - Graad 3+4 bijwerking	Voorloper studie van de fase 3 RCT die in dit rapport beschreven staat. Exclusie = incl. stadium IV patiënten en verkeerde vergelijkende behandeling
Jansen, 2020[10]	Randomized, open-label onderzoek	41 stadium III/IV	Stadium III/IV melanoom	I = nDC (TriMix MEL) C = BSC en cross-over mogelijk als salvage behandeling	- DFS; - Bijwerkingen - Graad 3+4 bijwerking	Exclusie = incl. stadium IV patiënten en verkeerde vergelijkende behandeling.
Overige studies betroffen studies naar andere interventies, dan nDC (n = 6), één studie met nDC bij stadium IV melanoom[11] en één fase 2 niet vergelijkend onderzoek met nDC bij melanoom (stadium onbekend)[12]						

[9] Boudewijns S, Bloemendal M, de Haas N, et al. Autologous monocyte-derived DC vaccination combined with cisplatin in stage III and IV melanoma patients: a prospective, randomized phase 2 trial. *Cancer Immunol Immunother*. 2020;69(3):477-488.

[10] Jansen Y, Kruse V, Corthals J, et al. A randomized controlled phase II clinical trial on mRNA electroporated autologous monocyte-derived dendritic cells (TriMixDC-MEL) as adjuvant treatment for stage III/IV melanoma patients who are disease-free following the resection of macrometastases. *Cancer Immunol Immunother*. 2020;69(12):2589-2598.

[11] Schuler-Thurner B, Dieckmann D, Keikavoussi P, et al. Mage-3 and influenza-matrix peptide-specific cytotoxic T cells are inducible in terminal stage HLA-A2.1+ melanoma patients by mature monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*. 2000;165(6):3492-3496.

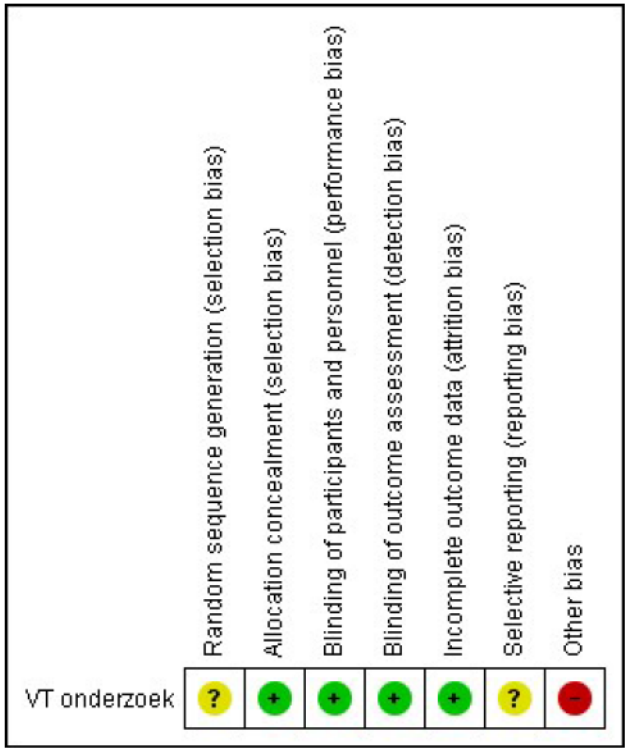
[12] Dillman RO, Cornforth AN, Depriest C, et al. Tumor stem cell antigens as consolidative active specific immunotherapy: a randomized phase II trial of dendritic cells versus tumor cells in patients with metastatic melanoma. *J Immunother*. 2012;35(8):641-649.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
NVVH[iv]	10-12-2019	Richtlijn Melanoom - Adjuvante systemische behandeling na initiële behandeling

NVVH = Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias



- Random sequence generation => In het eindverslag en in het onderzoeksprotocol staat alleen dat er sprake is van "central randomisation system", maar niet het woord random of iets dergelijks;
- Selective reporting => De kwaliteit van leven resultaten zijn nog niet geanalyseerd. Er zijn echter geen aanwijzingen dat dit is vanwege negatieve resultaten op deze uitkomstmaat;
- Other bias => het voorwaardelijk toelatingstraject (VT) is vroegtijdig stop gezet, omdat nivolumab vergoed werd uit het basispakket voor deze groep patiënten waardoor het continueren van de placebogecontroleerde RCT als niet ethisch werd beschouwd. Vroeg gestopte studies kunnen een overschatting geven van het werkelijke effect.

Bijlage 6: GRADE evidence profiel

Vergelijking dendritische celvaccinaties versus placebo bij stadium IIIB en IIIC melanoom na complete resectie.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	nDC	placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
% patiënten overleden op 2 jaar												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [a]	ernstig [b]	niet gevonden	11/99 (11,1%)	3/49 (6,1%)		**50 meer per 1.000** (van 41 minder tot 141 meer)	⊕⊕◯◯ LAAG	CRUCIAAL
Recidiefvrije overleving (follow up: range 0 tot 4 jaar)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [c]	niet gevonden	93 aantal deelnemers	47 aantal deelnemers	**HR 1,21** (0,88 tot 1,66)		⊕⊕⊕◯ REDELIJK	CRUCIAAL
Ernstige bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig [d]	niet gevonden	5/99 (5,1%)	3/49 (6,1%)	**RR 0,82** (0,21 tot 3,31)	**11 minder per 1.000** (van 48 minder tot 141 meer)	⊕⊕◯◯ LAAG	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio

a. De mediane follow-up is koster dan 3 jaar.
b. 95% BI overschrijdt de grenswaarde van +5%, maar niet die van -5%.
c. 95% BI bij het absolute risicoverschil overschrijdt de grenswaarde van 1,43, maar niet die van 0,70.
d. 95% BI overschrijdt de grenswaarde van 0,75 en 1,25.

Literatuur

[I] KWF Kankerbestrijding Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) en het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Geraadpleegd op 1 april 2021 via: Hoe herken je een melanoom (kanker.nl).

[II] Brochurefolder melanoom van KWF. Geraadpleegd via: brochure-Melanoom.pdf (kanker.nl).

[III] Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017; 67: 472-92.

[IV] IKNL incidentie- en prevalentiecijfers melanoom. Geraadpleegd op 1 april 2021 via: NKR Cijfers - IKNL.

[V] Richtlijnendatabase. NVVH. Melanoom - Adjuvante systemische behandeling na initiële behandeling - Richtlijn - Richtlijnendatabase.

[VI] Commissie BOM – Paskwil-criteria 2018: adjuvante behandeling. Geraadpleegd op 1 april 2021 via: Over de adviezen - NVMO.

[VII] Makady A, Kalf RRJ, Ryll B, et al. Social media as a tool for assessing patient perspectives on quality of life in metastatic melanoma: a feasibility study. Health Qual Life Outcomes 2018; 16: 222.